

Efeito do Bisoprolol sobre a Função Cardíaca e o Exercício em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Effects of Bisoprolol on Cardiac Function and Exercise in Patients with Heart Failure

Victor Sarli Issa, Guilherme Vieira Guimarães, Marcos Valério Coimbra Rezende, Fátima das Dores Cruz, Sílvia Moreira Ayub Ferreira, Fernando Bacal, Edimar Alcides Bocchi

Instituto do Coração (InCor) – HC-FMUSP – São Paulo, SP

Resumo

Objetivo: Avaliar o efeito do bisoprolol sobre a capacidade de exercício e a função ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca.

Métodos: Foi feita a análise das variáveis clínicas e hemodinâmicas, da função e do remodelamento ventricular, e da ergoespirometria de pacientes com insuficiência cardíaca com diferentes etiologias, antes e após administração de bisoprolol.

Resultados: Foram analisados 22 pacientes, dos quais 1 paciente não tolerou a medicação e 14 pacientes alcançaram a meta do estudo. A média das idades foi de 52 anos (36 a 64 anos), 9 pacientes eram do sexo masculino e 5 eram do sexo feminino, com tempo médio de seguimento de 551 dias (238 a 1.109 dias). Foram observados melhora da classe funcional, redução da frequência cardíaca de repouso (78,8 + 8,7 bpm vs. 63 + 6,4 bpm; $p < 0,001$), aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (31,3 + 8,5% vs. 39 + 14,7%; $p = 0,043$) e tendência a melhora do escore de qualidade de vida (31 + 20,6 vs. 17,8 + 14,8; $p = 0,058$). Ocorreu queda da frequência cardíaca máxima no exercício (138,1 + 20,2 vs. 116,7 + 27,1; $p = 0,01$) e do consumo máximo de oxigênio (20,9 + 6,8 vs. 15,1 + 3,5; $p < 0,001$). Não houve modificação do slope VE/VCO₂. Os efeitos ocorreram em todas as etiologias, inclusive na doença de Chagas.

Conclusão: O bisoprolol produziu melhora clínica e hemodinâmica e de função cardíaca nas diferentes etiologias, sem, entretanto, apresentar efeitos de melhora na capacidade de exercício.

Palavras-chave: Bisoprolol, baixo débito cardíaco, exercício, beta-antagonistas adrenérgicos.

Summary

Objective: To assess the effects of bisoprolol on exercise capacity and ventricular function in patients with heart failure.

Methods: Clinical and hemodynamic variables, ventricular function and remodeling, and ergospirometry of patients with heart failure of different etiologies were evaluated before and after the administration of bisoprolol.

Results: Twenty-two patients were analyzed; one patient did not tolerate medication and 14 patients reached the study goal. The group consisted of 9 men and 5 women, the mean age was 52 (36-64) years, and patients were followed during 551 days (238-1109). We observed an improvement in NYHA functional class, reduction in resting heart rate (78.8±8.7 vs 63±6.4 bpm, $p < 0.001$), increase in left ventricular ejection fraction (31.3±8.5% vs 39±14.7%. $p=0.043$), and a tendency towards improved quality of life scores (31±20.6 vs 17.8±14.8. $p=0.058$). The maximum heart rate dropped during exercise (138.1±20.2 vs 116.7±27.1. $p=0.01$), as did peak oxygen consumption (20.9±6.8 vs 15.1±3.5. $p < 0.001$); no change was observed on the EV/VCO₂ slope. The effects were observed for all etiologies, including Chagas' disease.

Conclusion: Bisoprolol was safe and well tolerated in patients with heart failure. Bisoprolol therapy improved the symptoms, hemodynamic variables, as well as the cardiac function for all etiologies; however, it did not result in improved exercise capacity.

Key words: Bisoprolol; cardiac output, low; exercise; adrenergic beta-antagonists.

Introdução

Em pacientes com insuficiência cardíaca ocorre ativação de eixos neuro-humorais, incluindo o sistema simpático. A atividade simpática está associada ao grau de remodelamento miocárdico, ao grau de disfunção cardíaca e ao prognóstico^{1,2}.

Betabloqueadores são capazes de antagonizar parcialmente a atividade simpática e a atividade inflamatória, com efeitos na apoptose e na hipertrofia de cardiomiócitos, levando a aumento da fração de ejeção e atenuação da progressão do remodelamento ventricular³. Estudos clínicos comprovam o efeito dos betabloqueadores na redução da mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca, em diferentes classes funcionais⁴, e diretrizes indicam que pacientes com disfunção ventricular sistólica do ventrículo esquerdo devam ser tratados com betabloqueadores⁵.

Correspondência: Victor Sarli Issa •

Rua Fábria, 500 – 05051-030 – São Paulo, SP

E-mail: victorissa@cardiol.br

Artigo recebido em 17/04/06; revisado recebido em 23/05/06;

aceito em 22/06/06.

Entretanto, a influência dos betabloqueadores sobre a capacidade de exercício ainda é assunto controverso. Os estudos atualmente disponíveis não caracterizam de maneira consistente e reproduzível os efeitos dos betabloqueadores sobre índices ergométricos⁶⁻⁹. Foi demonstrado que o consumo máximo de oxigênio pode ser aumentado, reduzido ou mantido inalterado com a administração de betabloqueadores. A maior parte desses estudos avaliou os efeitos do carvedilol e do metoprolol¹⁰. Existem, entretanto, significativas diferenças entre os betabloqueadores utilizados para tratamento da insuficiência cardíaca, tanto em relação à afinidade por receptores alfa e beta e às propriedades farmacocinéticas como em relação aos efeitos adversos e aos benefícios clínicos¹¹. Os efeitos do bisoprolol, bloqueador alfa 1 seletivo, sobre a capacidade de exercício na insuficiência cardíaca não foram avaliados de maneira sistemática em casuísticas representativas e recentes.

No Brasil, como os dados são ainda mais escassos, têm sido feitas extrapolações para populações nacionais a partir da literatura estrangeira, em que pese a existência de significativa influência étnica na fisiopatologia, no tratamento e no prognóstico das doenças cardiovasculares¹². Desde a primeira experiência brasileira publicada sobre o uso de betabloqueadores na insuficiência cardíaca¹³, poucos trabalhos foram publicados¹⁴⁻¹⁶. Não há estudos publicados que tenham avaliado os efeitos do bisoprolol sobre a função cardíaca e a capacidade de exercício de pacientes com insuficiência cardíaca em casuística brasileira.

Neste estudo, foram avaliados, prospectivamente, o efeito do uso de bisoprolol sobre o exercício e a função ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca e sua tolerabilidade e seus efeitos sobre variáveis clínicas e hemodinâmicas e sobre a qualidade de vida.

Métodos

Casuística - Foram selecionados para o estudo pacientes de ambulatório especializado de cardiologia de hospital universitário terciário, no período de junho de 2002 a agosto de 2003, tendo como critérios de inclusão idade maior que 18 anos e presença de insuficiência cardíaca crônica¹⁷ e de miocardiopatia dilatada com diferentes etiologias, conforme critérios existentes para seu diagnóstico¹⁸, na ausência de betabloqueadores para tratamento da insuficiência cardíaca. Foram considerados critérios de exclusão: recusa do paciente; fração de ejeção do ventrículo esquerdo por ecocardiografia transtorácica maior que 0,40; presença de miocardiopatia dilatada por doença infiltrativa, valvopatia reumática ou degenerativa de grau moderado ou grave (insuficiência mitral e/ou tricúspide secundária a dilatação ventricular não foram consideradas critério de exclusão, independentemente de sua intensidade); choque cardiogênico; doença cardíaca restritiva; etilismo nos últimos seis meses; doença pulmonar obstrutiva crônica; uso de corticóides ou imunossupressores nos últimos três meses; neoplasia maligna; embolia pulmonar nos últimos seis meses; cirurgia ou infecções agudas nos últimos 30 dias; insuficiência renal (creatinina sérica > 2,5 mg/dl); depressão; doença infecciosa aguda ou crônica em atividade; e contra-indicação ao uso de betabloqueadores.

O tratamento dos pacientes incluiu inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), diuréticos (na presença de evidência de hipervolemia), inibidor da aldosterona e digitálicos. Inibidores do receptor de angiotensina II foram utilizados quando houve intolerância aos IECA. As doses máximas de IECA foram atingidas antes da introdução do betabloqueador e antes da avaliação inicial dos doentes, além de terem sido mantidas constantes ao longo do estudo.

Desenho do estudo - Após ajuste máximo das doses de inibidores da enzima conversora da angiotensina I (ou de inibidores do receptor da angiotensina II), os pacientes foram submetidos a anamnese e exame físico, ocasião em que foram coletados os dados demográficos e em que foi determinada a classe funcional segundo os critérios da *New York Heart Association* (NYHA)¹⁹. A qualidade de vida foi avaliada por enfermeira especializada no seguimento de pacientes com insuficiência cardíaca, com a utilização do Questionário de Minnesota (*Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire*). A pressão arterial sistêmica e a frequência cardíaca foram determinadas com o paciente em posição sentada, após cinco minutos de repouso. A frequência cardíaca foi obtida pela contagem dos batimentos cardíacos durante um minuto, por meio de ausculta cardíaca, e a pressão arterial foi determinada por meio de esfigmomanometria.

Após a avaliação clínica os pacientes foram submetidos a análises da função ventricular por ecocardiografia transtorácica (sendo as medidas das dimensões das câmaras cardíacas realizadas de acordo com as recomendações correntes²⁰ e a medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo realizada pelo método de Simpson modificado) e por ventriculografia radioisotópica de repouso. A capacidade funcional dos pacientes foi avaliada por ergoespirometria em esteira programável (Marquette series 2000, Marquette Electronics, Estados Unidos), segundo protocolo de Naughton modificado. Os pacientes foram incentivados a se exercitar até a exaustão. O nível do peptídeo natriurético tipo B foi determinado em sangue periférico.

A medicação foi iniciada na dose de 2,5 mg, sendo feitos incrementos de 2,5 mg a cada duas semanas, tendo como alvo a dose de 10 mg ou frequência cardíaca de repouso de até 60 batimentos por minutos. Os ajustes das doses da medicação até a dose máxima foram feitos no prazo de até três meses. Foram registrados efeitos adversos atribuíveis à medicação. A avaliação clínica e complementar foi repetida 30 dias após ter sido atingida a dose máxima de bisoprolol.

Análise estatística - A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa *SPSS for Windows* versão 11.0. As variáveis quantitativas são expressas em média \pm desvio padrão e comparadas antes e após a administração de bisoprolol. Para as variáveis de distribuição não normal foi utilizado o teste não-paramétrico de Wilcoxon e para as de distribuição normal, o teste *t* pareado. Foram considerados significativos os resultados com níveis descritivos (valores de *p*) inferiores a 0,05.

Resultados

Durante o período do estudo foram analisados 22 pacientes. Desse total, 2 foram excluídos, um por ter

interrompido a medicação durante o protocolo e outro por ter sido submetido a operação de revascularização miocárdica após episódio de isquemia coronária aguda. Dois pacientes tiveram o seguimento interrompido, três pacientes morreram antes que fosse atingida a dose-alvo da medicação, e em um paciente a medicação teve que ser interrompida por intolerância após sucessivas tentativas, manifestada por piora da dispnéia e hipotensão. Neste último caso, a administração subsequente de carvedilol produziu os mesmos sintomas, e o medicamento teve que ser suspenso.

Em 14 pacientes foi alcançada a meta do estudo: 11 pacientes alcançaram a dose de 10 mg/dia e 3 pacientes atingiram frequência cardíaca de repouso de 60 bpm com doses inferiores a 10 mg/dia (1 paciente com 2,5 mg e 2 pacientes com 5 mg). A dose média de bisoprolol, no estudo, foi de 8,8 mg. Esses pacientes foram submetidos a análises subsequentes.

A média das idades foi de 52 anos (36 a 64 anos), 9 pacientes eram do sexo masculino e 5 eram do sexo feminino. O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 551 dias (238 a 1.109 dias). As características clínicas iniciais dos pacientes são descritas na tabela 1. No final do estudo, não foi preciso suspender ou modificar as doses dos IECA em nenhum dos 14 pacientes; 1 paciente teve digital suspenso por melhora clínica e 8 pacientes não recebiam mais diuréticos. Antes da administração do bisoprolol, 2 pacientes estavam em classe funcional I da NYHA, 9 em classe funcional II, e 3 em classe funcional III. Após a administração do bisoprolol, 10 pacientes estavam em classe funcional I, 4 em classe funcional II, e nenhum em classe funcional III.

Hemodinâmica - Com a administração de bisoprolol, houve redução da frequência cardíaca de repouso, com redução não-significativa da pressão arterial sistólica e da pressão arterial diastólica. Apesar de o nível plasmático do peptídeo natriurético tipo B ter apresentado redução, a variação não alcançou significância estatística (tab. 2).

Qualidade de vida - A avaliação antes e após a administração de bisoprolol demonstrou tendência a melhora da qualidade de vida, indicada pela queda da pontuação das diferentes dimensões avaliadas. As diferenças encontradas não alcançaram valor estatístico: na dimensão física, variou de $14,7 \pm 10,9$ para $9,9 \pm 9,4$ ($p = 0,29$); na dimensão emocional, de $8,9 \pm 7,3$ para $5,9 \pm 14,9$ ($p = 0,18$). O resultado final variou de $31 \pm 20,6$ para $17,8 \pm 14,8$ ($p = 0,058$).

Função e remodelamento ventriculares - Não houve redução estatisticamente significativa do diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo pela ecocardiografia bidimensional.

Foi detectado aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo pela ventriculografia radioisotópica. O aumento da fração de ejeção do ventrículo direito não foi estatisticamente significativo (tab. 1).

Capacidade de exercício - Os valores da frequência cardíaca máxima atingida no exercício, do consumo máximo de oxigênio e da inclinação da reta dada pela razão do volume exalado pelo consumo de dióxido de carbono são mostrados na tabela 1 e na figura 1.

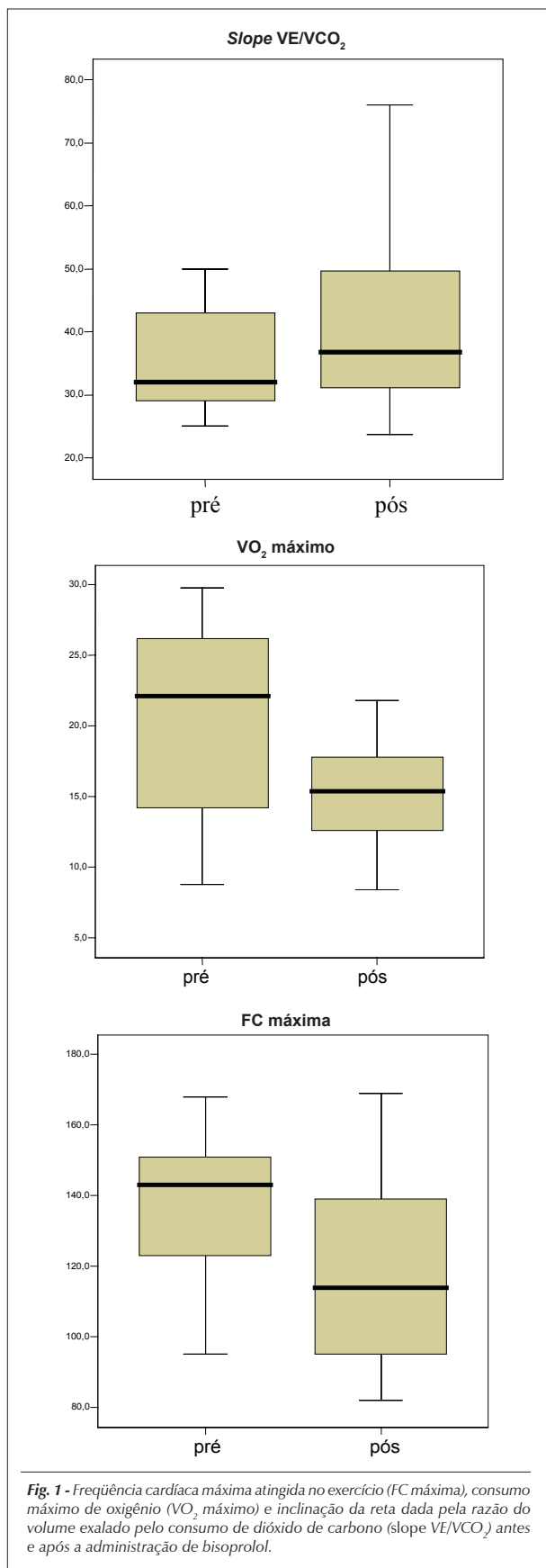
Etiologia chagásica - Um dos pacientes era portador de

Tabela 1 - Características dos pacientes

	n	%
Idade	52 + 9,6	
Sexo		
Masculino	9	64,3
Feminino	5	35,7
Duração dos sintomas (meses)	37,7 (4-189)	
Etiologia		
Isquêmica	4	28,5
Idiopática	5	35,8
Hipertensiva	4	28,5
Chagas	1	7,2
Diabetes melito	3	21,4
Infarto prévio	2	14,3
Revascularização miocárdica	1	7,2
Classe funcional da NYHA		
I	2	14,3
II	9	64,3
III	3	21,4
Terapia inicial		
IECA	13	92,8
Inibidor de AT II	1	7,2
Espironolactona	10	71,4
Digitálico	9	64,3
Diurético	14	100
Sódio	138 + 3,5	
Hemoglobina	13,9 + 0,9	
Ácido úrico	9,9 + 3,2	
Colesterol/LDL	209 + 33	
Triglicérides	92,1 + 36,2	
Creatinina	1,1 + 0,2	

n = número de pacientes; NYHA = New York Heart Association; IECA = inibidores da enzima conversora da angiotensina; AT II = angiotensina II; LDL = lipoproteína de baixa densidade.

doença de Chagas e tolerou a dose de 10 mg de bisoprolol. A classe funcional variou de III para II. Após a administração de bisoprolol foram observadas as seguintes variações: frequência cardíaca de repouso, de 72 bpm para 60 bpm; pressão arterial, de 90 x 60 mmHg para 100 x 60 mmHg; nível de peptídeo natriurético tipo B, de 1.090 para 863; diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, de 67 mm para 61 mm; fração de ejeção do ventrículo esquerdo, de 29% para 36%; e fração de ejeção do ventrículo direito, de 25% para 31%. O consumo máximo de oxigênio variou de 13 ml/kg/min para 10,8 ml/kg/min, a frequência cardíaca máxima variou de 130 bpm para 102 bpm e o *slope* VE/VCO₂ de 49 para 52.



Discussão

O bisoprolol, quando administrado a pacientes com insuficiência cardíaca, produziu melhora clínica, hemodinâmica e da função cardíaca nas diferentes etiologias, inclusive na doença de Chagas, sem, entretanto, apresentar melhora da capacidade de exercício.

O bisoprolol foi medicação segura e bem tolerada por pacientes nas diferentes etiologias, o que corrobora os resultados de outros estudos²¹ (até 76,5% dos pacientes toleraram a medicação, índice que não foi diferente do placebo). No paciente com doença de Chagas, a medicação foi bem tolerada até a dose-alvo de 10 mg, com melhora dos sintomas e da função ventricular comparável à de pacientes com outras etiologias. Este representa o primeiro relato do uso do bisoprolol em paciente com doença de Chagas, o que chama a atenção para a possibilidade de uso do bisoprolol também nessa etiologia de miocardiopatia.

A melhora obtida em diferentes parâmetros clínicos (classe funcional, queda da frequência cardíaca de repouso, melhora do índice de qualidade de vida e queda dos níveis do peptídeo natriurético tipo B) está de acordo com os resultados descritos por outros autores^{4,22}, demonstrando que o bisoprolol, por promover redução da atividade simpática, leva à melhora clínica e à melhora da função ventricular, que se refletem no melhor prognóstico encontrado na literatura.

A queda do consumo máximo de oxigênio observada neste estudo, associada a aumento do *slope* VE/VCO₂ e queda da frequência cardíaca máxima durante exercício, está de acordo com o *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study* (CIBIS)¹⁶, que demonstrou queda do consumo máximo de oxigênio e aumento do *slope* VE/VCO₂. Resultados diversos, entretanto, foram encontrados por outros autores.

Um estudo recente⁶ avaliou o efeito do uso crônico de betabloqueadores sobre a capacidade de exercício medida por ergoespirometria em 35 pacientes com insuficiência cardíaca crônica, dos quais 24 receberam carvedilol e 11 receberam bisoprolol. A dose de bisoprolol administrada foi em média de 6,2 mg por paciente. Os autores encontraram redução da frequência cardíaca de repouso e máxima, sem mudança da pressão arterial. Houve redução do volume diastólico do ventrículo esquerdo com aumento da fração de ejeção. Não foi encontrada mudança nos valores do consumo máximo de oxigênio ou do *slope* VE/VCO₂ com qualquer dos betabloqueadores.

Em outro estudo⁹ foi testado o efeito do bisoprolol (dose média de 7,2 mg) em 21 pacientes com insuficiência cardíaca, tendo sido encontrada redução da frequência cardíaca em repouso e durante o pico do exercício. O consumo máximo de oxigênio aumentou em 15%, sem que a diferença fosse estatisticamente significativa, e o tempo de exercício tendeu a aumentar. Houve aumento da fração de ejeção com tendência a redução do volume ventricular esquerdo.

Em outro estudo, que incluiu 201 pacientes⁸ medicados com bisoprolol na dose média de 8,8 mg, foi observada melhora do consumo máximo de oxigênio. Apesar de estatisticamente significativa, a melhora em termos absolutos foi discreta. Houve ainda melhora da classe funcional e da fração de ejeção e redução do diâmetro diastólico ventricular.

Tabela 2 - Variáveis analisadas antes e após a administração de bisoprolol

Variável	Antes (média + dp)	Após (média + dp)	Valor de p
FC	78,8 + 8,7	63,0 + 6,4	< 0,001
PA sistólica	119,1 + 20,8	110,0 + 23,8	ns
PA diastólica	75,6 + 11,5	70,4 + 11,8	ns
BNP	368 + 410,9	211 + 238,6	ns
DDVE	6,8 + 0,8	6,5 + 1,3	ns
FEVE	31,3 + 8,5	39,6 + 14,7	0,043
FEVD	37,2 + 9,2	42,2 + 9,5	ns
VO ₂ max	20,9 + 6,8	15,1 + 3,5	< 0,001
FC max 27,1	138,1 + 20,2	116,7 +	0,01
Slope VE/VCO ₂	35,3 + 8,5	40,7 + 14,5	ns

dp = desvio padrão; FC = frequência cardíaca; PA = pressão arterial; BNP = peptídeo natriurético tipo B; DDVE = diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FEVD = fração de ejeção do ventrículo direito; VO₂ max = consumo máximo de oxigênio; FC max = frequência cardíaca máxima; Slope VE/VCO₂ = inclinação da reta dada pela relação entre o volume exalado e o consumo de dióxido de carbono; ns = diferença estatística não-significativa.

Vistos em conjunto, os dados disponíveis atualmente indicam que, apesar de ser capaz de melhorar a capacidade para atividades cotidianas (indicado pela melhora da classe funcional e da qualidade de vida), de reduzir a atividade simpática e de melhorar a função ventricular, o bisoprolol não possui efeitos significativos de melhora da capacidade de exercício medida por ergoespirometria. A ausência de relação entre os efeitos hemodinâmicos e a capacidade de exercício tem sido também descrita para outras formas de tratamento da insuficiência cardíaca, incluindo vasodilatadores²³, inotrópicos²⁴ e transplante cardíaco²⁵. Acredita-se que medidas como classe funcional, teste de caminhada de seis minutos ou índices de qualidade de vida possam refletir melhor a capacidade física durante as atividades cotidianas que a ergoespirometria⁷. Do ponto de vista fisiopatológico, pode-se imaginar que o bisoprolol teria efeito protetor, impedindo o sistema cardiovascular de atingir seus limites máximos induzidos pela hiperativação simpática durante o exercício. Tais limites máximos seriam provavelmente desnecessários de se alcançar durante a atividade física cotidiana. Vale ressaltar, ainda, que pacientes cujo consumo máximo de oxigênio inicial é considerado alto para um portador de insuficiência cardíaca tendem a ter queda do consumo por perda do cronotropismo dado pelo betabloqueador; por outro lado, pacientes cujo consumo máximo de oxigênio inicial é baixo, revelando formas mais avançadas da doença, tendem a ter de base um déficit cronotrópico dado pela doença. Nessa situação, a

tendência é de aumento do consumo de oxigênio no exercício gerado pelo ganho de função tido com o betabloqueador. Assim, o valor inicial do consumo de oxigênio pode influenciar o resultado ergoespirométrico obtido com a administração de betabloqueador.

Limitações - Em que pese terem sido encontrados resultados positivos, trata-se de estudo com limitado número de pacientes. Não se pode excluir a possibilidade de que em casuísticas maiores e com maior tempo de seguimento venham a ser demonstradas diferenças para variáveis que não alcançaram significância estatística. Além disso, tendo em vista resultados já existentes sobre os efeitos benéficos do bisoprolol em pacientes com insuficiência cardíaca, não foi considerada ética a inclusão de grupo controle.

Conclusões

Apesar de ser medicação segura e bem tolerada por pacientes com insuficiência cardíaca crônica nas diferentes etiologias, e de promover melhora clínica e da função ventricular, o bisoprolol não apresenta efeitos significativos de melhora da capacidade de exercício medida por ergoespirometria.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Referências

- Sackner-Bernstein JD, Mancini DM. Rationale for treatment of patients with chronic heart failure with beta-blockade. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 274: 1462-7.
- Elser M, Kaye D, Lambert G, Jennings G. Adrenergic nervous system in heart failure. *Am J Cardiol.* 1997; 80 (11A): 7L-14L.
- Fringierio M, Roubina E. Drugs for left ventricular remodeling in heart failure. *Am J Cardiol.* 2005; 96: 10L-18L.
- Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Massie BM, Deedwania P, Follmann D, Kovar D, et al., BEST Investigators. A comparative analysis of the results from 4 trials of beta-blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, and COPERNICUS. *J Card Fail.* 2003; 9 (5): 354-63.
- ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of

- Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation*. 2005; 112: e154-e235.
6. Witte KKA, Thackray S, Nikitin NP, Cleland JGF, Clark AL. The effects of long-term beta-blockade on the ventilatory responses to exercise in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7: 612-7.
 7. Bolger AP, Al-Nasser F. Beta-blockers for chronic heart failure: surviving longer but feeling better? *Int J Cardiol*. 2003; 92: 1-8.
 8. de Groote P, Delour P, Lamblin N, Dagorn J, Verkindere C, Tison E, et al. Effects of bisoprolol in patients with stable congestive heart failure. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2004; 53 (4): 167-70.
 9. Dubach P, Myers J, Bonetti P, Schertler T, Froelicher V, Wagner D, et al. Effects of bisoprolol fumarate on left ventricular size, function, and exercise capacity in patients with heart failure: analysis with magnetic resonance myocardial tagging. *Am Heart J*. 2002; 143: 676-83.
 10. Fowler MB. Effects of beta-blockers on symptoms and functional capacity in heart failure. *Am J Cardiol*. 1997; 80 (11A): 55L-58L.
 11. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 362 (9377): 7-13.
 12. Taylor AL, Wright JT Jr. Should ethnicity serve as the basis for clinical trial design? Importance of race/ethnicity in clinical trials: lessons from the African-American Heart Failure Trial (A-HeFT), the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK), and the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Circulation*. 2005; 112 (23): 3654-60.
 13. Bocchi EA, Bacal F, Bellotti G, Carrara D, Ramires JA. Effects of Carvedilol (beta 1, beta 2, alpha 1 blocker) on refractory congestive heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 1998; 71 (2): 169-73.
 14. Chizzola PR, Freitas HF, Caldas MA, da Costa JM, Meneghetti C, Marinho NV, et al. Effects of carvedilol in heart failure due to dilated cardiomyopathy. Results of a double-blind randomized placebo-controlled study (CARIBE study). *Arq Bras Cardiol*. 2000; 74 (3): 233-42.
 15. Chizzola PR, Gonçalves de Freitas HF, Marinho NV, Mansur JA, Meneghetti JC, Bocchi EA. The effect of beta-adrenergic receptor antagonism in cardiac sympathetic neuronal remodeling in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2006; 106 (1): 29-34.
 16. Maia ER, Villacorta H, Subietta CG, Munhoz C, Romeo Filho LJ, Mesquita ET. Use of propranolol in heart failure patients: safety, tolerability and effects in left ventricular function. *Rev Port Cardiol*. 2001; 20 (4): 383-99.
 17. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971; 285: 1441-6.
 18. Richardson P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 1996; 93: 841-2.
 19. The Criteria Committee of the New York Heart Association Nomenclature and Criteria for Diagnosis. 9th ed. Boston: Little, Brown; 1994.
 20. Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age. *Circulation*. 1980; 62: 1054-61.
 21. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation*. 1994; 90: 1765-73.
 22. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999; 353 (9146): 9-13.
 23. Massie BM, Kramer B, Haughom F. Acute and long-term effects of vasodilator therapy on resting and exercise hemodynamics and exercise tolerance. *Circulation*. 1981; 64: 1218-26.
 24. Maskin CS, Kugler J, Sonnenblick EH, Lejemtel TH. Acute inotropic stimulation with dopamine in severe congestive heart failure: beneficial hemodynamic effect at rest but not during maximal exercise. *Am J Cardiol*. 1983; 52: 1028-32.
 25. Savin WM, Haskell WL, Schroeder JS, Stinson EB. Cardiorespiratory responses of cardiac transplant patients to graded, symptom-limited exercise. *Circulation*. 1980; 62 (1): 55-60.