

ProBNP na Estratificação Clínica dos Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Antonio Carlos Pereira-Barretto, Mucio Tavares de Oliveira Jr, Fabio Gazellato Franco, Célia Cassaro-Strunz

São Paulo, SP

Objetivo - Verificar se os níveis da fração N terminal do ProBNP (ProBNP) caracterizam com acurácia a situação funcional dos portadores de insuficiência cardíaca (IC).

Métodos - Foram estudados 69 pacientes com história de IC, idade média de 53,5 anos sendo 78,3 % de homens. Foi verificado se havia correlação entre dados clínicos e ecocardiográficos e os níveis de ProBNP. Os pacientes encontravam-se em classe funcional (CF) CF I 14%, CF II 40,6%, CF III 28,1% e CF IV 23,4%. A fração de ejeção (FE) média foi de 0,28.

Resultados - Os valores do ProBNP foram semelhantes em ambos os sexos, nas diferentes cardiopatias e nos pacientes jovens e idosos. Não houve correlação entre a FE e os níveis de ProBNP. Os níveis de ProBNP foram significativamente menores nos pacientes em CF I do que em CF II (42 vs 326,7 pmol/l, $p=0,0001$), em CF II do que em CF III ($p=0,01$) e semelhantes entre CF III e CF IV (888,1 vs 1082,8 pmol/l, $p=0,25$). Valores acima de 100 pmol/l permitiram identificar os portadores de descompensação cardíaca com uma sensibilidade de 98%.

Conclusão - Valores > 100 pmol/l são indicativos de descompensação cardíaca e pacientes com insuficiência cardíaca avançada apresentaram valores > 270 pmol/l. A dosagem de ProBNP auxiliou na caracterização funcional dos portadores de insuficiência cardíaca.

Palavras chave: insuficiência cardíaca, ProBNP, descompensação cardíaca

A insuficiência cardíaca é uma síndrome cujo diagnóstico é baseado fundamentalmente, em dados clínicos¹⁻⁵. Com base nas queixas dos pacientes compõe-se a suspeita diagnóstica, confirmada pelos sinais clínicos que muitas vezes, especialmente nas formas mais leves, impedem sua definição. Os exames complementares, quando positivos auxiliam no diagnóstico, mas, com frequência, dificultam a conclusão do que denominamos de resultados positivos. Por exemplo, a fração de ejeção normal não afasta o diagnóstico (pode ser decorrente de disfunção diastólica) e quando reduzida não indica com certeza se o paciente tem insuficiência cardíaca, pois o mesmo poderia ser portador de disfunção ventricular assintomática.

Mais ainda mais, as informações dos exames são, com frequência, inespecíficas.

Até recentemente não tínhamos um exame que fosse um real marcador da falência cardíaca. Os peptídeos natriuréticos aumentam precocemente na descompensação cardíaca, são liberados quando há distensão dos átrios e ventrículos e marcam a presença de falência cardíaca⁶⁻¹⁰. Vários estudos vêm demonstrando uma boa correlação entre seu aumento e a presença da insuficiência cardíaca⁶⁻¹⁰.

Neste artigo apresentamos nossa experiência inicial com a dosagem do ProBNP para o diagnóstico e orientação terapêutica dos pacientes com insuficiência cardíaca.

Métodos

Foram estudados 69 pacientes com história de insuficiência cardíaca, 45 portadores de insuficiência cardíaca crônica em seguimento ambulatorial e 24 portadores de insuficiência cardíaca descompensada atendidos no Pronto Socorro ou internados para compensação cardíaca, com idades variando de 18 a 84 anos (média $53,5 \pm 12,9$), sendo 54 homens e 15 mulheres.

Após a avaliação clínica os pacientes foram classificados conforme sua situação funcional, de acordo com os critérios da *New York Heart Association*, encontrando-se 9 em classe funcional (CF) I, 27 em CF II, 18 em CF III e 15 em CF IV.

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP

Correspondência: Antonio Carlos Pereira Barretto - InCor - Av. Dr. Eneas C. Aguiar, 44 - 05403-000 - São Paulo, SP - E-mail: pereira.barretto@incor.usp.br

Recebido para publicação em 28/1/03

Aceito em 14/4/03

Com base nos dados da história clínica e resultados dos exames, foram identificadas a cardiopatia hipertensiva em 24 pacientes, cardiopatia isquêmica em 16, cardiopatia chagásica crônica em 15, cardiomiopatia dilatada idiopática em 12 e cardiopatia secundária à valvopatia em 2.

Todos os pacientes foram submetidos a estudo ecocardiográfico valorizando-se o diâmetro diastólico e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Os dados do ecocardiograma mostraram diâmetros diastólicos do ventrículo esquerdo, variando de 45 a 94mm (média 68,9±10,6mm) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 0,12 a 0,66 (média 0,28±0,10).

Para a dosagem do ProBNP utilizou-se um kit da marca Roche (Mannheim, Germany) em equipamento automatizado, Elecsys 1010 (Roche Diagnóstica Brasil). Todas as amostras de material biológico foram submetidas à análise no mesmo dia, a fim de evitar as variações interdia do ensaio. O coeficiente de variação do método intradia é $\leq 3,0\%$.

Os pacientes hospitalizados tiveram a sua situação de hospitalização reavaliada após 10 dias e foram divididos em dois grupos, os que haviam tido alta e os que permaneciam hospitalizados.

Procurou-se verificar se havia alguma relação entre os níveis de ProBNP e a idade, o sexo, a etiologia da agressão miocárdica, a classe funcional e os dados do ecocardiograma. Para os pacientes hospitalizados procurou-se verificar se alguma das variáveis analisadas diferia entre os que tiveram ou não alta em 10 dias.

As variáveis numéricas foram expressas através da média aritmética e desvio padrão e comparadas pelo teste de Student.

Foi considerado significativo o valor de $p < 0,05$ para os testes bicaudais.

Resultados

Os valores de ProBNP variaram de 10,4 a 4139 pmol/l (média 590,4±772,4 pmol/l).

Não houve qualquer relação entre os níveis de ProBNP e a idade, o sexo, a etiologia da agressão miocárdica, o diâmetro diastólico e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Na tabela I apresentamos os dados clínicos, ecocardiográficos e os valores do ProBNP, conforme a classe

funcional. Os diâmetros diastólicos do ventrículo esquerdo dos pacientes em CF I foram menores do que aqueles em CF II e III e semelhante aos em CF IV. Os diâmetros diastólicos dos pacientes em CF II foram maiores do que os observados nos casos em CF I, CF III e IV. Não houve diferença entre os diâmetros diastólicos dos pacientes em CF III e IV.

Os valores do ProBNP diferiram significativamente, conforme a classe funcional (tab. I). Os valores na CF I (42±34,4 pmol/l) foram diferentes das demais classes funcionais ($p = 0,0001$). Os pacientes em CF II (326,7±326,5 pmol/l) apresentaram níveis menores do que aqueles em CF III e IV ($p = 0,01$). Os valores observados nos pacientes em CF III (888,1±892,1 pmol/l) não diferiram dos em CF IV (1082,8±1045,1 pmol/l) ($p = 0,25$) (fig. 1). As demais variáveis foram semelhantes.

Para determinação dos valores para o diagnóstico e estratificação da descompensação cardíaca, considerando como valor de corte 100 pmol/l, observamos que somente um paciente classificado como em CF I apresentava nível de ProBNP > 100 pmol/l (120 pmol/l) e apenas cinco classificados como portadores de insuficiência cardíaca descompensada tiveram valores < 100 pmol/l (todos em CF II). Nenhum paciente em CF III ou CF IV teve valores de ProBNP < 270 pmol/l.

Os pacientes atendidos no Pronto Socorro ou hospitalizados apresentaram nível de ProBNP de 921,3±1128,5 pmol/l. Aqueles que puderam receber alta em até 10 dias apresentaram valores médios de 619,2±414,8 pmol/l e os que permaneceram hospitalizados ou faleceram durante a hospitalização valores médios de 1616,6±1568,1 pmol/l ($p = 0,096$).

Discussão

A dosagem de ProBNP veio preencher uma lacuna na área diagnóstica, tornando possível o diagnóstico da insuficiência cardíaca através de um exame de laboratório com alta sensibilidade e especificidade⁶⁻¹¹.

A insuficiência cardíaca é uma doença que, nos últimos anos, vem sendo melhor estudada, pois cada vez é mais frequente e responsável por gastos crescentes, tanto por parte da Saúde Pública, como do setor privado, além de ser uma síndrome evolutiva e de prognóstico reservado para os casos mais graves¹²⁻¹⁴.

O diagnóstico precoce da disfunção ventricular assintomática ou da insuficiência cardíaca permite que o trata-

Tabela I - Dados clínicos, ecocardiográficos e níveis de ProBNP conforme classe funcional

Variável	Classe funcional			
	CF I	CF II	CF III	CF IV
N	9	27	18	15
Idade	56,7(11,6)	49,7(9,3)	54,7(11,7)	57,5(19,2)
Homens (%)	77,7%	86,3%	77,7%	60%
FEVE	0,32(0,12)	0,27(0,06)	0,26(0,08)	0,29(0,14)
DDVE (mm)	60,3(5,8)	74,6(7,9)	68,3(11,5)	63,6(11,5)
ProBNP (pmol/l)	42(34,4)	326,7(326,5)	881,1(892,1)	1082,7(1045,1)

Variáveis numéricas média e entre parênteses desvio padrão, FEVE- fração de ejeção do ventrículo esquerdo, DDVE- diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo.

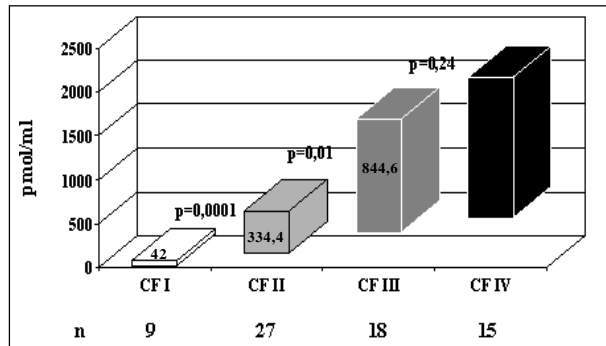


Fig. 1 - Gráfico mostrando os valores médios e o desvio padrão do ProBNP conforme a classe funcional.

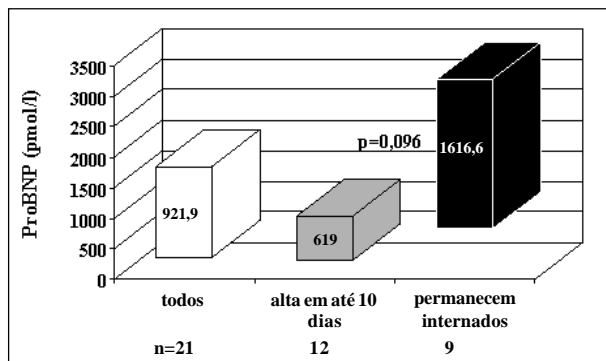


Fig. 2 - Gráfico mostrando os valores médios dos pacientes hospitalizados e dos que puderam ou não ter alta com 10 dias de tratamento.

mento com inibidores da enzima conversora da angiotensina e dos betabloqueadores seja prontamente instituído, modificando sua história natural^{15,16}.

Quanto à insuficiência cardíaca um de seus problemas é o diagnóstico, geralmente empírico e fundamentado importantemente nas manifestações clínicas, por vezes, inespecíficas¹⁻⁵. Os exames complementares embora de grande auxílio no seu diagnóstico também são pouco específicos, de forma que muitos pacientes continuam mal diagnosticados. Essa dificuldade é ainda maior nos idosos, frente a comorbidades apresentadas com grande frequência.

A presença de cansaço, dispnéia e edema de membros inferiores, sintomas que mais frequentemente nos levam ao diagnóstico da falência cardíaca são comuns a doenças pulmonares, hepáticas e em alguns pacientes o diagnóstico diferencial é trabalhoso e incerto deixando dúvidas inclusive com relação à concomitância de doenças.

A presença de ritmo galope, estase jugular, sinais clínicos mais específicos auxiliam bastante na caracterização clínica desta síndrome, mas podem não estar presentes nas formas iniciais ou serem intermitentes¹⁻⁵. Não há sinais, entre os exames complementares que sistematicamente permitam diagnosticar a insuficiência cardíaca.

O diagnóstico clínico baseado em evidências clínicas tem se mostrado pouco eficaz, e foi, provavelmente, o responsável pelos resultados duvidosos em vários ensaios, tendo como exemplo, os estudos com digital, pois quando

eram selecionados os pacientes com base nos sintomas para avaliar se o digital era útil ou não para o tratamento da insuficiência cardíaca, a evolução dos pacientes com ou sem digital era semelhante¹⁷⁻¹⁹. Somente para os pacientes com 3ª bulha a suspensão do digital provocava deterioração clínica dos pacientes¹⁷. Por outro lado, na seleção de pacientes, com base no grau de disfunção ventricular (fração de ejeção < 0,40), pôde-se verificar que o digital melhorava a evolução dos que eram tratados com a droga e a sua suspensão induzia a uma piora na maioria dos pacientes²⁰⁻²².

Apesar da dificuldade do diagnóstico clínico da insuficiência cardíaca, nos pacientes com a síndrome, a sua estratificação pela intensidade dos sintomas, utilizando a classificação da *New York Heart Association*, tem identificado com eficiência os pacientes com pior prognóstico, entretanto, em grupos específicos, como por exemplo, na análise de pacientes em situação avançada, com todos os pacientes em CF III/IV ela perde a capacidade de identificar quais os pacientes evoluíram pior e parâmetros adicionais tornam-se de utilidade para essa estratificação²³⁻²⁷.

O ecocardiograma, sem dúvida, é um exame que se tem mostrado um excelente auxiliar no diagnóstico da insuficiência cardíaca, pelo grande número de informações que oferece. O ecocardiograma permite avaliar o grau de dilatação cardíaca e da disfunção ventricular, diagnosticar e quantificar a disfunção valvar, verificar se a contração é homogênea ou se há comprometimento segmentar, dados fundamentais para o diagnóstico da cardiopatia e da disfunção cardíaca e ponto chave para o diagnóstico da insuficiência cardíaca. Entretanto, nenhum desses dados é específico. Nossa observação revela que a fração de ejeção e o grau de dilatação ventricular podem não diferir nos pacientes com e sem insuficiência cardíaca congestiva nos portadores de forma avançada da doença²²⁻²⁵. Os estudos SOLVD prevenção e tratamento^{26,27} são outra demonstração de que a fração de ejeção por si só não caracteriza a insuficiência cardíaca, pois uma fração de ejeção < 0,35 foi o critério comum aos dois braços do estudo, diferindo somente pela presença de sintomas (portanto de insuficiência cardíaca) no braço tratamento.

A disfunção ventricular é a principal causa da insuficiência cardíaca e um importante determinante prognóstico da síndrome, mas a situação periférica de cada paciente tem muita importância no desencadeamento da descompensação cardíaca, e é difícil de ser acessada e ainda pode estar alterada por doenças sistêmicas. Assim, a avaliação apenas da função cardíaca pode não exprimir a situação clínica do paciente²²⁻²⁸.

Crescem os dados demonstrando que a dosagem dos peptídeos natriuréticos pode suprir esta deficiência, uma vez que esses parecem indicar com especificidade quais pacientes estão apresentando insuficiência cardíaca⁶⁻¹⁰. Até o momento, foram descritos 4 peptídeos natriuréticos, estruturalmente semelhantes, mas geneticamente distintos, identificados pelas quatro primeiras letras do alfabeto. O peptídeo natriurético atrial (ANP) é secretado, primordialmente, pelos átrios em resposta à distensão das câmaras, o BNP é se-

cretado pelos átrios e pelas células miocárdicas ventriculares. Na insuficiência cardíaca, entretanto, o principal produtor de BNP é o miocárdio ventricular. O CNP é expresso pelo sistema nervoso central e pelo endotélio. O local de produção do DNP não é conhecido, persistindo alguma controvérsia se seria realmente um neurohormônio ou produto de degradação de outros peptídeos⁶. Os estudos vêm mostrando que os níveis dos peptídeos A, B e D estão aumentados na insuficiência cardíaca. Os níveis de peptídeo natriurético C não se encontram elevados na insuficiência cardíaca⁶.

A distensão das fibras cardíacas, quer por sobrecarga de volume quer por sobrecarga de pressão das câmaras, e a ativação de outros neuro-hormônios (endotelina-1) deflagram a estimulação dos peptídeos natriuréticos. Os níveis de BNP se correlacionam, diretamente, com a classe funcional, com as medidas hemodinâmicas, incluindo a pressão diastólica do ventrículo esquerdo e, inversamente, à fração de ejeção do ventrículo esquerdo⁶⁻¹¹. Esses estudos mostraram também que os níveis elevados de BNP são indicativos de aumento da morbi/mortalidade observada nesta síndrome⁶⁻¹¹.

Os crescentes dados com a dosagem de peptídeos natriuréticos vêm documentando seu valor na estratificação dos pacientes com doença cardíaca e insuficiência cardíaca, na detecção da disfunção ventricular diastólica e no diagnóstico diferencial da dispnéia⁶⁻¹¹. Frente aos resultados obtidos, os grupos de estudos em insuficiência cardíaca incluíram sua dosagem como elemento importante no algoritmo de diagnóstico da insuficiência cardíaca ao lado do eletrocardiograma e da radiografia de tórax^{4,5}.

OBNP é um neuro-hormônio, com efeito vasodilatador, tem efeitos natriurético, diurético e antimiotogênicos. Os seus níveis se elevam precocemente na disfunção ventricular, segundo grandes estudos. Nos estudos SAVE e SOLVD prevenção pode-se observar que dentre os neurohormônios elevados nos pacientes com disfunção ventricular assintomática havia uma elevação importante e precoce dos peptídeos natriuréticos^{26,29}. A vasodilatação resultante deste aumento, provavelmente, induz à melhora hemodinâmica, fato que deve ter auxiliado a manutenção dos pacientes sem sintomas. Na análise da elevação dos neurohormônios pode-se observar que o peptídeo natriurético foi o que mais se elevou^{26,29}. Desta forma a dosagem desses peptídeos permitem diagnosticar a disfunção ventricular, mesmo quando o paciente persiste assintomático.

Os níveis do peptídeo natriurético tipo B podem ser aferidos de duas maneiras: pela análise do BNP ou pela dosagem da fração N terminal do ProBNP, que é um produto de degradação biologicamente inativo. Os resultados das duas análises são muito semelhantes ($r^2=0,94$), sendo os níveis do ProBNP mais elevados (3,48 vezes)³⁰. As vantagens do ProBNP sobre o BNP dizem respeito à sua maior estabilidade *in vitro* (até 3 dias à temperatura ambiente), importante para o transporte de amostras ao laboratório e maior concentração plasmática, o que diminui o erro de dosagem.

Nossos resultados foram semelhantes aos da literatura, com os pacientes com insuficiência cardíaca apresentando elevação significativa dos níveis de ProBNP em rela-

ção aos em CF I³⁰⁻³⁴. Nos artigos em que se utilizou o ProBNP para o diagnóstico da insuficiência cardíaca foram encontrados valores > 120 ou 140 pmol/l, como indicadores da presença de falência cardíaca³¹⁻³⁴. Esses resultados não diferiram dos nossos, uma vez que nenhum paciente em CF I teve valores superiores a 120 pmol/l. Para os pacientes em CF II, dados da literatura apontam para valores em torno de 250 pmol e, para pacientes mais graves, valores médios > 450 pmol/l. No nosso estudo para pacientes em CF II encontramos valores médios de 320 pmol/l.

Os resultados de ProBNP permitiram uma estratificação mais precisa dos pacientes, pois encontramos níveis muito elevados nos pacientes muito sintomáticos (CF III ou IV), valores intermediários nos pacientes em CF II e nos pacientes com disfunção ventricular sem sintomas inferiores a 120 pmol/l (fig. 1). A dosagem do ProBNP identificou eficientemente os pacientes sintomáticos, e nesta casuística foi muito superior aos dados do ecocardiograma que não auxiliaram na identificação, pois a maioria dos pacientes tinha redução da fração de ejeção com valores ao redor de 0,35 (tab. I).

Alem de útil no diagnóstico e estratificação dos pacientes com insuficiência cardíaca, os níveis do ProBNP, dosados na internação, sinalizaram quais pacientes puderam ser compensados em até 10 dias e os que necessitaram de mais tempo para a compensação. Os pacientes que se internaram com níveis mais elevados foram mais difíceis de compensar do que os com níveis mais baixos (fig. 2).

Em relação aos dados da literatura pudemos observar que os níveis que obtidos nos pacientes em CF III/IV foram mais elevados, fato esperado, pois nossa população era mais grave do que as descritas em vários artigos, o que pode ser afirmado uma vez que a mortalidade de nossos pacientes em um ano permanece atingindo níveis de cerca de 60% ao ano, enquanto os da literatura são inferiores a 40%^{23-25,35,36}.

Ao lado do seu valor no diagnóstico da insuficiência cardíaca e da disfunção ventricular assintomática, as dosagens de ProBNP e do BNP têm se mostrado de utilidade na orientação do tratamento dos pacientes, pois com um tratamento eficaz, obtemos uma redução dos seus níveis³¹. A não redução dos níveis é indicativo de que o tratamento não está sendo eficaz ou que o paciente é muito grave com prognóstico reservado^{31,32}. Os estudos têm demonstrado que o tratamento conduzido pelos níveis dos peptídeos natriuréticos promove resultados mais expressivos do que os orientados pela avaliação subjetiva do clínico³¹.

Nesta experiência inicial com a dosagem do ProBNP pudemos observar a sua utilidade para o diagnóstico da insuficiência cardíaca. Nenhum paciente sem sintomas apresentou resultado superior a 120 pmol/l com a maioria dos valores situando-se abaixo de 100 pmol/l. Os pacientes sintomáticos apresentaram níveis elevados com uma sensibilidade de 98%, com valores mais elevados nos mais sintomáticos. Os resultados do ProBNP apresentaram melhor correlação com a situação funcional dos pacientes do que os dados ecocardiográficos, uma vez que o diâmetro diastólico e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo não

foram diferentes nas diferentes classes funcionais, sendo os níveis de ProBNP nitidamente diferentes. A dosagem do ProBNP auxiliou na avaliação prognóstica dos pacientes,

identificando os que puderam ter alta com menor tempo de hospitalização e sinalizando os que iriam requerer mais atenção.

Referências

1. Braunwald E, Collucci WS, Grossman W. Clinical aspects of heart failure. In: Braunwald E., ed. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 5th Edition. Philadelphia: WB Saunders Co., 1997: 445-70.
2. Stocco R, Pereira-Barretto AC. Insuficiência Cardíaca Congestiva - Critérios Diagnósticos. In: Timerman A, Cesar LAM, eds. Manual de Cardiologia – SOCESP. 1st Edition. São Paulo: Atheneu, 2000: 32-5.
3. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 574-81.
4. Remme WJ, Swedberg K. Task force report. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
5. II Diretrizes para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79(suppl IV): 1-46.
6. Adams KF, Mathur VS, Georgiade M. B-type natriuretic peptide: from bench to bedside. *Am Heart J* 2003; 145: S34-S46.
7. Masel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
8. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, et al. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1934-41.
9. Villacorta H, Duarte A, Duarte NM, et al. Valor do peptídeo natriurético cerebral no diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva em pacientes atendidos com dispnéia na unidade de emergência. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79: 564-72.
10. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202-9.
11. Shuthers AD. Introducing a new role for BNP: as a general indicator of cardiac structural disease rather than a specific indicator of systolic dysfunction only. *Heart* 2002; 87: 97-8.
12. Pereira-Barretto AC, Ramires JAF. Insuficiência cardíaca: um problema de Saúde Pública. *Rev Bras Cardiol* 2000; 2: 142-7.
13. Giles T. The cost-effective way forward for the management of the patient with heart failure. *Cardiology* 1996; 87(suppl 1): 33-9.
14. DATASUS – Ministério da Saúde – <http://www.datasus.gov.br>
15. Arnold JMO, Yusuf S, Young J, et al. Prevention of heart failure in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. *Circulation* 2003; 107: 1284-90.
16. The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
17. Starr I, Luchi RJ. Blind study on the action of digitoxin on elderly women. *Am Heart J* 1969; 78: 740-51.
18. Johnson GD, McDevitt DG. Is maintenance digoxin necessary in patients with sinus rhythm? *Lancet* 1979; 1: 567-70.
19. The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *JAMA* 1988; 259: 539-44.
20. Packer M, Gheorguiade M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993; 329: 1-7.
21. Uretsky BF, Young JB, Shahidi, et al. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 955-62.
22. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-33.
23. Oliveira Jr MT, Pereira-Barretto AC, Canesin MF, Terzi CB, Wasjbrodt DB, Ramires JAF. Mortalidade hospitalar e preditores de óbito em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2000; 10: 38.
24. Canesin MF, Giorgi D, Oliveira Jr MT, et al. Ambulatory blood pressure monitoring of patients with heart failure: a new prognosis marker. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78: 83-9.
25. Del Carlo CH, Pereira-Barretto AC, Cassaro-Stuntz C, Latorre RDO, Ramires JAF. Cardiac troponin T and left ventricular ejection for early risk stratification in decompensated heart failure. *J Card Fail* 2001; 7: 68.
26. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
27. 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.
28. Coats AJS. Heart failure. What causes the symptoms of heart failure? *Heart* 2001; 86: 574-78.
29. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
30. Mason S, Vago T, Baldi G, et al. Comparative measurement of N-terminal Pro-brain natriuretic peptide in ambulatory patients with heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 761-63.
31. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-30.
32. Omland T, Persson A, Ng L, et al. N-terminal Pro-B type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 2913-18.
33. Richards AM, Nicholls G, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal Pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neuro-hormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921-9.
34. Zugck C, Haunzetter A, Kruger C, et al. Impact of beta-blocker treatment on the prognosis value of currently used risk predictors in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1615-22.
35. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106: 2194-9.
36. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.