

O Tratamento da Insuficiência Cardíaca Fundamentado na Medicina Baseada em Evidências

Antonio Carlos PEREIRA-BARRETTO⁽¹⁾ Paulo Roberto de Almeida GAUCH⁽²⁾

Reblampa 78024-314

Pereira-Barretto AC, Gauch PRA. O tratamento da insuficiência cardíaca fundamentado na medicina baseada em evidências. *Reblampa* 2002; 15(1): 1-7.

RESUMO: O tratamento da insuficiência cardíaca (IC) vem sendo amplamente modificado nas últimas décadas. Baseado em evidências, a base do tratamento são hoje os betabloqueadores e os inibidores da enzima conversora, muitas vezes, associados aos diuréticos, digital e espironolactona. Para que sejam efetivos devem ser empregados em doses plenas, pois as doses baixas não se mostraram eficazes. O tratamento correto modifica a história natural da doença, induzindo uma redução na sua morbi/mortalidade. Para os pacientes com IC, bloqueio completo do ramo esquerdo e disfunção ventricular esquerda que persistem sintomáticos, apesar do tratamento correto com inibidores da ECA e betabloqueadores, a ressincronização ventricular promove uma melhora da função cardíaca e do desempenho físico dos pacientes. O estudo REVIVE, recém iniciado em nosso meio, procura avaliar por quanto tempo esse benefício da ressincronização persiste, procura identificar se a resposta seria diferente para certos grupos de paciente conforme a intensidade do bloqueio, a presença de fibrilação atrial e o tipo de estimulação empregado.

DESCRITORES: insuficiência cardíaca, betabloqueadores, inibidores da ECA, ressincronização ventricular.

A insuficiência cardíaca (IC) é a principal causa de hospitalização, no mundo moderno, dentre as causas cardiológicas, e é responsável por cerca de 5% das despesas da Saúde Pública¹⁻². Além de ser freqüente e dispendiosa, a IC é doença de mau prognóstico com mortalidade anual superior a 50% dentre os pacientes que necessitaram ser hospitalizados para sua compensação³.

Esta história pode ser modificada com um tratamento bem orientado.

De início, é necessário procurar pelos fatores

desencadeantes e de agravamento da doença e controlá-los. Tratar a anemia, o processo infeccioso, o hipertireoidismo, a hipertensão arterial e rever a prescrição de anti-inflamatórios pode reduzir significativamente o quadro de IC⁴. O diagnóstico da cardiopatia de base é outro ponto fundamental, uma vez que a correção de muitas das cardiopatias pode promover a recuperação completa da função cardíaca e a cura da insuficiência cardíaca. Desta forma, torna-se fundamental avaliar o grau da lesão valvar, quer seja ela primária ou secundária, e estratificar a insuficiência coronária, pois ambas têm participação

(1) Professor associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor do serviço de prevenção e reabilitação do InCor-HCFMUSP.

(2) Membro especialista do Deca-SBCCV.

Endereço para correspondência: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. InCor. CEP: 05403-000. São Paulo-SP.
Trabalho recebido em 02/2002 e publicado em 03/2002.

freqüente na gênese e na manutenção dos quadros de IC, que podem ser revertidos ou passarem a ser de mais fácil controle com a sua correção⁴.

Em muitos pacientes, a disfunção sistólica ventricular esquerda é a causa da IC que necessita ser tratada, uma vez que as medidas anteriores não tenham revertido o quadro.

O tratamento da IC decorrente da disfunção ventricular vem sofrendo importantes modificações nas últimas décadas. Um conhecimento mais aprofundado da sua fisiopatologia permitiu tratá-la de maneira mais resolutiva.

Nestas últimas décadas, modificaram-se os paradigmas do tratamento⁵. Hoje, sabemos que a IC não decorre somente de alterações hemodinâmicas, mas que inúmeros processos estão envolvidos na sua gênese e na sua progressão. Sem dúvida, a IC é uma doença com redução da função cardíaca, queda do débito cardíaco, aumento da pressão diastólica final dos ventrículos e aumento da resistência periférica. A Medicina Baseada em Evidências mostrou-nos que o seu tratamento com drogas inotrópicas, embora leve a uma melhora de todas estas alterações, promove um aumento da mortalidade dos pacientes tratados cronicamente com elas⁵⁻⁶.

Baseado em Evidências, o tratamento atual deve ser realizado com inibidores da enzima conversora da angiotensina II (inibidores da ECA), a espironolactona, os betabloqueadores e o digital, pois, com o uso adequado destas drogas, temos evidências (trabalhos) que documentam a redução da morbidade e a mortalidade da doença⁷⁻¹³.

Os estudos de sobrevivência, hoje indispensáveis para avaliar o papel de uma droga no tratamento de cada doença, foram fundamentais para a definição desta conduta.

Os inibidores da ECA, testados em inúmeros estudos, mostraram-se eficazes para o tratamento dos pacientes com disfunção ventricular sistólica, quer sintomática, quer assintomática⁷⁻⁹. Nos pacientes em Classe Funcional (NYHA) II, III e IV, os inibidores da ECA reduziram expressivamente a mortalidade e os sintomas⁷⁻⁸. Os pacientes sob o tratamento ficaram clinicamente mais estáveis e não necessitaram internação com tanta freqüência. Nos pacientes assintomáticos, os inibidores da ECA preveniram o aparecimento da IC cerca de 35%⁹.

Desta forma, os inibidores da ECA devem ser prescritos para todos os pacientes que apresentam a fração de ejeção reduzida, pois previnem a progressão da doença e melhoraram a clínica dos sintomáticos, além de reduzirem a sua mortalidade.

Os inibidores da ECA mostraram-se de utilidade, também, para a prevenção da disfunção ventri-

cular, quando prescritos para pacientes considerados de risco para desenvolvê-la. O estudo HOPE mostrou-nos que os pacientes com infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e claudicação intermitente progressiva e também os diabéticos com mais um fator de risco, se tratados com o inibidor da ECA, apresentam uma redução de 22% na chance de apresentar IC¹⁴.

A literatura é rica de fundamentos para a utilização dos inibidores da ECA, porém, para que obtenhamos esses bons resultados, é necessário que eles sejam prescritos na dosagem adequada. Até hoje não há nenhum estudo que documente que a sua prescrição em doses baixas seja de alguma eficácia. É possível que as doses intermediárias sejam eficazes, porém as doses plenas (aquelas utilizadas nos grandes "trials") são mais eficazes que as doses baixas¹⁵.

Um artigo que documenta bem a importância da dose dos inibidores da ECA para uma boa evolução dos pacientes foi aquele realizado na Califórnia por Luzier et al.¹⁶. Neste estudo, os autores acompanharam a evolução dos pacientes que foram internados para compensação. Puderam observar que 1/3 dos pacientes que foram internados estavam recebendo um inibidor da ECA na dose correta (enalapril 30 mg/dia, lisinopril 30 mg/dia ou captopril 150 mg/dia) ao que chamaram de *grupo A*. Os 2/3 restantes estavam submedicados, recebendo o equivalente a 5 mg/dia de lisinopril. Os pesquisadores entraram em contato com os médicos dos pacientes, e metade concordou com que as doses do inibidor da ECA fossem aumentadas. Estes pacientes tiveram alta com 16 mg/dia e receberam a designação de *grupo B*. O 1/3 restante não teve sua prescrição modificada e teve alta com as doses com que foi internado, chamado de *grupo C*. Todos os pacientes foram acompanhados por seis meses, e pode-se observar que 30% dos pacientes do *grupo A* foram reinternados nesse período. No *grupo B*, 35% foram reinternados. No *grupo C*, 60% dos pacientes foram reinternados nos seis meses de seguimento. Esses resultados documentam a importância de se prescreverem os inibidores da ECA na dose correta, pois, mantidas as doses baixas, os pacientes continuarão a descompensar e a ser reinternados, como este estudo documentou¹⁶. O acerto da dosagem do inibidor da ECA resultou em uma redução de 50% na chance de ser reinternado após a alta (figura 1).

A prescrição dos inibidores da ECA, nas doses corretas, promove uma redução da ativação neuro-hormonal, fator desencadeante e mantenedor da doença. As doses baixas não antagonizam ou bloqueiam esta estimulação neuro-hormonal, que é tanto mais intensa quanto mais grave a IC.

Nos pacientes que não toleraram os inibidores

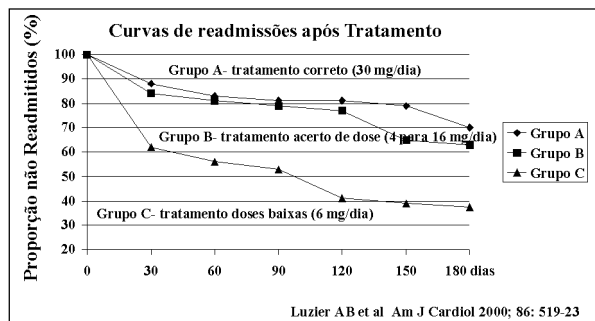


Figura 1 - O acerto da dosagem dos inibidores da ECA reduz as re-hospitalizações de pacientes. Doses plenas do inibidor da ECA induzem os melhores resultados.

da ECA, devemos utilizar os antagonistas dos receptores da angiotensina II, que se mostraram tão eficazes quanto os inibidores da ECA¹⁷. O uso associado dessas duas drogas, embora não tenha impacto sobre a mortalidade, promove melhor controle dos quadros, pois os pacientes tratados com essa associação sofrem menos internações que aqueles tratados somente com os inibidores da ECA¹⁸. Esta associação não deve, entretanto, ser prescrita em associação com os betabloqueadores, pois parece que esta tríplice associação (inibidor da ECA, antagonista dos receptores da angiotensina II e betabloqueador) pode ser deletéria, aumentando a mortalidade dos pacientes¹⁸.

Os inibidores da ECA foram as primeiras drogas a mudar a história natural da IC, porém, apesar da redução da morbi/mortalidade que promovem, elas continuam elevadas. Para reduzi-las, considerando que é visto como antiético não prescrever os inibidores da ECA para pacientes com IC, passou-se a associar aos inibidores da ECA outros bloqueadores neuro-hormonais, os betabloqueadores e a espirolactona. A associação dos inibidores da ECA, tanto com os betabloqueadores como com a espirolactona, mostrou ser eficaz na redução da morbi/mortalidade, melhorando ainda mais a evolução e o prognóstico dos pacientes portadores de IC¹⁰⁻¹³.

O estudo RALES mostrou que para os pacientes em Classe Funcional III/IV associar aos inibidores da ECA à espirolactona, promoveu uma redução de 35% na mortalidade e no percentual semelhante nas hospitalizações¹⁰. Estes resultados indicam que os pacientes em Classe Funcional III/IV devem ser tratados com essa associação, uma vez que ela promove resultados superiores aos obtidos com o tratamento isolado com inibidores da ECA. É interessante ressaltar que a dose testada foi de 25 mg/dia e que, portanto, não temos evidências de que doses mais elevadas sejam mais eficazes. Contudo, temos certeza de que as doses mais elevadas induzem mais efeitos colaterais como ginecomastia e hiperpotassemia.

Os betabloqueadores, até pouco tempo atrás, eram considerados contra-indicados para pacientes com IC, mas no final da década de 90 e início do novo milênio vários estudos documentaram que os betabloqueadores reduzem a morbi/mortalidade da IC.

Inicialmente, demonstrou-se que os betabloqueadores associados aos inibidores da ECA eram de utilidade para os pacientes em Classe Funcional II/III e, mais recentemente, o mesmo se confirmou para os pacientes em Classe Funcional III/IV estáveis¹¹⁻¹³.

As evidências sinalizam que o tratamento com os betabloqueadores induz melhora clínica e redução de mortalidade mais expressiva que os inibidores da ECA. Nos estudos de IC com pacientes em Classe Funcional II/III, o tratamento com o inibidor da ECA promoveu uma redução de mortalidade de 16%, enquanto nos estudos com betabloqueadores ela foi de 35%^{8,11-12}.

A melhor resposta aos betabloqueadores é também observada quando se analisa o efeito sobre a remodelação ventricular. Quando se avalia o efeito dos inibidores da ECA sobre a dilatação cardíaca e a fração de ejeção, observa-se que eles previnem a dilatação e promovem aumentos discretos da fração de ejeção¹⁹. Os betabloqueadores promovem redução da dilatação ventricular e aumentos mais expressivos da fração de ejeção²⁰. Desta forma, embora muitos ainda tenham receio de prescrevê-los aos pacientes com IC, a sua não-prescrição significa deixar de oferecer um grande benefício terapêutico de maior magnitude que aquele obtido com os inibidores da ECA.

Os betabloqueadores são realmente inotrópicos negativos, por isso não devem ser administrados, desde o início, em doses altas. Agudamente, ao bloquear a adrenalina, eles podem reduzir a força contrátil e piorar o quadro de IC. A médio e longo prazos, quando, ao bloquear a atividade simpática elevada -que é deletéria- ao coração e à circulação, promove-se uma reversão das alterações por ela induzida e a função cardíaca melhora expressivamente.

Para se evitarem os efeitos negativos iniciais dos betabloqueadores deve-se começar o tratamento com doses baixas e ir progressivamente aumentando a dose até se atingirem as doses alvo (carvedilol 25 mg duas vezes ao dia, metoprolol 200mg/dia e bisoprolol 10 mg/dia). Iniciamos com a dose de 3,125 mg de carvedilol, 12,5 mg de metoprolol e 1,25 mg de bisoprolol; e a cada dez ou quinze dias, dobra-se a dose. Com este cuidado, a maioria dos pacientes tolera o tratamento. No estudo COPERNICUS, que estudou os pacientes em Classe Funcional III/IV, mais de 80% dos pacientes toleraram as doses-alvo, documentando que a sua maioria tolera o tratamento¹³. Outro ponto importante quanto aos betabloqueado-

res é que, diferente dos inibidores da ECA, que podem ser prescritos com intuito de compensar os pacientes, uma vez que são vasodilatadores, os betabloqueadores devem ser iniciados somente após a compensação dos pacientes.

Temos, portanto, evidências de que devemos tratar os pacientes com a associação de inibidores da ECA e a espirolactona ou os inibidores da ECA com betabloqueadores. A tríplice associação (inibidores da ECA, espirolactona e betabloqueadores), bastante utilizada por muitos médicos brasileiros, não foi devidamente testada e não sabemos se ela realmente é vantajosa em relação à dupla associação. No estudo RALES, os pacientes que receberam a tríplice associação tiveram melhores resultados que os que não a receberam, de forma que se pode supor que nos pacientes tratados com inibidores da ECA e espirolactona, associar um betabloqueador induz melhores resultados¹⁰. No estudo COPERNICUS, quando se analisou o papel da espirolactona nos pacientes tratados com inibidores da ECA e carvedilol, não se detectaram diferenças na evolução, sugerindo que nos pacientes corretamente tratados com um inibidor da ECA e carvedilol a associação de espirolactona não se faz necessária²¹ (figura 2). Devemos considerar estes resultados com reserva, pois foram baseados em análise de subgrupos, portanto sem poder estatístico para definir uma conduta.

O digital, utilizado por mais de 250 anos para o tratamento da IC, teve seus benefícios confirmados nos estudos RADIANCE, PROVED e DIG²²⁻²⁴. Documentou-se que a digoxina não reduz a mortalidade dos pacientes com IC, porém os pacientes tratados com ela foram menos hospitalizados e apresentaram menos sintomas que os tratados com placebo. Com estes resultados a digoxina está, hoje, indicada para os pacientes com IC sintomática para auxiliar no controle dos sintomas e melhorar a qualidade de vida.

Os trabalhos com digoxina que definiram como utilizá-la são da era pré-betabloqueadores, portanto, como fica sua prescrição nesta nova era? No estudo COPERNICUS, analisou-se a evolução dos pacientes tratados com inibidor da ECA e carvedilol com sem digital, e não se documentaram diferenças estatísticas²⁵. Este resultado permite supor que, nos pacientes corretamente tratados com inibidores da ECA e betabloqueadores, o digital não acrescenta vantagens (figura 3).

Baseado em evidências, a base do tratamento da IC deve ser um inibidor da ECA e um betabloqueador. Os diuréticos são indispensáveis para o controle dos sinais congestivos, devendo ser empregados nas doses necessárias para seu controle. A digoxina e a espirolactona podem ser agregadas para aqueles que persistem sintomáticos, apesar do correto tratamento com inibidores da ECA e dos betabloqueadores.

Os pacientes que apesar de corretamente tratados permanecerem sintomáticos devem ser analisados quanto a outras intervenções, como a correção da insuficiência mitral, a ressincronização ventricular e o transplante.

Alguns trabalhos recentes vêm mostrando que nos pacientes com disfunção ventricular importante e insuficiência mitral secundária à dilatação cardíaca, quando a insuficiência mitral é acentuada, a sua correção cirúrgica melhora a sintomatologia. Não sabemos se esta intervenção reduz a mortalidade dos pacientes, mas muitos passam a apresentar quadros clínicos mais fáceis de controlar²⁶.

O bloqueio completo do ramo esquerdo (BCRE) é um achado relativamente freqüente nos pacientes com insuficiência cardíaca. A sua prevalência varia de 20% a 35%, conforme a população estudada. Na Itália, de acordo com o registro italiano de IC, que estudou mais de 9000 pacientes, o BCRE foi observado em 25,3% dos casos²⁷. Neste registro pode-se observar que os pacientes com o bloqueio apresen-

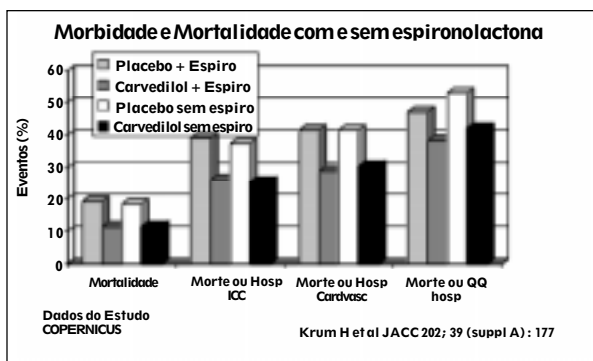


Figura 2- No estudo COPERNICUS, a adição de espirolactona ao tratamento associado de um inibidor da ECA e um betabloqueador não reduziu mais a morbi/mortalidade.

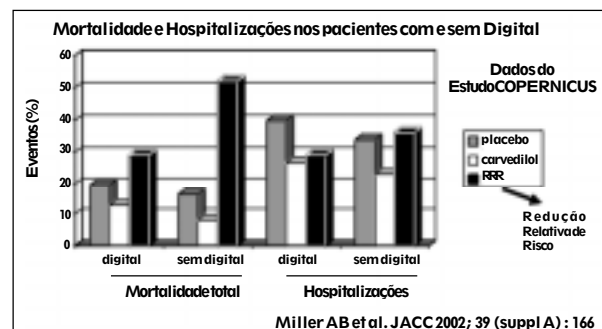


Figura 3- No estudo COPERNICUS, a adição de digoxina ao tratamento associado de um inibidor da ECA e um betabloqueador não reduziu mais a morbi/mortalidade.

taram uma mortalidade maior que os sem bloqueio (figura 4). Pelo menos em parte, esta maior mortalidade foi decorrente do maior comprometimento cardíaco que os pacientes apresentavam. Quando se compararam os pacientes com e sem BCRE, observou-se que cerca de 50% dos pacientes com o bloqueio tinham fração de ejeção inferior a 30%, enquanto somente 30% dos sem bloqueio tinham a fração de ejeção tão comprometida.

A ressincronização ventricular com um marca-passo biventricular pode melhorar esta disfunção ventricular. Os estudos MUSTIC, MIRACLE e InSync, que analisaram o papel da estimulação cardíaca na distância caminhada, na qualidade de vida e na fração de ejeção, estudando os pacientes em dois períodos de seis meses com o ressincronizador ventricular ligado e desligado, mostraram que os pacientes com o ressincronizador ligado tiveram melhora em todos os parâmetros analisados²⁸⁻²⁹ (figura 5).

Estes estudos documentaram que a ressincronização ventricular melhora a performance cardíaca, entretanto o tema não está completamente elucidado e muitas questões não foram ainda respondidas; como entre outras: quais são os pacientes que real-

mente melhoram com a ressincronização? por quanto tempo esta melhora perdura? esta melhora permite a redução de drogas e de internações? qual o papel da ressincronização na redução da mortalidade dos doentes?

Para responder a primeira pergunta, um dos autores (ACPB) apresenta um caso de IC que vem tratando. A Sra TAM, de 68 anos, procurou-o com quadro de IC, diagnosticado pelo médico que a atendia. A paciente tinha um bloqueio completo do ramo esquerdo e importante disfunção ventricular com fração de ejeção de 32%. Trouxe dois ecocardiogramas que mostravam uma piora da função cardíaca nos últimos seis meses. Vinha sendo medicada com: digoxina 0,25 mg/dia, furosemida 20 mg/dia e captopril 12,5 mg duas vezes ao dia. Procurou-o para uma segunda opinião, pois não estava sentindo melhoras com o tratamento que já vinha fazendo há seis meses. Frente a este quadro, foi modificado o esquema terapêutico, prescrevendo enalapril 20 mg/dia, hidroclorotiazida 50 mg/dia, furosemida 40 mg em dias alternados, espironolactona 25 mg/dia e foi mantida a digoxina 0,25 mg/dia. A paciente teve melhora clínica expressiva, não mais referindo cansaço ou falta de ar. Foi solicitado novo ecocardiograma com três meses da instalação do novo tratamento, o qual mostrou que ela permanecia estável, sem variação nos diâmetros ventriculares e na fração de ejeção. Frente a este resultado, foi prescrito carvedilol, iniciando com 3,125 mg duas vezes ao dia, aumentando a dose a cada 10 dias até atingir 25 mg duas vezes ao dia. O novo esquema terapêutico foi bem tolerado, e um novo estudo ecocardiográfico, realizado com mais três meses do tratamento otimizado. Neste novo estudo, observou-se que os diâmetros cardíacos haviam reduzido e a fração de ejeção, aumentada para 45%. A paciente persistia assintomática, realizando os serviços que fazia anteriormente à doença.

Este caso exemplifica que mesmo pacientes com BCRE podem apresentar melhora clínica e da remodelação ventricular com o tratamento medicamentoso correto. Se a paciente tivesse sido submetida a ressincronização ventricular, antes da otimização do tratamento, poderia ficar a impressão de que esta melhora observada seria decorrente do marca-passo implantado. Não sabemos quantos pacientes responderão ao tratamento otimizado, mas os que responderem não têm indicação para o implante, pelo menos enquanto permanecerem controlados. Em trabalho apresentado no Congresso do American College, em março em 2002, observou-se que cerca de 50% dos pacientes tratados com betabloqueador apresentam redução dos diâmetros ventriculares e aumento da fração de ejeção³⁰. Com estes dados podemos inferir que cerca de 50% dos pacientes com BCRE não responderão à otimização do tratamento clínico e terão indicação para uma ressincronização ventricular.

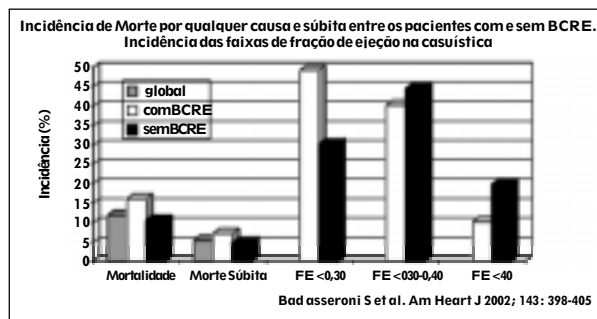


Figura 4- Os pacientes com IC e bloqueio completo do ramo esquerdo apresentam maior mortalidade (total e súbita) que os sem bloqueio. Os pacientes com BCRE apresentam, com maior frequência, comprometimento ventricular mais acentuado.

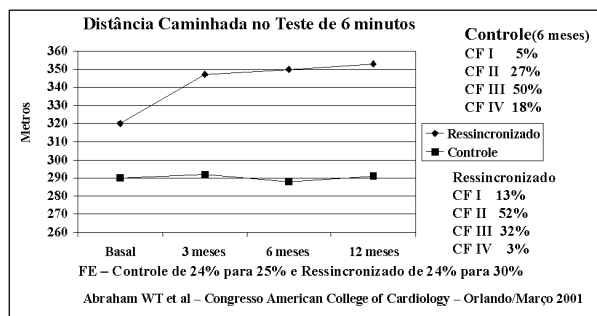


Figura 5- A ressincronização cardíaca melhora a distância caminhada e, também, a fração de ejeção dos pacientes com disfunção ventricular e BCRE.

No estágio atual do conhecimento científico, devemos lançar mão de todos os recursos disponíveis para o tratamento deste grupo de pacientes, pois apresentam elevada morbidade/mortalidade. As alternativas terapêuticas devem ser empregadas visando à opção que melhor atenda individualmente ao paciente. A utilização de novos conhecimentos, principalmente os baseados em evidências, permite-nos oferecer tratamentos com alta possibilidade de eficácia. Nos casos em que os autores acompanharam, e que mesmo com o tratamento medicamentoso otimizado permaneceram sintomáticos, foi indicada a ressincronização ventricular, com a qual tiveram melhora clínica dos seus pacientes. Esta indicação, frente aos artigos já publicados e apresentados em congressos, já se constitui em uma opção terapêutica baseada em evidências.

Procurando responder a algumas dúvidas sobre o resultado clínico da ressincronização ventricular, foi desenhado um estudo chamado de REVIVE: Ressincronização Ventricular na Insuficiência Ventricular Esquerda - Uma Observação Clínica, um estudo multicêntrico nacional com a atuação de mais de 230 médicos cardiologistas clínicos e cirurgiões cardíacos. Este estudo propõe acompanhar mais de 200 pacientes, no qual os autores estão envolvidos como organizadores.

O transplante cardíaco, uma opção terapêutica de eficácia comprovada, deve ser considerado para os pacientes com insuficiência cardíaca e Classe Funcional III ou IV, com sintomas incapacitantes ou alto risco de morte dentro de um ano e sem possibilidade de tratamento clínico ou cirúrgico.

Reblampa 78024-314

Pereira-Barretto AC, Gauch PRA. Heart failure treatment substantiated by evidence-based medicine. *Reblampa* 2002; 15(1): 1-7.

ABSTRACT: Heart Failure (HF) treatment has been undergoing many changes during the last decade. Treatment substantiated by evidence-based medicine today involves the prescription of betablockers and ACE inhibitors, sometimes associated with diuretics, digitalis and spironolactone. However, it is important to point out that these drugs were effective only when prescribed at the correct dose. No studies have proven that low doses are effective. Treatment with appropriate doses could modify the natural history of HF, reducing its morbidity/mortality. For patients with HF, complete left bundle branch block and left ventricular systolic dysfunction symptoms that persist despite optimal treatment with betablockers and ACE inhibitors, ventricular resynchronization enhances cardiac function and its physical capacity. The REVIVE study recently initiated, tries to investigate the duration of the effectiveness of ventricular resynchronization, and to examine if the magnitude of intraventricular block, the presence of atrial fibrillation and the type of the ventricular stimulation could modify the clinical response to the treatment.

DESCRIPTORS: heart failure, betablockers, ACE inhibitors, cardiac resynchronization

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Pereira-Barretto AC, Ramires JAF. Insuficiência Cardíaca - Um problema de Saúde Pública. *Rev Bras Cardiol* 2000; 2: 142-7.
- 2 Giles T. The cost-effective way forward for the management of the patient with heart failure. *Cardiology* 1996; 87(Suppl 1): 33-9.
- 3 McMurray J, Hart W, Rhodes. An evaluation of the cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Brit J Med Econ* 1993; 6: 99-110.
- 4 Smith TW, Kelly RA, Stevenson LW, Braunwald E. Management of heart failure. In Braunwald E. (ed), *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*, 5 ed, 1997; 492-514.
- 5 Packer M. Pathophysiology of chronic heart failure. *Lancet* 1992; 340: 88-95.
- 6 Packer M. The search for the ideal positive inotropic agent. *N Engl J Med* 1993; 329: 201-2.
- 7 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.
- 8 The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
- 9 The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic

- patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
- 10 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
 - 11 CIBIS-II investigators and committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II). *Lancet* 1999; 353: 9-13.
 - 12 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.
 - 13 Packer M, Coats AJJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.
 - 14 The Heart Outcomes Prevention Evaluation study investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
 - 15 Packer M, Poole-Wilson A, Armstrong PW, et al. Comparative effect of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure (ATLAS study). *Circulation* 1999; 100: 2312-8.
 - 16 Luzier AB, Forrest A, Feuerstein SG, et al. Containment of heart failure hospitalizations and cost by angiotensin-converting enzyme inhibitor dosage optimization. *Am J Cardiol* 2000; 86: 519-23.
 - 17 Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
 - 18 Cohn JN, Tognoni G. For the Valsartan heart failure trial investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
 - 19 Konstam M, Kronenberg MW, Rousseau MF, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of the left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. *Circulation* 1993; 88: 2277-83.
 - 20 Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, et al. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1060-6.
 - 21 Krum H, Mahaesi P, Katus HÁ, et al. To additional neuro-hormonal antagonism useful in patients with severe chronic heart failure already receiving a combination of neuro-hormonal antagonists? Results of the COPERNICUS study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (Suppl A): 177.
 - 22 Packer M, Gheorguade M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993; 329: 1-7.
 - 23 Uretsky BF, Young JB, Shahidi, et al. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 955-62.
 - 24 The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-33.
 - 25 Miller AB, O'Connor C, Coats AJ, et al. Does digitalis influence the response to beta-blockade in patients with severe chronic heart failure? Results of COPERNICUS study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (Suppl A): 166.
 - 26 Buffolo E, de Paula IAM, Palma H, Branco JNR. Nova abordagem cirúrgica para o tratamento de pacientes em insuficiência cardíaca refratária com miocardiopatia dilatada e insuficiência mitral secundária. *Arq Bras Cardiol* 2000; 74: 129-34.
 - 27 Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143: 398-405.
 - 28 Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. For the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) study investigators. Effects of Multisite Biventricular Pacing in Patients with Heart Failure and Intraventricular Conduction Delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873-80.
 - 29 Coletta A, Thackray S, Nikitin N, Cleland JGF. Clinical trials update: highlights of the scientific sessions of the American College of Cardiology 2002: LIFE, DANAMI2, MADIT-2, MIRACLE-ICD, OVERTURE, OCTAVE, ENABLE 1&2, CHRISTMAS, AFFIRM, RACE, WIZARD, AZACS, REMATCH, BNP trial AND HARDBALL. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 381-8.
 - 30 Wilson Tang NH, Larson MS, Vangelos RH, et al. Reverse remodeling following long-term carvedilol therapy is associated with improvement in survival: the Stanford carvedilol echocardiographic registry. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (Suppl A): 141.