

## Bloqueadores Beta-Adrenérgicos na Insuficiência Cardíaca

Michel Batlouni, Denilson Campos de Albuquerque

São Paulo, SP – Rio de Janeiro, RJ

*A disfunção ventricular na insuficiência cardíaca é amplamente reconhecida como processo progressivo, independente dos sinais e sintomas clínicos. O aumento da atividade simpática é uma das respostas neuro-hormonais mais precoces em pacientes com insuficiência cardíaca e das mais importantes causas do remodelamento progressivo que induz ao declínio da função miocárdica e ao prognóstico reservado desses pacientes. Dados recentes fornecidos por diversos ensaios clínicos adequadamente planejados indicaram os benefícios dos agentes bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos, em combinação com diuréticos, inibidor da enzima de conversão da angiotensina e digoxina, na insuficiência cardíaca crônica classe II a IV, devida a disfunção ventricular sistólica. Os benefícios relacionam-se tanto à melhora dos sintomas e da capacidade funcional, do remodelamento cardíaco e da função ventricular esquerda, como à redução das hospitalizações por causas cardiovasculares e dos índices de mortalidade total e súbita. E são similares em pacientes com cardiomiopatia dilatada de etiologia isquêmica ou não, independente da idade, sexo e classe funcional. Nesta revisão são descritos os efeitos cardiovasculares da hiperatividade adrenérgica, as propriedades farmacológicas dos beta-bloqueadores mais avaliados no tratamento da insuficiência cardíaca, os ensaios clínicos mais importantes envolvendo esses agentes, as recomendações para seu uso adequado na prática clínica, as precauções a serem adotadas e como manejar as reações adversas mais comuns.*

Até há poucos anos, os beta-bloqueadores eram contra-indicados em presença de insuficiência cardíaca clinicamente manifesta, ou de disfunção ventricular esquerda sistólica importante, ainda que assintomática. Essa contra-indicação baseava-se nas ações inotrópica e cronotrópica negativas dos beta-bloqueadores e em seus efeitos hemodinâmicos agudos adversos.

Como o coração insuficiente depende do estímulo beta-adrenérgico para manter a performance cardíaca, os efeitos farmacológicos agudos de qualquer composto antiadrené-

gico induzem a depressão miocárdica e redução do débito cardíaco. Embora esse efeito possa ser neutralizado pela propriedade vasodilatadora de alguns beta-bloqueadores, que reduzindo a resistência vascular sistêmica contrabalançam a depressão miocárdica, pode ocorrer agravamento clínico inicial da insuficiência cardíaca, pela supressão abrupta do estímulo adrenérgico. Entretanto, essa resposta farmacológica negativa é transitória e contornável com a administração de doses iniciais baixas e aumento gradativo das doses<sup>1</sup>. Ademais, os efeitos crônicos dos beta-bloqueadores diferem dos agudos, porque resultam essencialmente da inibição das respostas neuro-hormonais que agravam a insuficiência cardíaca, alterando favoravelmente a biologia do miocárdio<sup>2</sup>.

Durante muitos anos, prevaleceu o conceito puramente hemodinamicista da insuficiência cardíaca, com vasoconstrição reflexa causando aumento da pré e pós-carga, resultando em deterioração hemodinâmica adicional. Baseado nesse conceito, admitia-se que o tratamento eficaz da insuficiência cardíaca fosse a melhora da contratilidade com agentes inotrópicos positivos e redução da sobrecarga excessiva com vasodilatadores e diuréticos. Essa estratégia, que visa apenas corrigir os distúrbios hemodinâmicos, pode melhorar os sintomas, a capacidade funcional e a qualidade de vida, porém não previne em longo prazo a progressão da insuficiência cardíaca, nem reduz a mortalidade.

Postulou-se recentemente que a insuficiência cardíaca é entidade com declínio progressivo da função ventricular devido à disfunção miocítica progressiva (causada por alterações na expressão de genes), perda de células (devida à necrose e apoptose) e conseqüente remodelamento celular e das câmaras cardíacas<sup>3</sup>. O processo de remodelamento resulta em dilatação ventricular, estresse parietal elevado, isquemia miocárdica relativa, depleção de energia, fibrose intersticial progressiva e ativação adicional dos sistemas nervoso simpático e renina-angiotensina-aldosterona<sup>3</sup>.

Esta série de eventos é mediada essencialmente, pela ativação de sistemas neuro-hormonais e autócrino/parácrinos que provocam vasoconstrição, retenção de sódio e água e estimulam vias promotoras de crescimento. Entre esses sistemas desempenham papel crucial o sistema nervoso simpático e o renina-angiotensina-aldosterona. Tais conhecimentos levaram à mudança do paradigma do controle hemodinâmico e sintomático, apenas, para o tratamento dos processos fisiopatológicos subjacentes ao remodelamento, que agravam a biologia do miócito e a evolução da insuficiência cardíaca.

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo e Hospital Universitário Pedro Ernesto–UFF - Rio de Janeiro

Correspondência: Michel Batlouni – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – 04012-180 – São Paulo, SP

Recebido para publicação em 3/3/00

Aceito em 28/6/00

## Efeitos da hiperatividade simpática

Para melhor entendimento dos efeitos do beta-bloqueio na insuficiência cardíaca, é importante rever os aspectos mais relevantes da hiperatividade simpática nessa condição. O aumento da atividade simpática cardíaca e dos níveis plasmáticos elevados de noradrenalina são respostas que ocorrem precocemente nos pacientes com insuficiência cardíaca. Podem ser detectados mesmo na disfunção ventricular esquerda assintomática<sup>4</sup> e elevam-se adicionalmente à medida que a síndrome se agrava<sup>5-8</sup>. Paralelamente, ocorre depleção de catecolaminas miocárdicas, em consequência de defeitos na síntese e captação de noradrenalina.

A ativação simpática eleva a frequência cardíaca, causa vasoconstrição arteriolar, aumento da resistência vascular periférica e renal, reduz o fluxo sanguíneo e a excreção de sódio, com o conseqüente aumento das pressões e volumes ventriculares. O trabalho cardíaco e o consumo de oxigênio miocárdico aumentam. A noradrenalina pode induzir hipertrofia miocárdica, mas reduz a capacidade da circulação coronária suprir sangue adequadamente à parede ventricular espessada, levando à isquemia miocárdica<sup>9</sup>. A ativação simpática pode também provocar arritmias, por aumento da automaticidade cardíaca, isquemia e hipopotassemia, mediada pelos receptores  $\beta_2$ <sup>10</sup>. A noradrenalina exerce, ainda, efeitos tóxicos diretos no miocárdio, causando disfunção dos miócitos cardíacos e necrose, por vários mecanismos. A estimulação dos receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$  provoca sobrecarga de cálcio nos miócitos cardíacos, mediada pelo monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) e ativa as ATPases cálcio-dependentes, reduz os fosfatos altamente energéticos e compromete a função mitocondrial<sup>11</sup>. Ademais, estimulando o crescimento e o estresse oxidativo em células terminais diferenciadas, noradrenalina pode desencadear apoptose<sup>12,13</sup>.

Estudos diversos mostraram que o aumento da atividade simpática cardíaca é uma das principais causas do progressivo declínio da função miocárdica e do prognóstico desfavorável dos pacientes com insuficiência cardíaca<sup>8,14</sup>. Níveis de noradrenalina plasmática têm um alto valor prognóstico, independente de outras variáveis relacionadas à função ventricular esquerda<sup>14,15</sup>.

Finalmente, a ativação dos receptores  $\beta_1$  estimula a secreção de renina pelas células justaglomerulares do néfron e aumenta a formação de angiotensina II, que também é tóxica para os miócitos cardíacos<sup>16</sup>, além de causar vasoconstrição arterial e venosa, retenção de sódio e água, aumento da pré-carga e pós-carga<sup>17</sup>. Por sua vez, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, estimula a liberação adicional de catecolaminas, estabelecendo um círculo vicioso cujas interações afetam adversamente as variáveis hemodinâmicas e acentuam o remodelamento<sup>18</sup>.

O reconhecimento dos efeitos deletérios do sistema nervoso simpático na disfunção ventricular esquerda sistólica e a potencialidade da inibição da estimulação simpático-adrenérgica pelo tratamento crônico com beta-bloqueadores, levou à utilização crescente desses compostos na insuficiência cardíaca.

### Seletividade e regulação dos receptores $\beta_1$ -adrenérgicos

No miocárdio normal, cerca de 80% dos receptores são do subtipo  $\beta_1$ . Sua estimulação regula a atividade da adenilato ciclase via proteínas Gs, aumentando a concentração intracelular do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), responsável pela maioria dos efeitos da hiperatividade beta-adrenérgica. Na insuficiência cardíaca, a ativação simpática crônica leva à regulação inferior dos receptores  $\beta_1$ , e acompanha-se de redução proporcional da atividade da adenilato ciclase e da contração miocárdica estimulada pelos agonistas, enquanto a densidade dos receptores  $\beta_2$  não se altera<sup>19-21</sup>. Conseqüentemente, no coração insuficiente a proporção de receptores  $\beta_2$  aumenta para 40%<sup>22</sup>.

A densidade dos receptores  $\beta_1$  aumenta com os bloqueadores seletivos, porém não se modifica com o carvedilol<sup>23</sup>. A regulação superior dos receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos observada com o metoprolol pode permitir a manutenção de sensibilidade suficiente à estimulação simpática, quando aumentada (p.ex., durante exercício máximo). Contudo, pode diminuir a proteção cardíaca aos efeitos indesejáveis dessa estimulação<sup>22</sup>. Evidências fisiopatológicas indicam que os receptores adrenérgicos  $\beta_2$  e  $\alpha_1$  são também importantes na patogênese da insuficiência cardíaca.

### Bloqueio dos receptores $\beta_2$ e $\alpha_1$ -adrenérgicos

Os receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos podem representar até 40% do total de receptores adrenérgicos do coração insuficiente, devido à regulação inferior dos receptores  $\beta_1$ . Ademais, esses receptores podem mediar todos os efeitos da estimulação simpática dependentes do AMPc, geralmente atribuídos apenas aos receptores  $\beta_1$ <sup>22</sup>. Os receptores  $\beta_2$  pré-sinápticos facilitam a liberação de noradrenalina<sup>24</sup>. Assim, os agentes não seletivos, que bloqueiam os receptores  $\beta_2$  pré-sinápticos, podem diminuir a liberação cardíaca de noradrenalina<sup>23</sup> e reduzir os níveis de noradrenalina plasmática, o que não se verifica com os agentes seletivos. Os receptores adrenérgicos  $\beta_2$  podem ser responsáveis pelos efeitos arritmogênicos da estimulação simpática, bem como favorecer a hipopotassemia, secundária ao desvio do potássio para o interior das células<sup>22</sup>.

A estimulação dos receptores  $\alpha_1$ , que representam a quase totalidade dos receptores alfa do miocárdio, induz à hidrólise dos fosfatidilinosítídeos, resultando na geração de trifosfato de inositol e liberação de íons cálcio dos depósitos intracelulares<sup>23,24</sup>. A porcentagem dos receptores  $\alpha_1$  na população total de receptores adrenérgicos do coração varia de 2% a 23% e aumenta na insuficiência cardíaca, embora permaneça acentuadamente menor que a porcentagem de beta-receptores.

Os efeitos deletérios da hiperatividade simpática são mediados pelos receptores adrenérgicos  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\alpha_1$  e estão sintetizados na tabela I.

### Classificação dos agentes beta-bloqueadores

Beta-bloqueadores constituem uma classe heterogê-

Tabela I – Efeitos da ativação dos diferentes receptores adrenérgicos na insuficiência cardíaca

<b>Receptores beta-1</b>
· Efeitos mediados pelo AMP cíclico
· Aumento da excitabilidade e contratilidade – Taquicardia
· Indução de taquiarritmias
· Hipertrofia miocárdica e remodelamento
· Morte celular acelerada
· Estimulação da liberação de renina
<b>Receptores beta-2</b>
· Efeitos mediados pelo AMP cíclico (menos intensos)
· Indução de taquiarritmias
· Estimulação da liberação de noradrenalina pré-sináptica
<b>Receptores alfa-1</b>
· Vasoconstrição (sistêmica, coronária e renal)
· Indução de taquiarritmias
· Hipertrofia miocárdica e remodelamento
· Retenção de sódio e água

nea de agentes. As diferenças mais importantes relacionam-se ao grau de seletividade para os receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos e à presença de propriedades associadas. Com base nessas características, os beta-bloqueadores têm sido subdivididos em três classes <sup>24a</sup>. Os agentes de *primeira geração*, como propranolol e timolol, bloqueiam os receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$  e não possuem propriedades singulares. São mal tolerados na insuficiência cardíaca, porque ao efeito inotrópico negativo se associa aumento da resistência vascular periférica, secundário ao bloqueio dos receptores vasculares  $\beta_2$  <sup>24a</sup>. Agentes de *segunda geração*, como metoprolol, atenolol e bisoprolol, exercem bloqueio  $\beta_1$  seletivo e não têm propriedades adicionais. Não aumentam a resistência vascular periférica e são melhor tolerados em pacientes com insuficiência cardíaca. Contudo, a administração aguda pode induzir declínio do débito cardíaco e aumento das pressões de enchimento ventricular devido ao efeito inotrópico negativo <sup>24b</sup>. Os agentes de *terceira geração*, como bucindolol e carvedilol, são não-seletivos e dotados de propriedades singulares, que podem ser importantes na tolerabilidade e eficácia em pacientes com insuficiência cardíaca <sup>24a</sup>.

### Mecanismos de ação dos beta-bloqueadores

Os benefícios potenciais dos beta-bloqueadores, como grupo, na insuficiência cardíaca resultam de ações hemodinâmicas, eletrofisiológicas e, sobretudo, neuro-hormonais.

Os efeitos hemodinâmicos durante administração crônica diferem em muitos aspectos dos agudos. A redução da frequência cardíaca diminui o consumo de oxigênio miocárdico e pode aumentar o tempo de perfusão coronária pelo prolongamento da diástole, com efeitos favoráveis na isquemia miocárdica. A pressão arterial sistólica tende a cair no início do tratamento, porém só estabilizar-se posteriormente <sup>25</sup>.

Os beta-bloqueadores podem preservar a estrutura e função miocárdica, ao prevenir a elevação do AMP cíclico e a sobrecarga miocárdica de cálcio, bem como a ativação das

ATPases cálcio-dependentes e, conseqüentemente, a redução dos fosfatos altamente energéticos, resultantes da estimulação dos receptores adrenérgicos. Esses benefícios são provavelmente independentes dos efeitos hemodinâmicos e ocorrem com a administração crônica de beta-bloqueadores, de modo que os benefícios clínicos podem demandar semanas ou meses para manifestar-se. O bloqueio beta-adrenérgico pode, ademais, reduzir as arritmias cardíacas, pela redução da frequência cardíaca, melhora da função ventricular e efeitos eletrofisiológicos (redução da automaticidade) e, ainda, prevenção da hipopotassemia <sup>10</sup>.

A administração em longo prazo dos beta-bloqueadores na insuficiência cardíaca induz a aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo <sup>1,26-35</sup>, cuja magnitude é maior de que a observada com qualquer outro medicamento, redução progressiva dos volumes ventriculares esquerdos <sup>26-30</sup> e da massa miocárdica <sup>1,27</sup>, além de melhorar a geometria do ventrículo esquerdo que adquire forma menos esférica e diminuir a regurgitação mitral <sup>36</sup>. Assim, os beta-bloqueadores podem reverter todas as alterações associadas ao remodelamento ventricular <sup>37</sup>. Esse processo inicia-se geralmente após dois meses de tratamento e continua por até 12 a 18 meses <sup>38</sup>. Autores postulam que os beta-bloqueadores reverterem a disfunção sistólica intrínseca por efeitos biológicos tempo-dependentes nos miócitos cardíacos <sup>2,3</sup>.

A atividade parassimpática está reduzida na insuficiência cardíaca. Os beta-bloqueadores reajustam a sensibilidade dos barorreceptores, aumentam o tônus parassimpático <sup>38</sup>, reduzindo a taquicardia, induzindo efeitos antiarrítmicos e melhora da reserva energética do coração.

O bloqueio  $\beta_1$ -adrenérgico inibe a formação de renina e a atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, antagonizando parcialmente seus efeitos deletérios na insuficiência cardíaca <sup>17</sup>. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina e beta-bloqueadores atuam sinergicamente.

No estudo CARIBE <sup>38a</sup>, os efeitos do carvedilol na função neuronal adrenérgica foram avaliados em 30 pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional II/III devida a miocardiopatia dilatada. Utilizou-se a cintilografia miocárdica com I<sup>123</sup>-metaiodobenzilguanidina (MIBG), com captação inicial e retardada, para determinar o índice de atividade coração/mediastino. Os efeitos benéficos do carvedilol na fração de ejeção foram observados na evolução precoce (dois a três meses), porém o aumento da captação cardíaca do MIBG ocorreu somente na evolução tardia. Concluíram os autores que o tratamento com carvedilol na insuficiência cardíaca está associado a alterações na função neuronal adrenérgica.

### Propriedades farmacológicas dos beta-bloqueadores mais utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca

As propriedades farmacológicas relevantes dos beta-bloqueadores mais utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca estão expostas na tabela II. Essas propriedades

Tabela II - Propriedades farmacológicas dos beta-bloqueadores mais utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca

	Bloqueio $\beta_1$	Bloqueio $\beta_2$	Bloqueio $\alpha_1$ vasodilatação	Ação antioxidante
Metoprolol	++	-	-	-
Bisoprolol	++	-	-	-
Bucindolol	++	+	+(vd)	-
Carvedilol	++	++	+( $\alpha_1$ )	+

vd- vasodilatação direta.

podem ser importantes tanto no início do tratamento, como por seus efeitos em longo prazo.

**Seletividade  $\beta_1$**  – Nas doses usuais, os agentes seletivos  $\beta_1$  não bloqueiam os receptores  $\beta_2$  periféricos (vasodilatadores) e não aumentam a resistência vascular periférica, o que representaria propriedade favorável na insuficiência cardíaca. Entretanto, como cerca de 40% dos receptores do miocárdio insuficiente são do tipo  $\beta_2$ , tem sido sugerido que o bloqueio dos receptores  $\beta_2$  pode ser importante no tratamento da insuficiência cardíaca e que os compostos não-seletivos sejam mais eficazes<sup>39</sup>.

**Bloqueio dos receptores adrenérgicos  $\alpha_1$**  – O bloqueio dos receptores  $\alpha_1$  nos leitos vasculares sistêmicos induz vasodilatação, reduzindo a pré-carga, a pós-carga e o consumo de oxigênio miocárdico. Como a proporção de receptores  $\alpha_1$  no coração humano, mesmo insuficiente, é pequena, o bloqueio  $\alpha_1$  pode reduzir a sobrecarga do coração sem causar efeitos inotrópicos ou cronotrópicos significantes<sup>40</sup>. A vasodilatação periférica é importante quando a terapêutica é iniciada, pois pode contrabalançar o efeito inotrópico negativo do beta-bloqueio. Esse efeito pode explicar porque, ao contrário dos agentes de segunda geração, a administração aguda do carvedilol não diminui o débito cardíaco<sup>41</sup>. Na vasculatura coronária, a estimulação dos receptores  $\alpha_1$  provoca vasoconstrição; o bloqueio desses receptores induz vasodilatação e pode antagonizar a vasoconstrição provocada pela ativação simpática crônica, melhorando o fluxo sanguíneo coronário.

A estimulação crônica dos receptores  $\alpha_1$  resulta em hipertrofia dos miócitos cardíacos e pode contribuir ao desenvolvimento da cardiomiopatia induzida por catecolaminas<sup>42</sup>. Resultados recentes obtidos em miócitos de ratos neonatos em cultura mostraram que o carvedilol pode prevenir a hipertrofia induzida pela fenilefrina, provavelmente por sua ação antagonista nos receptores alfa-adrenérgicos<sup>43</sup>. Nos rins, a estimulação dos receptores  $\alpha_1$  pode aumentar a reabsorção tubular de sódio e provocar retenção do íon. Demonstrou-se em ensaio duplo-cego que o carvedilol aumenta o fluxo sanguíneo e melhora a hemodinâmica renal, o que não se observou com placebo ou metoprolol<sup>44</sup>. Esses dados sugerem que os agentes que bloqueiam também os receptores adrenérgicos  $\beta_2$  e  $\alpha_1$  tenham vantagens adicio-

nais para o tratamento da insuficiência cardíaca e exerçam maior proteção contra os efeitos tóxicos e arritmogênicos das catecolaminas<sup>37</sup>.

**Atividade antiproliferativa** – Carvedilol e propranolol inibem a proliferação de células musculares lisas vasculares da aorta de ratos, em condições basais e em resposta à endotelina-1<sup>45</sup>. Carvedilol inibe a proliferação de células musculares lisas vasculares humanas *in vitro*<sup>46</sup>. A observação que alguns beta-bloqueadores, porém não outros, têm atividade antiproliferativa, sugere que essa propriedade seja independente do beta-bloqueio.

**Ações antioxidantes** – Embora os mecanismos precisos das alterações cardíacas causadas pela produção aumentada de radicais livres de oxigênio não estejam completamente elucidados, dados crescentes apontam para o papel do estresse oxidativo na insuficiência cardíaca<sup>43</sup>. Radicais livres de oxigênio têm sido implicados na lesão miocárdica durante isquemia e reperfusão<sup>47</sup>, porém podem ser importantes na insuficiência cardíaca mesmo na ausência de isquemia miocárdica<sup>48</sup>. Um possível efeito do estresse oxidativo é a indução de apoptose, a qual pode levar à deterioração da estrutura e função cardíaca. Experimentalmente, vários estudos relataram aumento da apoptose no infarto do miocárdio, cardiomiopatia e insuficiência cardíaca avançada, através da regulação superior de diferentes genes, como p53, Fas ou p38 MAP quinases<sup>49,50</sup>. As mitocôndrias, principal fonte de radicais livres de oxigênio em todas as células, causam apoptose via liberação de proteínas ativadoras da caspase, em particular citocromo C e fatores citosólicos associados<sup>51</sup>.

O endotélio é estrutura particularmente vulnerável na insuficiência cardíaca. A apoptose mediada pelo estresse oxidativo pode desempenhar papel na patogênese da disfunção endotelial, embora relacionada também a diversas outras causas, como fluxo regional anormal, citocinas e ativação neuro-hormonal<sup>52,53</sup>.

Carvedilol é um antioxidante potente, com atividade 10 vezes maior que a da vitamina E; essa propriedade deriva da parte carbazol de sua estrutura química. Alguns metabólitos do carvedilol encontrados no plasma humano exibem atividade antioxidante cerca de 50 a 100 vezes maior em inibir a oxidação das LDL pelos macrófagos<sup>53,54</sup>. Estudos físico-químicos, bioquímicos, celulares e em modelos experimentais *in vivo* estabeleceram a capacidade antioxidante do carvedilol, que pode ser assim sintetizada<sup>43,55</sup>.

1) Com base em estudos de ressonância paramagnética de elétrons, o carvedilol, diretamente e de forma dose-dependente, remove radicais livres de oxigênio e protege as membranas cardíacas da peroxidação lipídica induzida pelos mesmos, tanto *in vitro* como *in vivo*<sup>56</sup>.

2) Carvedilol previne a depleção, induzida pelo estresse oxidativo, de vitamina E, glutatión e proteínas SH, os principais mecanismos endógenos de defesa contra a lesão tissular causada pelos radicais livres<sup>57</sup>.

3) Em concentrações equivalentes às obtidas no plas-

ma com doses terapêuticas, de 25 a 50mg/dia, esse composto bloqueia a lesão e morte de células endoteliais bovinas e humanas em cultura, expostas a radicais hidroxila e peróxido de hidrogênio<sup>55</sup>.

4) Carvedilol exerce ainda efeitos cardioprotetores na lesão de isquemia-reperfusão, com acentuada inibição da apoptose em diversos modelos experimentais<sup>55</sup>. Contudo, deve ser assinalado que a importância clínica das propriedades antiproliferativas e antioxidantes do carvedilol não foi ainda demonstrada.

As propriedades singulares do carvedilol, agente de terceira geração, que exerce bloqueio adrenérgico múltiplo ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\alpha_1$ ), além de efeitos antioxidantes e antiproliferativos, podem ser importantes na inibição da deterioração progressiva da disfunção ventricular esquerda e da insuficiência cardíaca, porém deve ser assinalado que bloqueadores  $\beta_1$  seletivos, como metoprolol e bisoprolol, evidenciam também esses benefícios.

### Ensaios clínicos na insuficiência cardíaca

Os efeitos clínicos favoráveis do bloqueio beta-adrenérgico na insuficiência cardíaca foram relatados inicialmente por Waagstein e cols.<sup>58</sup> e Swedberg e cols.<sup>59,60</sup>, em pacientes com cardiomiopatia dilatada. Os resultados desses estudos foram recebidos com ceticismo, porque as casuísticas eram pequenas e não controladas e prevalecia o conceito hemodinamicista sobre a importância da atividade simpática para manter a função do coração na insuficiência cardíaca. Entretanto, os benefícios obtidos com o beta-bloqueio após infarto do miocárdio, inclusive em pacientes com disfunção ventricular esquerda, incentivou a realização de múltiplos ensaios na insuficiência cardíaca, alguns pequenos, outros envolvendo grande número de pacientes, duplo-cegos, randomizados e controlados, sobretudo na última década. Esses estudos mostraram, consistentemente, que a adição de um beta-bloqueador ao tratamento convencional da insuficiência cardíaca com diuréticos, inibidor da enzima conversora da angiotensina e digital, cronicamente, induz a melhora dos sintomas, da classe funcional e da função ventricular esquerda. O aumento da fração de ejeção após beta-bloqueio a longo prazo é maior do que o observado com qualquer outro medicamento utilizado no tratamento da insuficiência cardíaca<sup>3,8</sup>. Ademais, não obstante piora clínica inicial, em alguns casos, provavelmente pela retirada do suporte adrenérgico, os estudos mostraram melhora clínica a longo prazo na evolução da insuficiência cardíaca, com redução dos episódios de agravamento da síndrome e da necessidade de hospitalização, nos grupos tratados com beta-bloqueadores<sup>3,8</sup>. Posteriormente, demonstrou-se também redução significativa da mortalidade com a terapêutica beta-bloqueadora.

Os fármacos mais utilizados nesses ensaios, que já envolveram cerca de 10 mil pacientes, foram metoprolol, bisoprolol e carvedilol. Serão descritos apenas os de maior casuística e relevância clínica.

**Ensaios com metoprolol** – O ensaio *Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy* (MDC)<sup>28</sup> incluiu 383 pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquêmica e insuficiência cardíaca leve a moderada, randomizados para receber placebo ou metoprolol em adição à terapêutica convencional, em período de 12-18 meses. A dose inicial de metoprolol foi 5mg, duas vezes ao dia, gradativamente aumentada até 50-75mg, duas vezes ao dia. O desfecho primário do estudo era o risco combinado de morte e piora da insuficiência cardíaca, suficiente para justificar sua inclusão em lista de transplante cardíaco. A porcentagem de pacientes que atingiu o desfecho combinado foi menor no grupo metoprolol (13% vs 20%), ou seja, redução do risco de 34%, com significância limítrofe ( $p=0,058$ ). A mortalidade total não foi diferente entre os dois grupos.

O *Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure* (MERIT-HF)<sup>61</sup> incluiu 3.991 pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional da *New York Heart Association* predominantemente II e III e alguns classe funcional IV, de etiologia isquêmica ou não. Os pacientes foram randomizados para placebo ou metoprolol (doses crescentes até o máximo de 200mg/dia), em adição à terapêutica convencional, durante 6 a 20 meses. A mortalidade por todas as causas, desfecho primário do estudo, foi reduzida em 34% no grupo metoprolol ( $p=0,00015$ ).

**Ensaios com bisoprolol** – A eficácia do bisoprolol, bloqueador  $\beta_1$  seletivo, no tratamento da insuficiência cardíaca foi avaliada em dois grandes ensaios. No primeiro, *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study* (CIBIS I)<sup>62</sup>, 641 pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave, de etiologia isquêmica ou não, foram randomizados para placebo ou bisoprolol (1,25mg/dia até 5mg/dia), em adição à terapêutica convencional, durante 4 a 44 meses (média 23 meses). O tratamento com bisoprolol associou-se à redução de 20% ( $p=0,22$ ) na mortalidade por todas as causas, objetivo primário do estudo; e a redução de 34% ( $p<0,01$ ) no risco de hospitalização por insuficiência cardíaca, importante objetivo secundário.

O segundo *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study* (CIBIS II)<sup>63</sup> incluiu 2.647 pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda  $\leq 0,35$  e insuficiência cardíaca moderada ou grave (grande maioria classe funcional III), devido à cardiomiopatia isquêmica ou não. Placebo ou bisoprolol (1,25mg até o máximo de 10mg/dia) foram adicionados, de forma randomizada, à terapêutica convencional. O seguimento médio foi 1,3 anos. O tratamento com bisoprolol associou-se a: redução de 34% na mortalidade por todas as causas (11,8% vs 17,3%;  $p<0,0001$ ); redução de 44% na mortalidade súbita (3,6% vs 6,3%;  $p=0,0011$ ); e redução de 32% no risco de hospitalização por piora da insuficiência cardíaca ( $p<0,0001$ ). O estudo foi interrompido precocemente após a segunda análise interina.

**Ensaios com carvedilol** – Dos muitos estudos realiza-

dos com carvedilol, serão relatados os resultados de cinco, todos prospectivos, randomizados e controlados e com casuística adequada. *O Australia New Zealand Heart Failure Research (ANZ)*<sup>34</sup> envolveu 415 pacientes com insuficiência cardíaca leve a moderada, de etiologia isquêmica ou não. Placebo ou carvedilol (3,125mg, duas vezes ao dia, até 25mg duas vezes ao dia) foram adicionados à terapêutica convencional, durante 15 a 24 meses (média 19 meses). O objetivo principal do estudo foi avaliar a eficácia do tratamento na progressão clínica da síndrome, definida pelo risco combinado de mortalidade e hospitalização por qualquer causa. No grupo tratado com carvedilol, a progressão clínica foi reduzida em 26% ( $p=0,02$ ) e o risco de hospitalização em 23% ( $p=0,05$ ).

Um programa multicêntrico nos Estados Unidos – *US Heart Failure Study*<sup>64</sup> - incluiu 1094 pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo  $\leq 0,35$ , insuficiência cardíaca classe funcional II-IV, divididos em quatro protocolos, dependendo de sua performance no teste de caminhada de 6 min. Todos os pacientes estavam em uso de diurético, inibidor da enzima de conversão da angiotensina e digoxina e foram randomizados para receber placebo ou carvedilol (6,25 a 25mg, duas vezes ao dia).

No estudo de insuficiência cardíaca leve a moderada<sup>32</sup>, 366 pacientes com capacidade para caminhar 450 a 550m em 6min, em uso de terapia convencional ótima, foram randomizados para receber carvedilol ou placebo e acompanhados por 12 meses. O objetivo primário foi a progressão clínica, definida como morte devida a insuficiência cardíaca, hospitalização por insuficiência cardíaca ou necessidade de aumento de medicação específica. A progressão clínica de insuficiência cardíaca ocorreu em 21% dos pacientes do grupo placebo e em 11% do grupo carvedilol, refletindo redução de 48% (RR 0,52; IC 0,32 a 0,85;  $p=0,008$ ). Ademais, a terapêutica com carvedilol associou-se a redução de 77% da mortalidade total ( $p=0,048$ ).

O estudo PRECISE - *Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise*<sup>31</sup> - arrolou 278 pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave (caminhada em 6 min, 150 a 450m). À terapêutica triplíce convencional foi acrescentado, de forma randomizada, placebo ou carvedilol, durante seis meses. Em comparação com o grupo placebo, o grupo carvedilol apresentou maior proporção de melhora sintomática e menor risco de deterioração clínica, avaliadas pelas alterações da classe funcional ( $p=0,014$ ). Ademais, o tratamento com carvedilol associou-se a aumento significativo da fração de ejeção ( $p<0,001$ ) e a redução significativa do risco combinado de morbidade e mortalidade ( $p=0,029$ ), com pequeno aumento (sem significância estatística) na tolerância ao exercício e sem diferença na qualidade de vida. Os efeitos foram similares nos pacientes com cardiopatia isquêmica ou cardiomiopatia dilatada idiopática.

Em outro estudo de insuficiência cardíaca moderada a grave, *The Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment (MOCHA)*<sup>33</sup>, 345 pacientes com cardiomiopatia isquêmica ou não foram randomizados para tratamento com

placebo ou carvedilol (6,25mg, 12,5mg ou 25mg, duas vezes ao dia), durante seis meses. Carvedilol não exerceu efeito significativo no exercício submáximo (parâmetro de eficácia primária). Entretanto, associou-se a aumento dose-dependente da fração de ejeção (5, 6 e 8 unidades nos grupos com doses baixa, média e alta, respectivamente, comparado com duas unidades no grupo placebo;  $p<0,001$  para resposta dose-linear) e da sobrevida (índices de mortalidade 6,0%, 6,7% e 1,1% com doses crescentes de carvedilol versus 15,5% no grupo placebo;  $p<0,001$ ). Nos três grupos carvedilol combinados, o risco de mortalidade por todas as causas foi reduzido em 73% ( $p<0,001$ ) e o de hospitalização em 58% a 64% ( $p=0,01$ ).

Em um estudo de insuficiência cardíaca grave<sup>65</sup>, (caminhada em 6 min menor que 145m), 105 pacientes foram randomizados para placebo ou carvedilol (até 25mg, duas vezes ao dia), adicionados à terapia convencional por até oito meses (média três meses). O tratamento com carvedilol associou-se a menor risco de agravamento da insuficiência cardíaca, porém o número de mortes e hospitalizações foi pequeno para permitir análise expressiva nesse grupo classe funcional IV.

Os dados combinados desses quatro estudos multicêntricos, abrangendo 1.094 pacientes com insuficiência cardíaca crônica, mostraram que a mortalidade total foi 7,8% no grupo placebo e 3,2% no grupo carvedilol (redução do risco 65%; intervalo de confiança 95%, 39 a 80;  $p<0,001$ )<sup>64</sup>. Ademais, o tratamento com carvedilol associou-se a redução de 27% no risco de hospitalização por causas cardiovasculares ( $p=0,036$ ) e de 38% no risco combinado de hospitalização ou morte ( $p<0,001$ ). Esses dados levaram à interrupção precoce do estudo. Subseqüentemente (1997), o *Food and Drug Administration* aprovou o medicamento para uso na insuficiência cardíaca crônica.

#### Ensaio com bucindolol

*O Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial - BEST* - examinou o efeito de bucindolol na mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. O ensaio foi interrompido precocemente devido à ausência de benefício do bucindolol em comparação com placebo. Embora o bucindolol tenha atividade bloqueadora  $B_1$  e  $B_2$ -adrenérgica e vasodilatadora, parece também provocar atividade simpaticomimética intrínseca, a qual poderá ser responsável pela ausência de benefícios na mortalidade observada no estudo BEST.

#### Uso dos beta-bloqueadores na prática clínica

Pacientes com insuficiência cardíaca crônica estável, classe funcional II ou III (fração de ejeção  $<35-45\%$ ), devida a disfunção ventricular esquerda sistólica, devem receber beta-bloqueador, em adição a doses de manutenção de diuréticos e inibidores da enzima de conversão da angiotensina, com ou sem digital, exceto se incapazes de tolerá-lo ou em presença de contra-indicação a seu uso<sup>66,67</sup>. O tratamento com beta-bloqueador não deve ser retardado até que o paciente se torne resistente ao tratamento com as drogas convencionais,

uma vez que tais pacientes podem falecer durante o período de retardo e a mortalidade poderia ser reduzida se o tratamento houvesse sido iniciado precocemente<sup>66</sup>.

Um estudo avaliou a eficácia e a tolerabilidade do carvedilol em 63 pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional IV, comparados com 167 pacientes de outras classes. Embora os pacientes em classe funcional IV houvessem desenvolvido mais efeitos adversos durante início e titulação das doses, apresentaram em longo prazo melhora sintomática, bem como melhora significativa da função e das dimensões ventriculares esquerdas<sup>68</sup>. Entretanto, o número de pacientes em classe funcional IV incluídos nos grandes ensaios foi pequeno, até recentemente, para permitir conclusões e recomendações definidas.

O *Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial* (COPERNICUS), foi planejado para avaliar os efeitos do carvedilol versus placebo na mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional IV e seus resultados deveriam ser conhecidos no ano 2001. Entretanto, em março de 2000, quando já haviam sido incluídos 2.200 pacientes, o DMSB (*Comitê de Monitorização de Dados e Segurança*) do estudo COPERNICUS recomendou o término do ensaio devido às evidências consistentes de efeitos favoráveis do carvedilol na sobrevida. As estimativas preliminares indicaram que a magnitude dos efeitos na sobrevida é maior do que o relatado em outros ensaios de sobrevida com beta-bloqueadores, excedeu os limites pré-especificados no início do estudo e foi similar em todos os subgrupos pré-definidos ([www.theheart.org/documents](http://www.theheart.org/documents), 21 de março de 2000).

Não obstante, o uso de beta-bloqueador nesses pacientes deve ser seletivo e restrito aos profissionais com suficiente experiência no manejo da insuficiência cardíaca e, preferentemente, iniciado com o paciente hospitalizado.

Apesar do possível mascaramento de alguns sinais de hipoglicemia pelos beta-bloqueadores, pacientes com diabetes mellitus apresentaram também significativa redução na morbidade e mortalidade<sup>67</sup>.

Constituem contra-indicação ao uso de beta-bloqueadores: bradicardia, especialmente sintomática, bloqueio atrioventricular avançado (exceto se tratado com marcapasso), hipotensão (pressão arterial sistólica <90 ou 85mmHg) e doença broncoespástica. Beta-bloqueador não deve também ser iniciado em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, sobretudo se aguda ou necessitando tratamento com agente inotrópico positivo beta-agonista intravenoso, para suporte da função circulatória.

## Posologia

O tratamento com beta-bloqueador na insuficiência cardíaca deve ser iniciado com doses muito baixas: carvedilol, 3,125mg, duas vezes ao dia; metoprolol de liberação sustentada, 12,5mg uma vez ao dia; bisoprolol, 1,25mg, uma vez ao dia. Os aumentos devem ser graduais, duplicando-se a dose (se bem tolerada) a cada duas ou quatro semanas. Se ocorrerem efeitos adversos, os aumentos devem ser pos-

tergados até que aqueles tenham desaparecido. As doses alvo preconizadas são: 25mg, duas vezes ao dia, para o carvedilol; porém, em alguns estudos, a dose-alvo foi 50mg para pacientes com peso acima de 85kg; 200mg, uma vez ao dia para o metoprolol CR; e 10mg para o bisoprolol<sup>66,69</sup>.

É aconselhável que os pacientes sejam observados até 2h após a dose inicial e a cada aumento da dose. Estratégia alternativa, nessas circunstâncias, é recomendar ao paciente a ingestão do beta-bloqueador ao deitar-se.

Os pacientes devem ser estritamente monitorizados em relação à pressão arterial, frequência cardíaca, retenção de fluídos (peso corpóreo) ou piora da insuficiência cardíaca, durante o início e titulação das doses. Como a depleção de fluídos pode potencializar o risco de hipotensão e sua retenção aumentar a probabilidade de piora da insuficiência cardíaca, a dose de diuréticos (bem como de inibidor da enzima de conversão da angiotensina e digoxina) deve ser otimizada antes e durante o tratamento com beta-bloqueador. A observância de todos esses cuidados permite manejar os efeitos adversos precoces dos beta-bloqueadores, sem interromper sua administração<sup>66</sup>. Nos grandes ensaios clínicos, cerca de 90% dos pacientes toleraram o tratamento em curto e longo prazo<sup>64</sup>. Assim, estabelecida a dose máxima individual tolerada, os pacientes podem geralmente ser mantidos em tratamento a longo prazo, sem maiores dificuldades.

À semelhança do que ocorreu com os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, nos ensaios clínicos com beta-bloqueadores a dose não foi determinada pela resposta terapêutica do paciente, mas aumentada até a dose alvo pré-especificada, exceto se doses menores não tenham sido bem toleradas. Embora no estudo MOCHA<sup>33</sup> a dose alvo de carvedilol (25mg, duas vezes ao dia) tenha sido mais eficaz que as doses menores, estas também se associaram a benefícios significantes na função ventricular esquerda, na morbidade e mortalidade. Portanto, embora se deva procurar atingir as doses-alvo, doses menores (6,25mg ou 12,5mg, duas vezes ao dia) devem ser mantidas se as maiores não forem toleradas.

Dois aspectos relevantes do tratamento com beta-bloqueadores na insuficiência cardíaca devem ser enfatizados e informados aos pacientes: 1) os efeitos adversos iniciais são habitualmente transitórios e em geral não impõem a suspensão do medicamento; 2) as respostas clínicas podem demandar semanas e até 2-3 meses para tornarem-se evidentes<sup>1</sup>. Ainda que os sintomas não melhorem em curto prazo, o tratamento deve ser mantido cronicamente para diminuir o risco de eventos clínicos importantes. Os beta-bloqueadores não devem ser interrompidos abruptamente em pacientes com cardiopatia isquêmica.

Em grandes ensaios controlados, a proporção de pacientes retirados do tratamento com beta-bloqueadores foi similar, ou até menor, à dos excluídos do grupo placebo (tabela III).

Essas observações indicam que, se o início do tratamento e a titulação das doses, bem como as demais recomendações para seu uso forem observadas criteriosamente,

Tabela III - Porcentagem de pacientes retirados dos grupos placebo e beta-bloqueador por efeitos adversos

Ensaio	Pacientes retirados do grupo placebo (%)	Pacientes retirados do grupo $\beta$ -bloqueador (%)
US HF Study <sup>64</sup> (n=1094)	7,8	5,7
MDC <sup>28</sup> (n=383)	16	12
CIBIS <sup>62</sup> (n=641)	26	23

mente, os beta-bloqueadores são melhor tolerados na insuficiência cardíaca do que previamente se supunha.

### Manejo dos efeitos adversos e precauções

Os efeitos adversos mais comuns, especialmente no início do tratamento ou com o aumento das doses de beta-bloqueadores, que requerem atenção e manejo apropriado são: hipotensão, bradicardia e bloqueio atrioventricular, retenção de fluido e agravamento da insuficiência cardíaca.

**Hipotensão** - Hipotensão, sobretudo postural, pode ocorrer com os beta-bloqueadores, especialmente se bloqueiam também os receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, como o carvedilol, e se a pressão arterial já for relativamente baixa. Esse efeito sóe ocorrer com a dose inicial ou com o aumento das doses e tende a desaparecer com a repetição das doses do beta-bloqueador em 1 a 5 dias, sem que se necessite reduzi-las, nem alterar a medicação subjacente. No *US Carvedilol Heart Failure Study*<sup>64</sup>, menos de 1% dos pacientes necessitaram interromper o tratamento com carvedilol devido a hipotensão ou tontura. O risco de hipotensão pode ser minimizado administrando os vasodilatadores em horário diferente, e o beta-bloqueador após uma refeição principal, para retardar sua absorção e reduzir o nível de concentração pico. Ocasionalmente, pode ser necessária a diminuição temporária da dose do inibidor da enzima de conversão da angiotensina e do vasodilatador. Eventualmente, diuréticos podem também ser reduzidos, porém com cautela, para evitar o risco de retenção de fluídos.

**Bradicardia e bloqueio atrioventricular** – Entre os efeitos farmacológicos dos beta-bloqueadores incluem-se a diminuição da frequência cardíaca e o retardo da condução atrioventricular, os quais podem induzir a bradicardia e bloqueio cardíaco. Tais alterações ocorrem raramente com as doses mais baixas e são usualmente assintomáticas, porém o risco aumenta para 5-10% com o aumento das doses<sup>64</sup>. Se a frequência cardíaca cair abaixo de 55-60bpm, ou desenvolver-se bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau, a dose do beta-bloqueador deve ser reduzida. Outrossim, os medicamentos que podem causar bradicardia ou bloqueio cardíaco, como digitálicos e amiodarona, devem ser descontinuados ou suas doses reduzidas. A bradicardia como causa de descontinuação do beta-bloqueador é incomum (menos de 1%)<sup>64</sup>.

**Retenção de fluídos e agravamento da insuficiência cardíaca** - O início do tratamento com beta-bloqueador, ou o aumento indevido da dose, pode provocar piora transitória dos sintomas de insuficiência cardíaca, traduzida por retenção de fluídos, congestão pulmonar ou periférica e aumento de peso. Os pacientes devem ser instruídos para pesar-se diariamente e corrigir eventual ganho aumentando a dose dos diuréticos, até que o peso retorne aos níveis pré-tratamento. Como esse risco é maior em pacientes que já apresentavam retenção de fluídos antes do tratamento, a dose de diuréticos deve ser otimizada previamente à instituição do beta-bloqueio. Por seus efeitos nos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, o carvedilol causa vasodilatação renal e sistêmica e aumenta o fluxo sanguíneo renal<sup>44</sup>, porém não se sabe se essa propriedade reduz o risco de retenção de fluídos. Cerca de 1,6% dos pacientes foram retirados do tratamento, versus 2,3% no grupo placebo, por piora da insuficiência cardíaca, no *US Carvedilol Heart Failure Study*<sup>64</sup>.

### Tópicos a serem elucidados

O papel dos beta-bloqueadores em reduzir a morbidade e mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional II e III foi consistentemente demonstrado nos grandes ensaios clínicos recentemente publicados. Contudo, algumas questões precisam ser melhor elucidadas: 1) Os efeitos dos diversos beta-bloqueadores são iguais na insuficiência cardíaca? 2) Quais os reais benefícios desses fármacos na insuficiência cardíaca grave (classe funcional IV)? 3) Serão os beta-bloqueadores benéficos (em adição aos inibidores da enzima de conversão da angiotensina) em pacientes com disfunção ventricular esquerda sistólica quando administrados no período pós-infarto do miocárdio imediato?

**São os beta-bloqueadores iguais no tratamento da insuficiência cardíaca?** - Tanto os beta-bloqueadores seletivos – metoprolol e bisoprolol – como os não-seletivos – carvedilol – demonstraram efeitos benéficos na insuficiência cardíaca. Entretanto, os beta-bloqueadores diferem na magnitude de sua interferência com os efeitos do sistema nervoso simpático no coração e circulação<sup>70-72</sup>. Na insuficiência cardíaca, o número de receptores  $\beta_1$  no coração diminui, porém o número de receptores  $\beta_2$  aumenta<sup>22</sup>. O bloqueio múltiplo dos receptores adrenérgicos, teoricamente, seria mais favorável, porque, se o excesso de catecolaminas contribui ao remodelamento ventricular progressivo, o bloqueio completo dos receptores adrenérgicos pode ser necessário para o benefício máximo do bloqueio simpático. Ademais, ao contrário do que ocorre com os bloqueadores  $\beta_1$  seletivos, o carvedilol não promove regulação superior dos receptores beta-adrenérgicos<sup>73,74</sup>. Essas propriedades, além dos efeitos peculiares do carvedilol, como bloqueio  $\alpha_1$ , antioxidante e antiproliferativo, poderiam explicar os melhores resultados obtidos com esse fármaco em comparação com os bloqueadores  $\beta_1$  seletivos.

A redução da mortalidade total no *US Carvedilol Heart Failure Study*<sup>64</sup> (65%), foi maior do que no estudo



MERIT-HF<sup>61</sup> com metoprolol (34%) e no estudo CIBIS-II<sup>63</sup> com bisoprolol (34%). Entretanto, essa comparação não foi direta. Em estudo recente envolvendo população selecionada de pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática, que não responderam adequadamente ao tratamento ótimo em longo prazo da insuficiência cardíaca, incluindo metoprolol, a terapia com carvedilol associou-se a efeitos favoráveis na função ventricular esquerda, remodelamento e arritmias ventriculares, embora com efeito negativo no consumo máximo de oxigênio<sup>75</sup>.

Comparações prospectivas diretas sobre os efeitos de diferentes beta-bloqueadores na insuficiência cardíaca são escassos, envolvendo casuísticas pequenas e avaliando apenas desfechos substitutos.

Em um estudo<sup>76</sup>, 67 pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional II/IV, foram randomizados para receber carvedilol ou metoprolol, em adição ao tratamento convencional para insuficiência cardíaca congestiva. As variáveis analisadas incluíram sintomas, capacidade de exercício, fração de ejeção e substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico (TBARS), como marcador indireto da atividade dos radicais livres. Carvedilol e metoprolol foram bem tolerados e ambos os grupos de pacientes mostraram efeitos benéficos significantes da terapêutica beta-bloqueadora, em cada uma das variáveis analisadas, sem diferença entre os grupos, após seguimento de seis meses.

Outro estudo<sup>77</sup> abrangeu 51 pacientes com insuficiência cardíaca crônica e fração de ejeção ventricular esquerda média de  $26 \pm 1,8\%$ , randomizados para tratamento com metoprolol, 50mg duas vezes ao dia, ou carvedilol, 25mg duas vezes ao dia, em adição à terapêutica convencional. Após 12 semanas, tanto metoprolol quanto carvedilol causaram melhora altamente significante nos sintomas ( $p < 0,001$ ), capacidade de exercício ( $p < 0,05$ ) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo ( $p < 0,001$ ), sem diferenças significantes entre os dois fármacos. Carvedilol exerceu efeito maior na pressão arterial e na dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo e normalizou o tempo de desaceleração da onda E mitral.

A hipótese que o bloqueio adrenérgico múltiplo seja mais eficaz que o bloqueio  $\beta_1$  seletivo está sendo avaliada prospectivamente em um grande ensaio clínico - *Carvedilol and Metoprolol European Trial* (COMET) - comparando diretamente os efeitos desses dois compostos na sobrevida de 3.000 pacientes com insuficiência cardíaca, durante quatro anos.

**São os beta-bloqueadores benéficos no tratamento da insuficiência cardíaca grave** - Pacientes com insuficiência cardíaca grave são os mais dependentes da ativação simpática para manter o desempenho cardíaco. Há certa relutância em iniciar o beta-bloqueio nesses pacientes devido à preocupação relacionada à tolerabilidade inicial do tratamento, com piora da insuficiência cardíaca, hipotensão e bradicardia. Considerando a expectativa limitada de vida nessa classe funcional, é legítimo questionar o período de tempo habitualmente necessário para que os benefícios do

beta-bloqueio se manifestem.

Os dados sobre o uso de beta-bloqueadores na insuficiência cardíaca classe IV eram limitados até recentemente. No *US Heart Failure Study*<sup>64</sup>, 105 de 1094 (9,6%) pacientes tinham insuficiência cardíaca grave e no estudo CIBIS-II<sup>63</sup>, 445 de 2647 (17%). Embora esses subgrupos de pacientes houvessem apresentado tendência a melhora dos sintomas e da fração de ejeção, os resultados não permitiram conclusões sobre a morbidade e mortalidade. Entretanto, dados de metanálise<sup>78</sup> mostraram que pacientes com insuficiência cardíaca classe IV, adequadamente selecionados, podem beneficiar-se do beta-bloqueio.

Em nosso meio, Bocchi e cols.<sup>79</sup> avaliaram os efeitos do carvedilol em 21 pacientes com insuficiência cardíaca refratária, classe funcional IV ou III intermitente com IV, fração de ejeção ventricular esquerda média de  $22 \pm 7\%$ , submetidos a tratamento convencional otimizado. Carvedilol, em dose média de  $42 \pm 11$  mg/dia, foi bem tolerado em 16 pacientes. Após seguimento médio de  $196 \pm 60$  dias, observaram-se oito pacientes em classe funcional I e sete em II, redução da frequência cardíaca de  $96 \pm 15$  para  $67 \pm 10$  bpm, redução da dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo de  $73 \pm 13$  para  $66 \pm 12$  mm ( $p < 0,009$ ) e aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo de  $0,21 \pm 0,05$  para  $0,34 \pm 0,12$  ( $p < 0,0003$ ).

Como mencionado anteriormente, o estudo COPERNICUS, envolvendo apenas pacientes em classe funcional IV, foi interrompido precocemente devido às evidências consistentes de melhora da sobrevida no grupo tratado com carvedilol.

**Disfunção ventricular sistólica no pós-infarto do miocárdio imediato** - Está bem estabelecido que os inibidores da enzima de conversão da angiotensina são benéficos no tratamento da disfunção ventricular sistólica pós infarto do miocárdio, tanto em pacientes sintomáticos (AIRE)<sup>80</sup>, como assintomáticos (SAVE)<sup>81</sup>, (TRACE)<sup>82</sup>. Reconhece-se que os beta-bloqueadores previnem a morte súbita e o reinfarto pós-infarto agudo do miocárdio<sup>83</sup>. A presença de disfunção ventricular pós-infarto agudo do miocárdio foi previamente considerada contra-indicação ao uso de beta-bloqueadores. Entretanto, análise retrospectiva de estudos nos quais os beta-bloqueadores foram utilizados pós-infarto agudo do miocárdio (antes da era inibidores da enzima de conversão da angiotensina) sugere que os benefícios dos beta-bloqueadores são mantidos, ou mesmo aumentados, nessa circunstância<sup>84</sup>. O estudo CAPRICORN - *Carvedilol Post-Infarction Survival Control in Left Ventricular Dysfunction* -, em andamento, foi planejado para testar a hipótese que carvedilol é superior a placebo, quando adicionado a inibidores da enzima de conversão da angiotensina, em pacientes com disfunção ventricular pós-infarto agudo do miocárdio.

## Conclusões

Os dados de diversos ensaios clínicos adequadamente planejados, envolvendo cerca de 10 mil pacientes,

indicam claramente os benefícios dos beta-bloqueadores no tratamento da insuficiência cardíaca crônica classe funcional II a IV, devida a disfunção ventricular esquerda sistólica, em adição a diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e digoxina. Os benefícios relacionam-se tanto à melhora dos sintomas, da capacidade funcional, do remodelamento e da função ventricular esquerda, como à redução das hospitalizações por causas cardiovasculares e dos índices de mortalidade total e súbita. E são similares em pacientes com cardiomiopatia isquêmica ou de outra etiologia, independem da idade, sexo, classe funcional, fração de ejeção do ventrículo esquerdo e

tolerância ao exercício. Deve ser assinalado porém, que a experiência clínica com esses fármacos na insuficiência cardíaca de etiologia chagásica é limitada<sup>85</sup>.

Apesar das recomendações de Consensos sobre o Tratamento da Insuficiência Cardíaca que todos os pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional II e III, devida a disfunção ventricular esquerda sistólica, devam ser tratados com beta-bloqueador, exceto se incapazes de tolerá-lo ou em presença de contra-indicação, menos de 10% dos pacientes elegíveis estão atualmente recebendo tais compostos. Justifica-se assim divulgação mais ampla desse novo conceito para cardiologistas e clínicos.

## Referências

- Hall S, Cigarroa CG, Marxou L, et al. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with  $\beta$ -adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1154-61.
- Bristow MR, Gilbert EM. Improvement in cardiac myocyte function by biological effects of medical therapy: a new concept in the treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16(suppl F): 20-31.
- Eichorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of chronically failure heart. A new era in the treatment of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2285-96.
- Rendqvist B, Elam M, Bergmann-Sverrisdottir Y, Eisenhofer G, Friberg P. Increased cardiac adrenergic drive precedes generalized sympathetic activation in human heart failure. *Circulation* 1997; 95: 169-75.
- Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR, Simon A, Cohn JN. Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relationship to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1659-66.
- Viquerat CE, Daly P, Swedberg K. Endogenous catecholamine levels in congestive heart failure: Relation to severity of hemodynamic abnormality. *Am J Med* 1985; 78: 455-60.
- Bristow MR. The adrenergic nervous system in heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 850-1.
- Bristow MR. Pathophysiologic and pharmacologic rationales for clinical management of chronic heart failure with beta-blocking agents. *Am J Cardiol* 1993; 71: 12C-22C.
- Anversa P, Ricci R, Olivetti G. Quantitative structural analysis of the myocardium during physiologic growth and induced cardiac hypertrophy: a review. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 1140-9.
- Cleland JGF, Dargie HJ. Arrhythmias, catecholamines and electrolytes. *Am J Cardiol* 1988; 62: 55A-9A.
- Mann DL, Kent RL, Pardons B, Cooper IV. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992; 85: 790-804.
- Kanai AJ, Mesaros S, Finkel MS, et al. Beta-adrenergic regulation of constitutive nitric oxide synthase in cardiac myocytes. *Am J Physiol* 1997; 273: C1371-C7.
- Communal C, Singh K, Pimentel DR, Collucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the  $\beta$ -adrenergic pathway. *Circulation* 1998; 98: 1329-34.
- Cohn JN, Levine TB, Olivetti MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-23.
- Kaye DM, Lefkowitz J, Jennings GL, Broughton A, Esler MD. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1257-63.
- Tan LB, Jalil JE, Pick R, et al. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 1991; 69: 1185-95.
- Sackner-Bernstein JD, Mancini DM. Rationale for treatment of patients with chronic heart failure with adrenergic blockade. *JAMA* 1995; 274: 1462-7.
- Feuerstein GZ, Weck OK. Cardiac remodeling: from concepts to therapeutics. *Heart Failure Reviews* 1999; 4: 7-19.
- Bristow MR, Grinberg R, Minobe W, et al. Decreased catecholamine sensitivity and  $\beta$ -adrenergic receptor density in failure human hearts. *N Engl J Med* 1982; 307: 205-11.
- Fowler MB, Laser JA, Hopkins GL, et al. Assessment of the  $\beta$ -adrenergic pathway in the intact failing human heart: Progressive receptor down-regulation and sub-sensitivity agonist response. *Circulation* 1986; 74: 1290-1301.
- Bristow MR, Hershberger RE, Port JD, et al.  $\beta$ -adrenergic pathways in non-failing and failing human ventricular myocardium. *Circulation* 1990; 82(suppl I): 12-25.
- Bristow MR, Ginsberg R, Fowler M, et al.  $\beta_1$  and  $\beta_2$  adrenergic receptor subtype population in normal and failing human ventricular myocardium. *Circ Res* 1986; 59: 297-309.
- 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 human heart. *Circulation* 1996; 94: 2817-25.
- Boudreau G, Peronne TF, De Chaplain Y, Nadeau R. Presynaptic effects of epinephrine on norepinephrine release from cardiac nerves in the dogs. *Am J Physiol* 1993; 265: H205-H11.
- Bristow MR. Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 80: 26L-40L.
- Waagstein F, Caidahk K, Wallentin I, Berg LC, Hjalmarson A. Long-term beta-blockade in dilated cardiomyopathy. Effects of short- and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol. *Circulation* 1989; 80: 551-63.
- Currie PJ, Kelly MJ, McKenzie A, et al. Oral beta-adrenergic blockade with metoprolol in chronic severe cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 203-9.
- Sabbah HN, Shimoyama H, Kono T, et al. Effects of long-term monotherapy with enalapril, metoprolol and digoxin on the progression of left ventricular dysfunction and dilation in dogs with reduced ejection fraction. *Circulation* 1994; 89: 2852-9.
- McDonald KM, Rector R, Carlyle PF, Francis GS, Cohn JN. Angiotensin-converting enzyme inhibition and beta-adrenoceptor blockade regress established ventricular remodeling in a canine model of discrete myocardial damage. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1762-8.
- Waagstein F, Bristow MR, Swedberg, et al, for the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1141-6.
- Doughty RN, Mac-Mahon S, Sharpe N. Beta-blockers in heart failure. Promising or proved? *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 814-21.
- 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: 1499-506.
- Packer M, Collucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al, for the 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.
- Collucci WS, Packer M, Bristow MR, et al, for the US Carvedilol Study Group. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2800-6.
- 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.
- Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, McMahon S, Sharpe N, on behalf of the Australia New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Left ventri-

- cular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1060-6.
35. Lechat PP, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure. Meta-analysis of double-blind, placebo controlled, randomized trials. *Circulation* 1998; 98: 1184-91.
  36. Lowes BD, Gill EA, Abraham WT, et al. Effects of carvedilol on left ventricular mass, chamber geometria, and mitral regurgitation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1201-5.
  37. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. Beta-blockers in heart failure: Issues in the management of individual patients. *Heart Failure Reviews* 1999; 4: 65-77.
  38. Hjalmarson A, Kneider M, Waagstein E. The role of b-blockers in left ventricular dysfunction and heart failure. *Drugs* 1997; 54: 501-10.
  - 38a. Chizzola PR, Marinho NVS, Moraes RF, et al. The beneficial effects of carvedilol on heart failure is associated to changes in adrenergic neurohormonal functional. Preliminary results of a randomized double-blind study (Caribe Study). *Circulation* 1998; 98(suppl 1): I-365.
  39. Eichhorn EJ, Bedotto JB, Malloy CR, et al. Effect of B-adrenergic blockade on myocardial function and energetics in congestive heart failure. *Circulation* 1990; 82: 473-83.
  40. Bristow MR, Minobe W, Rasmussen R, et al. Alpha-1 adrenergic receptors in the non failing and failing human heart. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 247: 1939-45.
  41. Metra M, Nardi M, Giubbini R, Dei Cas L. Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1225-31.
  42. Morgan HE, Baker KM. Cardiac hypertrophy – Mechanical, neural, and endocrine dependence. *Circulation* 1991; 83: 13-25.
  43. Gout B, Feuerstein GZ, Bril A. Mechanisms involved in the cardiac protection efficacy of carvedilol. *Heart Failure Reviews* 1999; 4: 29-37.
  44. Abraham WT, Tsevtkova T, Lowes BD, Ferguson DA, Gilbert EM, Bristow MR. Carvedilol improves renal hemodynamics in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98(suppl 1): 378-9.
  45. Sung CP, Arleth AJ, Ohlstein EH. Carvedilol inhibits vascular smooth muscle cell and proliferation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 221-7.
  46. Patel MK, Chan P, Betteridge LJ, et al. Inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation by the novel multiple-action antihypertensive agent carvedilol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25: 652-7.
  47. Downey JM. Free radicals and other involvement during long-term myocardial ischemia and reperfusion. *Ann Rev Physiol* 1990; 24: 156-64.
  48. Belch JFF, Budge AB, Scott N, Chopra M. Oxygen free radicals and congestive heart failure. *Br Heart J* 1991; 65: 245-8.
  49. Leri A, Liu Y, Malhotra A, et al. Pacing-induced heart failure in dogs enhances the expression of p 53-dependent genes in ventricular myocytes. *Ano*, Vol. Pág.
  50. Wang Y, Huang S, Sah VP, et al. Cardiac muscle cell hypertrophy and apoptosis induced by distinct members of the p 38 mitogen-activated protein kinase family. *J Biol Chem* 1998; 273: 2161-8.
  51. Liu X, Naekyung K, Yang J, Yemmerson R, Wang X. Induction of apoptotic program in cell-free extracts: Requirement for dATP and cytochrome C. *CELL* 1996; 86: 147-57.
  52. Ferrari R, Agnoletti L, Comini L, et al. Oxidation stress during myocardial ischemia and heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: B2-B11.
  53. Ferrari R, Agnoletti L, Ceconi C, Curello S, Nesta F, Manfredini R. Endothelial dysfunction in congestive heart failure: Effects of carvedilol. *Heart Failure Reviews* 1999; 4: 53-63.
  54. Yue TL, McKenna PJ, Lysko PG, et al. SB 211475, a metabolite of carvedilol, a novel antihypertensive agent, is a potent antioxidant. *Eur J Pharmacol* 1994; 251: 237-43.
  55. Yue TL, Ruffolo RR Jr, Feuerstein G. Antioxidant action of carvedilol: A potential role in treatment of heart failure. *Heart Failure Reviews* 1999; 4: 39-51.
  56. Yue TL, Cheng HY, Lysko PG, et al. Carvedilol, a new vasodilator and beta adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 92-8.
  57. Yue TL, McKenna PJ, Gu JL, Cheng HY, Ruffolo RR Jr, Feuerstein GZ. Carvedilol, a new vasodilating b-adrenoceptor blocker antihypertensive drug, protects endothelial cells from damage initiated by xanthine-xanthine oxidase and neutrophils. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 400-6.
  58. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, et al. Effect of chronic beta adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-6.
  59. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, et al. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by receptor beta-blockade. *Lancet* 1979; i: 1374-6.
  60. Swedberg K. Initial experience with beta blockers in dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 71: 30C-8C.
  61. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
  62. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of b-blockade in heart failure: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-73.
  63. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II): A randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
  64. 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.
  65. Cohn JN, Fowler MB, Bristow MR, et al, for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. Safety and efficacy of carvedilol in severe heart failure. *J Card Failure* 1997; 3: 173-9.
  66. Packer M, Cohn JN, on behalf of the Steering Committee and Membership of the Advisory Council to Improve Outcomes Nationwide in Heart Failure. Consensus Recommendations for the Management of Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol* 1999; 83(2A): 1A-38A.
  67. Bristow MR, Roden R, Lowes BD, Gilbert EM, Eichorn EJ. The role of third-generation beta-blocking agents in chronic heart failure. *Clin Cardiol* 1988; 21(supl 1): I3-I13.
  68. McDonald PS, Keogh AM, Aboyou CL, Lund M, Amor R, McCaffrey DJ. Tolerability and efficacy of carvedilol in patients with New York Heart Association Class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 924-31.
  69. Eichorn EJ, Bristow MR. Practical guidelines for initiation of b-adrenergic blockade in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 79: 794-8.
  70. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G. Adrenergic effects on the biology of the mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992; 85: 790-804.
  71. Feuerstein G, Yue TL. Novel mechanisms in the treatment of heart failure: inhibition of oxygen radicals and apoptoses by carvedilol. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 48(suppl 1): 17-24.
  72. Metra M, Nodari S, Aloia A, et al. Effects of chronic b-blockade on the hemodynamics and functional capacity of patients with heart failure: a randomized comparison between metoprolol and carvedilol (Abstr). *Eur Heart J* 1998; 19(suppl): 307.
  73. Bristow MR, Larabee P, Muller-Beckmann, et al. Effect of carvedilol in human ventricular myocardium and lymphocytes. *Clin Invest* 1992; 70: S105-S13.
  74. Yoshikawa T, Port JD, Asano K, et al. Cardiac adrenergic receptors effects of carvedilol. *Eur Heart J* 1996; 17(suppl B): 8-16.
  75. Di Lenarda A, Sabbadini G, Salvatore L, et al, for the Heart-Muscle Disease Study Group. Long-term effects of carvedilol in idiopathic dilated cardiomyopathy with persistent left ventricular dysfunction despite chronic metoprolol. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1926-34.
  76. Kukin ML, Kalman J, Charney RH et al. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction and oxidative stress in heart failure. *Circulation* 1999; 99: 2645-61.
  77. Anderson JE, Chan SKW, Yip G, et al. Beta-blockade in heart failure. A comparison of carvedilol with metoprolol. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1522-8.
  78. Krum H. b-blockers in heart failure. The "new wave" of clinical trials. *Drugs* 1999; 58: 203-10.
  79. Bocchi EA, Bacal F, Bellotti G, Carrara D, Ramires JAF. Effects of carvedilol (b<sub>1</sub>, b<sub>2</sub>, a<sub>1</sub>-blocker) on refractory congestive heart failure. *Arq Bras Cardiol* 1998; 71: 169-73.
  80. AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) study investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
  81. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé 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 (SAVE). *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
  82. Kober L, Top-Pedersen C, Carlsen JE, et al. Effects on mortality by trandolapril after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
  83. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Progr Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-71.
  84. Chadda K, Goldstein CK, Byington R, et al. Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with heart failure. *Circulation* 1986; 73: 503-10.
  85. Freitas H, Solatino G, Chizzola P, et al. b-blockers for Chagas' heart disease: the reduction in heart rate may not be associated to improvement in left ventricular ejection fraction and remodeling process. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(suppl A): 184A.