

## Efeitos do Carvedilol na Insuficiência Cardíaca por Cardiomiopatia Dilatada. Resultado de Estudo Duplo-Cego, Randômico, com Grupo Placebo-Controle (Estudo CARIBE)

Paulo Roberto Chizzola, Humberto Felício Gonçalves Freitas, Márcia Azevedo Caldas, Joicyly Melo da Costa, Cláudio Meneghetti, Norma Vasconcelos Saldanha Marinho, Alfredo José Mansur, José Antonio Franchini Ramires, Edimar Alcides Bocchi

São Paulo, SP

**Objetivo** - Estudar os efeitos do carvedilol em portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática.

**Métodos** - Avaliados em estudo duplo-cego randômico, com grupo placebo-controle, 30 pacientes (7 mulheres) com insuficiência cardíaca classe funcional II a III, idades de 28 a 66 (média  $43 \pm 9$ ) anos e fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 8% a 35%. Adicionado carvedilol para 20 pacientes e placebo para 10 à terapêutica habitual. Iniciado 12,5mg e aumentado semanalmente até 75mg/dia, conforme tolerância. Realizados avaliação clínica, eletrocardiograma, ecocardiograma e ventriculografia radioisotópica na fase pré-tratamento, e repetidos após 2 meses e após 6 meses em uso da medicação.

**Resultado** - Houve redução da frequência cardíaca ( $p=0,016$ ), aumento da fração de encurtamento do ventrículo esquerdo ( $p=0,02$ ) e aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo ( $p=0,017$ ) com o uso do carvedilol em relação ao grupo placebo.

**Conclusão** - O carvedilol adicionado à terapêutica usual da insuficiência cardíaca resultou em melhora da função cardíaca.

**Palavras-chave:** insuficiência cardíaca, beta-bloqueador, cardiomiopatia dilatada

O objetivo do tratamento em portadores de insuficiência cardíaca é melhorar os sintomas e retardar a evolução da disfunção ventricular, assim como diminuir a mortalidade.

Habitualmente, a terapêutica medicamentosa baseia-se na associação de diurético, digital, inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou nitrato, e vasodilatadores<sup>1</sup>. Desses, apenas os inibidores da enzima de conversão da angiotensina reduzem a mortalidade<sup>2-4</sup>. Apesar dos evidentes benefícios do bloqueio beta-adrenérgico em pacientes com disfunção ventricular<sup>5</sup>, a redução do risco de morte no tratamento da insuficiência cardíaca só foi demonstrada com o uso do carvedilol<sup>6</sup>, bloqueador beta-adrenérgico não-seletivo de terceira geração, vasodilatador pelo bloqueio alfa 1-adrenérgico, com atividade antioxidante e inibidor da apoptose<sup>7,8</sup>.

Com o objetivo de avaliar a tolerância e eficácia da adição do carvedilol à terapêutica convencional (digital, diuréticos e inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou vasodilatadores e nitratos) dos pacientes com insuficiência cardíaca grave em nosso meio, cuja faixa etária é mais jovem<sup>9</sup>, descrita nos trabalhos publicados<sup>10</sup>, realizamos o presente estudo.

### Métodos

Foram convidados a participar do estudo 53 pacientes em avaliação ambulatorial da seleção para transplante cardíaco.

Os critérios de inclusão foram: insuficiência cardíaca por cardiomiopatia dilatada idiopática, em classe funcional II ou III pela classificação da *New York Heart Association*, em seguimento clínico com uso regular da medicação, com ritmo sinusal ao eletrocardiograma de repouso, fração de ejeção do ventrículo esquerdo <35% pela ventriculografia radioisotópica e com conformação torácica que possibilitasse janela ecocardiográfica adequada para aquisição de imagem para medida dos diâmetros das câmaras cardíacas.

Os critérios de exclusão foram: uso abusivo de álcool;

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP  
Correspondência: Paulo Roberto Chizzola - Incor - Divisão de Clínicas - Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44 - 05403-000 - São Paulo, SP  
Recebido para publicação em 13/5/99  
Aceito em 6/10/99

pressão arterial sistêmica na sístole <85mmHg ou >160mm-Hg e na diástole >100mmHg; frequência cardíaca <60bpm; uso prévio de medicação beta-bloqueadora para tratamento da insuficiência cardíaca; bloqueio atrioventricular do segundo grau Mobitz tipo II ou bloqueio atrioventricular total; evidência de broncoespasmo ao exame físico ou possibilidade de gravidez vigente.

Para o estudo de 30 casos, conforme desenho inicial, 53 pacientes foram convidados (fig. 1). Treze recusaram participar da avaliação e 10 foram excluídos (cinco apresentavam janela ecocardiográfica inadequada, dois fibrilação atrial ao eletrocardiograma, um valvopatia primária, um faleceu durante a fase de avaliação inicial e uma ficou grávida). Dos 30 pacientes (7 mulheres e 23 homens), 20 foram distribuídos de forma aleatória para o uso do carvedilol e 10 para o uso do placebo. O perfil da população nos dois grupos na fase pré-tratamento encontra-se na tabela I.

Todos os pacientes receberam informações e esclarecimentos com respeito ao protocolo de estudo e sua participação. Após consentimento, o paciente foi incluído para estudo duplo-cego com grupo placebo-controle de forma aleatória. O protocolo de estudo foi avaliado e aprovado pela comissão de ética do hospital.

Na fase pré-tratamento, os pacientes realizaram consulta clínica, eletrocardiograma de repouso, ventriculografia

radioisotópica, ecocardiograma, dosagem plasmática de frações das catecolaminas, hemograma, dosagem sérica de uréia, creatinina, glicose, sódio e potássio e análise do sedimento urinário.

A adição do carvedilol\*, ou placebo, foi iniciada na dose de 6,25mg duas vezes/dia, e aumentada semanalmente para 12,5mg e 25mg duas vezes/dia e, posteriormente, para 25mg três vezes/dia, conforme tolerância e adesão do paciente. Procuramos atingir dose de 75mg/dia, superior aos 50mg/dia recomendado<sup>11</sup>, pela evidente relação de melhora com a dose do carvedilol<sup>12</sup>. Após alcançada a dose máxima desejada, ou tolerada, o paciente era reavaliado em consulta clínica mensal ou em período mais curto, conforme a necessidade clínica. Os exames complementares foram repetidos após dois e seis meses em uso da medicação.

As variáveis quantitativas foram apresentadas de forma descritiva em tabelas contendo média, desvio padrão, valores mínimo e máximo. As variáveis aferidas em mais de uma condição de avaliação ( $\Delta t_0$ ,  $\Delta t_1$  e  $\Delta t_2$ ) foram estudadas segundo a técnica multivariada de análise de perfil. Esta técnica tem como objetivo analisar simultaneamente as variáveis grupo e condição de avaliação, seus efeitos conjuntos (interação) e isolados.

As três hipóteses básicas a serem testadas na análise de perfil são  $H_{01}$ : os perfis de médias dos grupos estudados são paralelos entre si, ou seja, não existe interação entre o fator grupo e o fator condição de avaliação;  $H_{02}$ : os perfis de médias dos grupos estudados são coincidentes, ou seja, não existe efeito do fator grupo;  $H_{03}$ : os perfis de médias dos grupos estudados são paralelos ao eixo das abscissas, ou seja, não existe efeito do fator condição de avaliação. Os valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes<sup>13</sup>.

## Resultados

Foram excluídos oito pacientes do estudo: dois por intolerância ao uso da medicação, um com carvedilol e um com placebo; quatro casos em uso do carvedilol por má adesão ao seguimento clínico; um em uso do placebo teve morte súbita durante a fase de incremento da medicação e um em uso do placebo foi excluído por mudança no regime terapêutico.

Quanto à dose da medicação, dos que permaneceram em seguimento, somente dois pacientes em uso do carvedilol não toleraram dose superior a 50mg/dia. Os demais seguiram em uso de 75mg/dia.

Quanto à evolução da classe funcional da insuficiência (fig. 2), segundo a classificação da *New York Heart Association*, dentre os pacientes em uso de placebo, cinco permaneceram em classe funcional II durante todo o período do estudo, um apresentou melhora da classe funcional III para classe funcional II e um da classe funcional II para I. Dentre os pacientes em uso de carvedilol, quatro permaneceram em classe funcional II durante todo o período do estudo, quatro apresentaram melhora da classe funcional III para II e sete da classe funcional II para I.

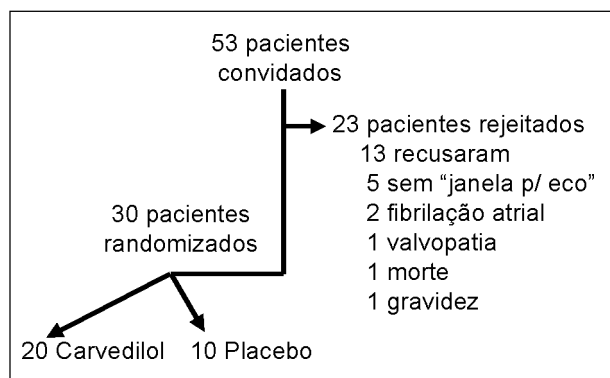


Fig. 1 - Desenho do estudo na seleção dos candidatos até atingir os 30 pacientes previstos para serem distribuídos: 10 para uso do placebo e 20 para uso do carvedilol, de forma aleatória.

Tabela I - Característica da população na fase pré-tratamento		
Variável	Placebo	Carvedilol
Idade (anos)	41,7+9,0	45,4+9,1
Peso (kg)	69,6+15,1	65,4+11,1
Sexo (*masculino / feminino)	*5/2	*10/5
Classe funcional (*II/III)	*6/1	*10/5
Diâmetro diastólico do VE (mm)	77,7 +14,3	75,7 +8,7
Diâmetro sistólico do VE (mm)	66,4 +12,7	65,5 +7,7
Fração de encurtamento (%)	14,7 +2,4	13,3 +1,5
Fração de ejeção do VE (%)	22,5 +8,5	21,3 +6,2
Pressão arterial sistólica (mmHg)	110,3 +15,1	104,1 +14,4
Pressão arterial diastólica (mmHg)	78,8 +15,5	75,3 +10,2
Frequência cardíaca (bpm)	85,7 +12,7	83,3 +13,2
Noradrenalina plasmática (pg/ml)	448 +74,9	550,8 +341,7

\* Dilatrend® - Asta Médica

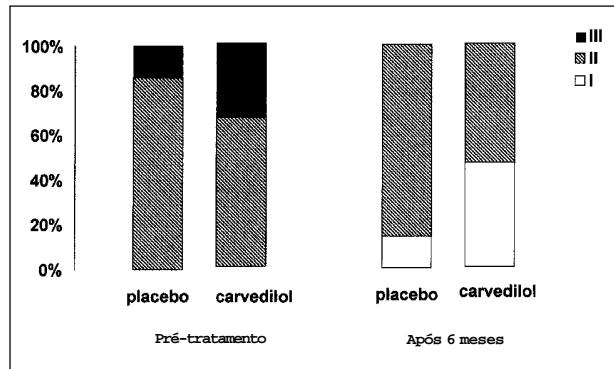


Fig. 2 - Distribuição da evolução da classe funcional da insuficiência cardíaca nos grupos, em uso de placebo e carvedilol, na fase pré-tratamento e após seis meses em uso de medicação.

Quanto à frequência cardíaca (fig. 3), houve queda da média nos pacientes em uso do carvedilol, de 83bpm para 61bpm em dois meses de uso da droga, e em seis meses manteve-se em 63bpm. Diferente do grupo em uso do placebo que manteve a frequência cardíaca inalterada, próximo de 80bpm durante o período de estudo ( $P=0,016$ ).

Quanto aos diâmetros do ventrículo esquerdo na sístole (fig. 4) e na diástole (fig. 5) ao ecocardiograma, não houve alteração significativa nas médias dos grupos durante o

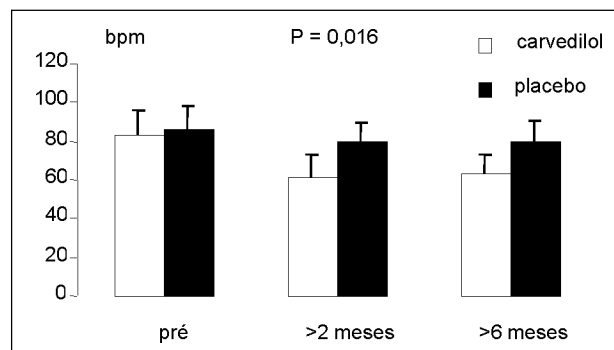


Fig. 3 - Comparação da evolução da frequência cardíaca ao eletrocardiograma de repouso entre os grupos em uso de carvedilol ou placebo na fase pré-tratamento (pré), após dois meses de seguimento em uso da medicação (>2 meses) e após seis meses de seguimento em uso da medicação (>6 meses).

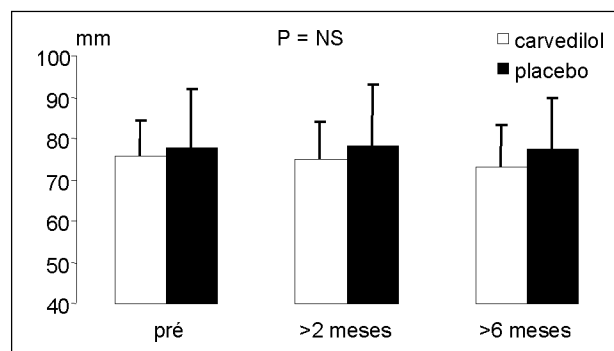


Fig. 4 - Comparação da evolução do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma entre os grupos em uso de carvedilol ou placebo na fase pré-tratamento (pré), após dois meses de seguimento em uso da medicação (>2 meses) e após seis meses de seguimento em uso da medicação (>6 meses).

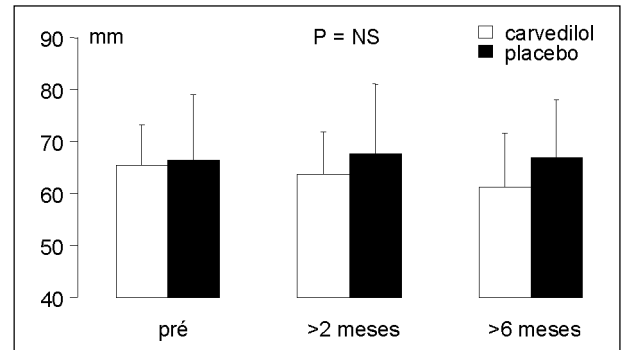


Fig. 5 - Comparação da evolução do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma, entre os grupos em uso de carvedilol ou placebo na fase pré-tratamento (pré), após dois meses de seguimento em uso da medicação (>2 meses) e após seis meses de seguimento em uso da medicação (>6 meses).

período de estudo. Contudo, houve melhora da média da fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (fig. 6) no grupo em uso do carvedilol, de 13,3% para 15,2% em dois meses e para 16% em seis meses de uso da droga. Nos pacientes em uso do placebo, houve queda de 14,7% para próximo de 13,6% durante o período de estudo ( $P=0,0235$ ).

Quanto à fração de ejeção do ventrículo esquerdo à ventriculografia radioisotópica (fig. 7), houve melhora na média no grupo em uso do carvedilol, de 21,3% para 27,3% em dois meses em uso da droga e 28,3% após seis meses.

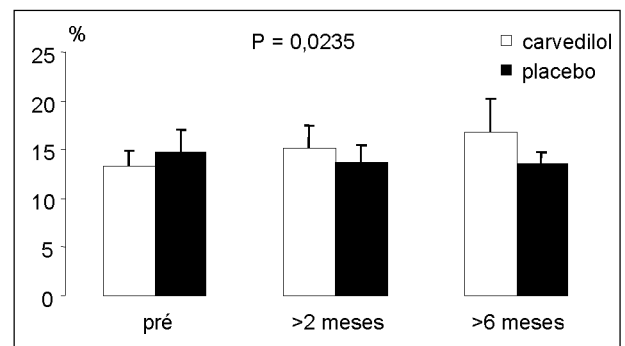


Fig. 6 - Comparação da evolução da fração de encurtamento do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma entre os grupos em uso de carvedilol ou placebo na fase pré-tratamento (pré), após dois meses de seguimento em uso da medicação (>2 meses) e após seis meses de seguimento em uso da medicação (>6 meses).

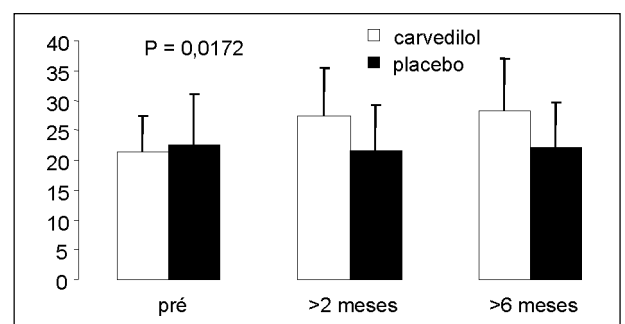


Fig. 7 - Comparação da evolução da fração de ejeção ventrículo esquerdo a cintilografia radioisotópica entre os grupos em uso de carvedilol ou placebo na fase pré-tratamento (pré), após dois meses de seguimento em uso da medicação (>2 meses) e após seis meses de seguimento em uso da medicação (>6 meses).

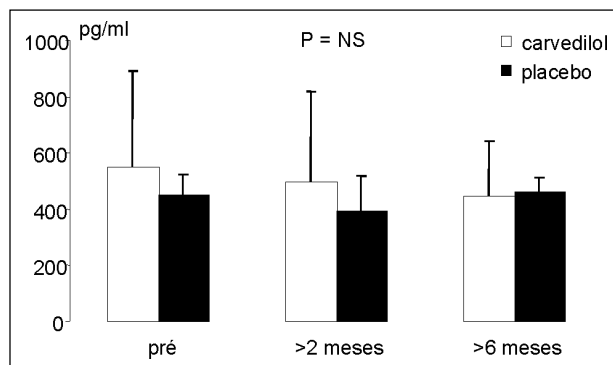


Fig. 8 - Comparação da evolução da concentração plasmática da noradrenalina entre os grupos em uso de carvedilol ou placebo na fase pré-tratamento (pré), após dois meses de seguimento em uso da medicação (>2 meses) e após seis meses de seguimento em uso da medicação (>6 meses).

No grupo em uso do placebo, a média manteve-se inalterada, próxima de 22% ( $P=0,0172$ ).

Quanto ao nível plasmático da noradrenalina (fig. 8), não houve diferença significativa entre as médias encontradas nos grupos durante o período de estudo.

### Discussão

Nossos resultados mostram que a adição do carvedilol ao tratamento de pacientes portadores de insuficiência cardíaca promove redução da frequência e melhora da função cardíaca. No entanto, apesar da melhora da função, nos pacientes selecionados, não observamos alteração significativa dos diâmetros do ventrículo esquerdo e nos níveis plasmáticos da noradrenalina.

A explicação dos mecanismos de ação do carvedilol permanece especulativa. Sabe-se que ele promove redução da mortalidade cardiovascular, hospitalização e necessidade de reajuste da medicação<sup>14</sup> por provável ação bloqueadora beta e alfa 1-adrenérgica, antioxidante, anti-proliferativa<sup>11</sup> e anti-arrítmica<sup>15</sup>.

Nosso estudo não mostrou piora clínica em quaisquer dos grupos. Portadores de insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica, com fração de ejeção inferior a 45%, em uso do carvedilol, apresentaram tendência de piora da classe funcional, em relação ao grupo placebo em estudo com 415 pacientes, apesar dos 2/3 do total permanecerem com a classe funcional inalterada durante os seis meses de avaliação<sup>16</sup>. Nosso estudo mostrou que próximo de 70% dos pacientes em uso de placebo permaneceram clinicamente inalterado durante todo o tempo de avaliação, enquanto que, no grupo em uso carvedilol, 73% deles apresentaram melhora da classe funcional. A despeito da etiologia, isquêmica ou não isquêmica, outros estudos duplo-cego randômico mostram que os pacientes apresentam melhora significativa dos sintomas e classe funcional com o uso do carvedilol em relação ao grupo placebo<sup>17-19</sup>. Contudo, até o momento, a adição do carvedilol ao tratamento da insuficiência cardíaca ainda não demonstrou alteração de forma significativa na qualidade de vida do portador de insuficiência cardíaca na dimensão total, física e emocional<sup>20</sup>.

A adição do carvedilol à terapêutica habitual da insuficiência cardíaca, em nosso estudo, foi bem tolerado pelos pacientes, mesmo em doses superiores à recomendada. A taxa de exclusão do estudo por intolerância ao uso da droga foi igual entre os dois grupos e apenas dois pacientes em uso de carvedilol não toleraram a dose acima de 50mg/dia. Até o momento, dose superior a 50mg só era recomendada a pacientes com peso acima de 75Kg<sup>21</sup>. Em nosso estudo, a faixa de peso dos pacientes foi de 65 a 70Kg. Este resultado nos autoriza a elevar a dose do beta-bloqueador, dentro dos limites experimentados, até obtermos o melhor efeito desejado.

A redução da frequência cardíaca de 26% observada no grupo em uso de carvedilol demonstra evidente efeito bloqueador beta-adrenérgico. Outros estudos também demonstraram redução da frequência cardíaca com o uso do carvedilol, que variou de 13 a 30% em relação à fase pré-tratamento<sup>16,18,20</sup>. O uso de beta-bloqueador de segunda geração, como o metoprolol, em portadores de insuficiência cardíaca, promove redução semelhante da frequência cardíaca, apesar do carvedilol, beta-bloqueador de terceira geração, promover efeitos hemodinâmicos adicionais<sup>23,24</sup> semelhantes aos vasodilatadores sem a taquicardia reflexa<sup>25</sup>.

A ocorrência de redução dos diâmetros do ventrículo esquerdo com o uso do carvedilol é controversa e pode estar relacionada ao tamanho da amostra ou gravidade da doença estudada. Estudo de 49 pacientes de diversas etiologias não mostrou alteração dos diâmetros do ventrículo esquerdo com a adição do carvedilol à terapêutica da insuficiência cardíaca<sup>17</sup>. Outro estudo brasileiro, com reduzida amostra de 21 pacientes, refratários ao tratamento da insuficiência cardíaca de diversas etiologias, demonstrou redução significativa do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo com o uso do carvedilol<sup>22</sup>. Estudo, com 415 pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica, demonstrou redução significativa dos diâmetros ventriculares, após seis meses de uso de carvedilol<sup>16</sup>. É possível que não tenhamos encontrado redução significativa dos diâmetros do ventrículo esquerdo em virtude do tamanho da amostra estudada.

A despeito dos diâmetros dos ventrículos, diversos estudos têm demonstrado melhora da função ventricular em portadores de insuficiência cardíaca tratados com carvedilol<sup>16,18,20</sup>, assim como melhora hemodinâmica, diminuição da resistência periférica<sup>15</sup>, melhora da pressão capilar pulmonar<sup>24</sup>, melhora da pressão pulmonar e volume sistólico<sup>16</sup>.

Nossos pacientes evidenciaram melhora da função do ventrículo esquerdo com significativa melhora da fração de encurtamento da fibra miocárdica ao ecocardiograma e com melhora da fração de ejeção na ventriculografia radioisotópica, com a adição do carvedilol à terapêutica habitual da insuficiência cardíaca. Estudos mostram semelhante melhora do desempenho ventricular com o uso do carvedilol<sup>17</sup>, mesmo quando comparado com grupo em uso de captopril<sup>21</sup> ou mesmo outro beta-bloqueador, metoprolol<sup>22</sup>. A melhora da fração de ejeção também está diretamente relacionada com a dose do carvedilol, sendo mais acentuada naqueles de etiologia não-isquêmica<sup>19</sup>.

Apesar de não observarmos diferença significativa do

nível plasmático da noradrenalina em amostra de sangue periférico entre os grupos em uso de carvedilol e placebo, outro estudo encontrou, no grupo em uso do carvedilol, redução da concentração de noradrenalina no seio coronariano em relação ao grupo em uso do metoprolol<sup>22</sup>. Nossos resultados mostram tendência de queda do nível de noradrenalina plasmática em amostra de sangue periférico com o uso do carvedilol, contudo, acreditamos que a pequena amostra de pacientes e a proporção do desvio padrão não tenham permitido atingir resultado estatístico significativo.

Agentes terapêuticos podem interferir na remodelação miocárdica e diminuir a progressão da disfunção ventricular se interferirem na hipertrofia e apoptose do miócito secundária à ação do estresse, da angiotensina e do estímulo adrenérgico<sup>27</sup>. Ao mostrarmos que o carvedilol diminui a frequência cardíaca e melhora a função do ventrículo esquerdo, podemos inferir que o carvedilol atua no processo de remodelação cardíaca, promovendo melhor adaptação da disfunção miocárdica. Resumidamente, o uso de medicamento beta-bloqueador na insuficiência cardíaca previne e

reverte a disfunção e remodelação miocárdica mediada pelo estímulo adrenérgico<sup>27</sup>. Presume-se que o beta-bloqueador melhore a função cardíaca dos portadores de insuficiência cardíaca crônica com gradual *up-regulation* na depressão dos beta-receptores miocárdicos<sup>28</sup>.

Tivemos, como limitação do estudo, a pequena amostra de pacientes e alto índice de exclusão. Nosso estudo não comparou a necessidade de redução de medicamentos durante a adição do carvedilol. Estudos vindouros devem avaliar a necessidade de redução de medicação com o intuito de evitarmos a polifarmácia e suas complicações no tratamento da insuficiência cardíaca.

Concluindo, o uso do carvedilol em doses superiores à recomendada, adicionada a terapêutica habitual da insuficiência cardíaca em portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática, resultou em melhora da função cardíaca, apesar de inalterado os diâmetros ventriculares, possivelmente por interferência nos mecanismos de adaptação da remodelação cardíaca. A tolerância à droga demonstrada permite-nos aumentar a dose do carvedilol até obter o efeito beta-bloqueador desejado.

## Referências

1. Cohn JN. Overview of the treatment of heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 80(11A): 2L-6L.
2. 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: 1429-35.
3. The SOLVD investigators. Effect of Enalapril on Mortality and Survival in Patients With Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
4. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.
5. Fowler MB. Controlled trials with beta blockers in heart failure: metoprolol as the prototype. *Am J Cardiol* 1993; 45C:53C.
6. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. For The US carvedilol heart failure study group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
7. Feuerstein GZ, Bril A, Ruffolo Jr RR. Protective effects of carvedilol in the myocardium. *Am J Cardiol* 1997; 80(11A): 41L-45L.
8. Feuerstein GZ, Ruffolo RR. Carvedilol, a novel multiple action antihypertensive agent with antioxidant activity and vascular protection. *Eur Heart J* 1995; 16(suppl. F): 38-42.
9. Freitas HFG, Nastari L, Mansur AJ, et al. Dinâmica da avaliação de pacientes para transplante cardíaco ou cardiomiopatia. *Arq Bras Cardiol* 1994; 62: 233-7.
10. Andersson B, Caidahl K, Waagstein F. Idiopathic dilated cardiomyopathy among Swedish patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16: 53-60.
11. Cleland JGF, Swedberg K. Carvedilol for heart failure, with care. *Lancet* 1996; 347: 1199-1201.
12. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. For The MOCHA Investigators. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2807-16.
13. Winer BJ, Brown DR and Michels. *Statistical Principles in Experimental Design*. New York: MacGraw-Hill, 1991.
14. Chatterjee K. Heart failure therapy in evolution. *Circulation* 1996; 94: 2689-93.
15. Wright DJ, Cooke GA, Tan LB. Intractable recurrent ventricular tachycardia in dilated cardiomyopathy controlled by a vasodilating  $\beta$ -blocker. *Heart* 1997; 77: 581-2.
16. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of carvedilol, a vasodilator  $\beta$ -blocker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 212-8.
17. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1499-1506.
18. Metra M, Nardi M, Giubbini R, Cas LD. Effects of short and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with dilated idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1678-87.
19. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al. PRECISE Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure - The PRECISE Trial. *Circulation* 1996; 94: 2793-9.
20. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. For The US Carvedilol heart failure study group. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2800-6.
21. Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, Taylor DO, Yanowitz FD, Bristow MR. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1225-31.
22. Bocchi EA, Bacal F, Bellotti G, Carrara D, Ramires JAF. Efeitos do carvedilol (bloqueador  $\beta_1, \beta_2, \alpha_1$ ) na insuficiência cardíaca refratária. *Arq Bras Cardiol* 1998; 71: 169-73.
23. Jansson K, Karlberg E, Nylander E, Karisson E, Nyquist O, Dahström U. More favorable haemodynamic effects from metoprolol than from captopril in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1997; 18: 1115-21.
24. Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, et al. Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation* 1996; 94: 2817-25.
25. DasGupta P, Broadhurst P, Lahiri A. The effects of intravenous carvedilol, a new multiple action vasodilatory  $\beta$ -blocker, in congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18(suppl.4): S12-S16.
26. Colucci WS. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure. *Am J Cardiol* 1997; 80(11A): 15L-25L.
27. Bristow MR. Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 80(11A): 26L-40L.
28. Waagstein F. Beta-blockers in heart failure. *Cardiology* 1993; 82(suppl. 3): 13-8.