

**DOMINGOS SÁVIO BARBOSA DE MELO**

**Impacto do uso rápido dos betabloqueadores sobre a mortalidade e remodelamento ventricular na insuficiência cardíaca avançada**

Tese Apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para a  
obtenção do Título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Pereira Barretto

São Paulo

2011

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Melo, Domingos Sávio Barbosa de

**Impacto do uso rápido dos betabloqueadores sobre a mortalidade e remodelamento ventricular na insuficiência cardíaca avançada / Domingos Sávio Barbosa de Melo. – São Paulo, 2011**

Tese (doutorado)- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Departamento de Cardio-Pneumologia.  
Programa de Cardiologia  
Orientador: Antonio Carlos Pereira Barretto.

Descritores: 1. Insuficiência cardíaca/mortalidade 2. Remodelação ventricular 3. Prognóstico 4. Eletrocardiografia 5. Ecocardiografia 6. Marcadores biológicos

USP/FM/DBD-058/11

*Dedico esta tese*

*À minha esposa Aristeia, que muito admiro por sua força, capacidade de amar e ser amada. São estímulos não só para este trabalho, mas como também para o exercício da medicina e para a vida ...*

*Aos meus pais, José (in memoriam) e minha mãe Edite, que me aplaudiram nos momentos de sucesso, me apoiaram e estimularam nos momentos de dificuldades e sem os quais este trabalho não seria realidade*

*Aos meus filhos, Fernando, Breno, Rodrigo e Rafaella, que complementam nossas vidas e por eles nossos esforços nunca serão esforços*

*Aos meus irmãos Sílvio, Sérgio e Selma (in memoriam) que sempre foram e serão suporte familiar para mim*

*Aos meus sogros Aristides e Edite minha admiração. Agradeço o companheirismo e o apoio que me deram durante o desenvolvimento deste estudo*

*À minha tia Terezinha, que sempre me apoiou e se orgulhou do meu trabalho*

*A todos que me acompanharam com ternura, apoio ...*

**Palavras não são capazes de traduzir meu amor por vocês!**

*Dedicação especial*

*À minha querida e amada irmã Selma Melo, uma guerreira, pela  
compreensão e apoio incondicional a todas as minhas  
dificuldades e projetos de vida.*

*Ao paciente que mesmo em momentos de sofrimento colaborou  
com o estudo, demonstrando que gestos simples como  
solidariedade podem vir a salvar vidas.*

*“Não podes ensinar nada a um homem;  
podes apenas ajudá-lo a encontrar  
a resposta dentro dele mesmo.”*

Galileu Galilei

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

Agradeço,

Ao **Prof. Dr. Antonio Carlos Pereira Barretto** pelo constante incentivo, apoio e orientação com presença marcante no meu caminho, pela presteza de suas interlocuções, nos questionamentos durante a orientação. Sua disponibilidade e apoio tornaram este percurso, sem dúvida, menos árduo não só por este trabalho como por me servir de modelo por sua capacidade médica, científica e humana.

Ao **Prof. Dr. José Antonio Franchini Ramires**, pela oportunidade de desenvolvermos este trabalho no âmbito da Pós-Graduação e por ter me acolhido no processo de iniciação às atividades científicas, sempre iluminando com tranquilidade, presteza, sensibilidade e carinho o meu percurso. Uma pessoa ímpar no universo qualitativo vs. quantitativo, a quem dedico profundo respeito e admiração.

Ao **Instituto do Coração (InCor)**, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade de uma vida acadêmica rica de realizações.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço igualmente,

Ao **Prof. Dr. Moacyr Roberto Cucê Nobre**, um professor que se tornou um grande amigo influenciando diretamente minha vida acadêmica e profissional, tendo me concedido oportunidade de atuar em sua divisão acadêmica como professor convidado, contagiando-me com sua vontade e capacidade científica.

Ao **Dr. Múcio Tavares de Oliveira Jr.** Que me auxiliou prontamente em importantes informações para a realização deste trabalho.

Aos **Drs. Paulo Morgado, Juliano Cardoso e Marcelo Ochiai**, colegas médicos de alta qualidade científica, que colaboraram com este trabalho.

Aos **Drs. Augusto Uchida e Natanael Vilela**, médicos voltados para a ciência e o engrandecimento do conhecimento científico, pela acolhida, orientação e oportunidade de um trabalho conjunto.

Aos **colegas Médicos e funcionários** da Divisão de Prevenção e Reabilitação do Instituto do Coração, em particular o **Sr. Airton Scipioni** e **Marcio Polydoro** pelo auxílio concedido nos momentos de necessidade.

À estatística **Creusa Dalbo**, pela competente e dedicada análise estatística.

À enfermeira **Kelly Novaes** pelo auxílio na integração do trabalho de pesquisa.

Aos **enfermeiros, nutricionistas, auxiliares de enfermagem, técnicos e demais funcionários** do Hospital Auxiliar de Cotoxó e do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP), que colaboraram diretamente e indiretamente para a realização deste trabalho.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo** (FAPESP) pelo apoio financeiro ao projeto.



## SUMÁRIO

**Lista de abreviaturas**

**Lista de símbolos**

**Lista de figuras e gráficos**

**Lista de tabelas**

**Resumo**

***Summary***

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	01
1.1 Elementos do estudo proposto .....	06
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	08
<b>3 CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	10
3.1 Desenho do estudo e população .....	11
3.1.1 Critérios de inclusão .....	13
3.1.2 Critérios de exclusão .....	14
3.1.3 Grupos de pacientes e medicação administrada .....	15
3.1.4 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	17
3.1.5 Randomização de pacientes .....	19
3.1.6 Questionário Minnesota .....	19
3.1.7 Desfechos observados .....	20
3.1.8 Testes laboratoriais .....	21
3.2 Justificativa do tamanho amostral e análise estatística .....	25
3.3 Ética na pesquisa .....	28

<b>4 RESULTADOS</b> .....	30
4.1 Características basais dos pacientes estudados .....	31
4.2 Exames de dosagem sérica .....	34
4.2.1 Hematócrito .....	34
4.2.2 Hemoglobina .....	35
4.2.3 Uréia .....	37
4.2.4 Creatinina .....	39
4.2.5 Sódio .....	41
4.2.6 Potássio .....	43
4.3 Determinação de norepinefrina, marcadores inflamatórios e do peptídeo natriurético do tipo B .....	45
4.3.1 Norepinefrina .....	47
4.3.2 TNF- $\alpha$ .....	48
4.3.3 IL-6 .....	49
4.3.4 Peptídeo natriurético cerebral tipo B .....	50
4.4 Eletrocardiograma .....	51
4.5 Radiografia de tórax .....	52
4.6 Questionário Minnesota .....	53
4.7 Frequência cardíaca e pressão arterial .....	55
4.7.1 Frequência cardíaca .....	56
4.7.2 Pressão arterial .....	57
4.7.2.1 Sistólica .....	57
4.7.2.2 Diastólica .....	58
4.8 Teste de caminhada .....	59
4.9 Ecocardiograma .....	61
4.9.1 Diâmetro diastólico final ventricular esquerdo .....	62
4.9.2 Diâmetro sistólico final ventricular esquerdo .....	63
4.9.3 Fração de ejeção do ventrículo esquerdo .....	64
4.10 Administração de carvedilol .....	66
4.10.1 Dosagens da medicação .....	66
4.11 Internação .....	68
4.12 Tempo de sobrevida .....	70

4.13 Polimorfismos .....	72
4.13.1 Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer segundo o grupo e o polimorfismo BK2R .....	80
4.13.2 Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer segundo o grupo e o polimorfismo ADRAB2 .....	81
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>84</b>
<b>6 CONCLUSÕES .....</b>	<b>123</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>125</b>
<b>Anexo A – Dados clínicos e evolução dos participantes .....</b>	<b>126</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>127</b>

## **APÊNDICES**

**Apêndice 1 – Carta da Comissão de Ética**

**Apêndice 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

**Apêndice 3 –Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire**

## LISTA DE ABREVIATURAS

BAV	bloqueio atrioventricular
bmp	batimentos por minuto
BNP	<i>Brain Natriuretic Peptide</i>
CF	classe funcional
DD	genotipo deletado
DDFVE	diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
DNA	ácido desoxirribonucléico
DSFVE	diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo
ECG	eletrocardiograma
FA	fibrilação arterial
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HA	hipotensão arterial
Hb	hemoglobina
HPLC	<i>High Performance/ Pressure Liquid Chromatography</i>
Ht	hematócrito
HR	Hazard Ratio
II	genotipo inserido
IC	insuficiência cardíaca
Int Conf	intervalo de confiança
ICT	Índice cardíaco t

ID	heterozigoto
IECA	inibidores da enzima conversora da angiotensina
K	potássio
Na	sódio
p	Nível de significância
PA	pressão arterial
PAS	pressão arterial sistólica
PAD	pressão arterial diastólica
QDV	qualidade de vida
RS	ritmo sinusal
SUS	sistema único de saúde
TC	teste de caminhada
TNF- $\alpha$	fator alfa de necrose tumoral
VE	ventrículo esquerdo
VDF	volumes diastólicos
VSF	volumes sistólicos
vs.	versus

## LISTA DE SÍMBOLOS

dL	decilitro
m	metro
M	mol
mg	miligramma
min	minuto
mL	mililitro
mm	milímetro
mmHg	milímetro de mercúrio
mV	milivolt
N	normal
ng	nanograma
pg	picograma
s	segundo
μL	microlitro
μm	micrometro
≤	menor ou igual
<	menor
>	maior
%	porcento

## LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

<b>Figura 1</b>	Dados americanos de prevalência da insuficiência cardíaca .....	03
<b>Figura 2</b>	Hospitalizações causadas por doença cardiovascular e insuficiência cardíaca .....	04
<b>Figura 3</b>	Elementos do estudo proposto .....	07
<b>Figura 4</b>	Evolução dos níveis de hematócrito nos períodos avaliados (pré, 3 meses e 1 ano).....	35
<b>Figura 5</b>	Evolução dos níveis de hemoglobina nos três momentos avaliados (pré, 3 meses e 1 ano) .....	37
<b>Figura 6</b>	Evolução dos níveis de uréia sérica durante o estudo Fast Carvedilol (pré, 3 meses e 1 ano).....	39
<b>Figura 7</b>	Evolução dos níveis de creatinina sérica durante o estudo (pré, 3 meses e 1 ano).....	41
<b>Figura 8</b>	Valores de concentração de sódio sérico durante o período avaliado (pré, 3 meses e 1 ano).....	43
<b>Figura 9</b>	Níveis de potássio sérico durante o período de estudo (pré, 3 meses e 1 ano).....	45
<b>Figura 10</b>	Evolução da norepinefrina durante acompanhamento dos grupos controle e tratamento.....	47
<b>Figura 11</b>	Evolução do TNF- $\alpha$ durante o acompanhamento dos grupos estudados (pré, 3 meses e 1 ano).....	48
<b>Figura 12</b>	Evolução da IL-6 durante o acompanhamento dos grupos estudados (pré, 3 meses e 1 ano).....	49
<b>Figura 13</b>	Evolução do peptídeo natriurético cerebral tipo B durante o acompanhamento dos grupos estudados .....	50
<b>Figura 14</b>	Evolução do ICT durante o período de acompanhamento dos grupos estudados (pré, 3 meses e 1 ano).....	53

<b>Figura 15</b>	Evolução da qualidade de vida medida observada por meio do questionário Minnesota durante o acompanhamento dos grupos estudados (pré, 3 meses e 1 ano).....	55
<b>Figura 16</b>	Evolução da frequência cardíaca durante o período de análise.....	57
<b>Figura 17</b>	Pressão arterial sistólica durante o período de avaliação .....	58
<b>Figura 18</b>	Variação da pressão arterial diastólica durante o período de avaliação .....	59
<b>Figura 19</b>	Distância da caminhada para um tempo de 6min para os dois grupos analisados em diferentes momentos (pré, 3 meses e 1 ano) .....	61
<b>Figura 20</b>	Avaliação do DDFVE durante os três momentos estudados no Fast Carvedilol .....	63
<b>Figura 21</b>	Evolução do DSFVE durante o período de estudo (pré, 3 meses e 1 ano) .....	64
<b>Figura 22</b>	Evolução da FEVE durante o período de estudo .....	65
<b>Figura 23</b>	Distribuição porcentual dos 92 pacientes em relação à dose de medicação aplicada.....	66
<b>Figura 24</b>	Distribuição da dosagem de carvedilol nos grupos avaliados (n = quantidade de pacientes) .....	68
<b>Figura 25</b>	Probabilidade estimada - livre de internação, entre os grupos estudados no Fast Carvedilol .....	69
<b>Figura 26</b>	Curva de Kaplan-Meier da estimativa de sobrevivência dos grupos de pacientes do estudo Fast Carvedilol .....	71
<b>Figura 27</b>	Porcentagens dos polimorfismos e relativos genótipos para cada grupo estudado (DD = deletado; ID = heterozigoto; II = inserido) .....	73
<b>Figura 28</b>	Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier segundo o grupo e o polimorfismo BK2R .....	80



<b>Figura 29</b>	Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier segundo o grupo e o polimorfismo ADRAB2.....	82
------------------	---	----

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Distribuição dos 92 pacientes da amostra em relação à idade, gênero, etnia e classe funcional.....	12
<b>Tabela 2</b>	Classificação funcional da <i>New York Heart Association</i> (1994) .....	13
<b>Tabela 3</b>	Variáveis determinadas no momento entrada (pré) para vários exames efetuados da população estudada	32
<b>Tabela 4</b>	Comparação dos grupos no momento pré .....	33
<b>Tabela 5</b>	Valores do hematócrito no momento pré, três meses e um ano de seguimento.....	34
<b>Tabela 6</b>	Valores da hemoglobina no momento de entrada, 3 meses e um ano de seguimento dos pacientes .....	36
<b>Tabela 7</b>	Concentração de uréia no momento de entrada, três meses e um ano de seguimento .....	38
<b>Tabela 8</b>	Concentração de creatinina nos momentos de entrada (pré), três meses e um ano de seguimento .....	40
<b>Tabela 9</b>	Avaliação da concentração de sódio sérico nos momentos de pré, três meses e um ano de seguimento dos pacientes .....	42
<b>Tabela 10</b>	Valores do potássio sérico nos momentos de pré, três meses e um ano de seguimento dos pacientes .....	44
<b>Tabela 11</b>	Resultados laboratoriais de IC para norepinefrina, fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6) e o peptídeo natriurético cerebral durante o período de investigação .....	46
<b>Tabela 12</b>	Quantidade de pacientes analisados quanto às características eletrocardiográficas .....	51

<b>Tabela 13</b>	Resultados do índice cardiotorácico encontrados durante o período de seguimento dos pacientes no presente estudo .....	52
<b>Tabela 14</b>	Resultados obtidos na avaliação do questionário de Minnesota de qualidade de vida .....	54
<b>Tabela 15</b>	Valores de frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica ao longo do período de investigação no estudo Fast Carvedilol .....	56
<b>Tabela 16</b>	Distâncias percorridas durante o teste de caminhada de 6 minutos pelos dois grupos nos três momentos avaliados durante o seguimento do estudo .....	60
<b>Tabela 17</b>	Variáveis ecocardiográficas em três momentos para os grupos controle e tratamento .....	62
<b>Tabela 18</b>	Dosagens do carvedilol alcançadas para os grupos controle e tratamento ao final do primeiro ano .....	67
<b>Tabela 19</b>	Frequências absolutas e relativas dos polimorfismos, segundo os grupos estudados .....	72
<b>Tabela 20</b>	Frequências absolutas e relativas dos polimorfismos, segundo os grupos de estudos e tratamento recebido .....	74
<b>Tabela 21</b>	Frequências absolutas e relativas dos polimorfismos, segundo os grupos de estudos e o tratamento recebido .....	75
<b>Tabela 22</b>	Frequências absolutas e relativas dos polimorfismos, segundo os grupos estudados e a incidência de morte .....	76
<b>Tabela 23</b>	Frequências absolutas e relativas dos polimorfismos, segundo os grupos estudados e incidência de morte .....	77
<b>Tabela 24</b>	Frequências absolutas e relativas dos polimorfismos, segundo os grupos estudados e o tratamento recebido .....	78
<b>Tabela 25</b>	Frequências absolutas e relativas dos polimorfismos e da incidência de mortes, segundo os grupos estudados .....	79

<b>Tabela 26</b>	Razão de risco considerando o polimorfismo BK2R e o tratamento recebido .....	81
<b>Tabela 27</b>	Razão de risco considerando o polimorfismo ADRAB2 e o tratamento recebido .....	83
<b>Tabela 28</b>	Quantidade de internações e de óbitos por IC no SUS-Brasil entre 2000-2007 e seus respectivos percentuais em relação ao número total de pacientes hospitalizados .....	87

## RESUMO

Melo DSB de. Impacto do uso rápido dos betabloqueadores sobre a mortalidade e remodelamento ventricular na insuficiência cardíaca avançada. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.

**Fundamento:** A terapia com betabloqueadores é fundamental para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva. Entretanto, apesar dos dados que documentam os benefícios dos betabloqueadores, a otimização da dose desses medicamentos durante a hospitalização ainda não foi testada. **Objetivos:** Avaliar a segurança da efetividade do betabloqueio rápido em pacientes hospitalizados por Insuficiência Cardíaca avançada. **Métodos:** Em estudo clínico randomizado, foram incluídos 92 pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção do ventrículo esquerdo <45%: 46 no grupo tratamento e 46 no grupo controle. Do total 59 (64,1%) pacientes eram do sexo masculino, com idade média de 62,25±14,43 anos. Durante o período de internação esses pacientes foram alocados aleatoriamente para receber incrementos da dose de betabloqueadores de forma rápida, a cada dois dias (grupo tratamento), ou a cada 15 dias (grupo controle). O desfecho principal foi a ocorrência de reinternação ou morte por causas diferentes. Foram considerados como efeitos adversos hipotensão arterial, bradicardia e piora da insuficiência cardíaca. **Resultados:** A fração de ejeção média do ventrículo esquerdo foi de 27,24±9,08, o diâmetro diastólico final médio 66,15±8,65 e o diâmetro sistólico final médio 57,04±9,96. No grupo tratamento, houve redução significativa do DSFVE em três meses e um ano ( $p<0,001$ ), enquanto no grupo controle permaneceu inalterado ( $p=0,337$ ). O DDFVE apresentou redução significativa ( $p=0,036$ ) no grupo tratamento que não foi significativa no grupo controle ( $p=0,250$ ). Houve aumento significativo da FEVE no grupo tratamento ( $p<0,001$ ) em três meses, o que não ocorreu no grupo controle ( $p=0,151$ ), mas não houve diferença entre os grupos em um ano. A distância percorrida no teste de caminhada de 6min aumentou significativamente ( $p<0,001$ ) no grupo tratamento em relação ao grupo

controle. O grupo tratamento apresentou probabilidade livre de internação significativamente maior que a do grupo controle ( $p=0,045$ ). Com referência à sobrevida, o grupo tratamento apresentou níveis significativamente maiores que a do grupo controle no período avaliado ( $p=0,002$ ).

**Conclusões:** O incremento rápido da dose de betabloqueador durante a internação por descompensação de insuficiência cardíaca foi segura e melhorou a sobrevida, o remodelamento ventricular e a capacidade de fazer exercícios.

Descritores: 1. Mortalidade 2. Prognóstico 3. Insuficiência cardíaca congestiva 4. Eletrocardiografia 5. Ecocardiografia 6. Marcadores prognósticos da insuficiência cardíaca

## SUMMARY

Melo DSB de. Impact of rapid beta-blockers therapy on mortality and ventricular remodeling in advanced heart failure [thesis]. Sao Paulo: School of Medicine, University of Sao Paulo; 2011.

**Background:** The beta-blocker therapy is essential in congestive heart failure treatment. However, despite data documenting, the benefits of beta-blockers, and the optimization of these medications dosage during hospitalization has not been tested. **Objectives:** To evaluate the safety of the efficiency of acute beta-blockade on hospitalized patients due to advanced heart failure. **Methods:** In a randomized clinical trial, 92 patients with heart failure and ejection fraction of left ventricle <45% were included: 46 in the treatment group and 46 in the control group. In the assessed group 59 (64.1%) patients were male, with mean age of  $62.25 \pm 14.43$  years. During the hospitalization period and those who were randomized to acute beta-blocker dose increments, every other day (treatment group) or every 15 days (control group) were selected. The main outcome was the occurrence of rehospitalization or death for different causes. Hypotension, bradycardia, and worsening heart failure were considered as adverse effects. **Results:** The mean ejection fraction of left ventricle was  $27.24 \pm 9.08$ , the average end-diastolic diameter  $66.15 \pm 8.65$  and the average end-systolic diameter  $57.04 \pm 9.96$ . In the treatment group, significant reduction of DSFVE in three months and one year ( $p < 0.001$ ) has been observed, whereas in the control group remained unchanged ( $p = 0.337$ ). The LVEDD decreased significantly ( $p = 0.036$ ) in the treatment group and in the control group it was not significant ( $p = 0.250$ ). There was a significant increase of the LVEF in the treatment group ( $p < 0.001$ ) in three months, and no difference occurred in the control group ( $p = 0.151$ ), and no difference between groups in a year was observed. During the 6 min walking test the treatment group showed a significant distance increase ( $p < 0.001$ ) when compared with the control group. The treatment group had free admission probability significantly higher

than the control group ( $p=0.045$ ). As to patients survival, the treatment group showed significantly higher levels than the control group during the evaluation period ( $p=0.002$ ). **Conclusions:** Fast increase of the beta-blockers dosage during hospitalization in decompensated heart failure was safe and improved survival, ventricular remodeling, and exercise capacity.

Descriptors: 1. Heart failure/Mortality 2. Ventricular remodeling 3. Prognostic  
4. Electrocardiography 5. Echocardiography 6. Biologic  
markers

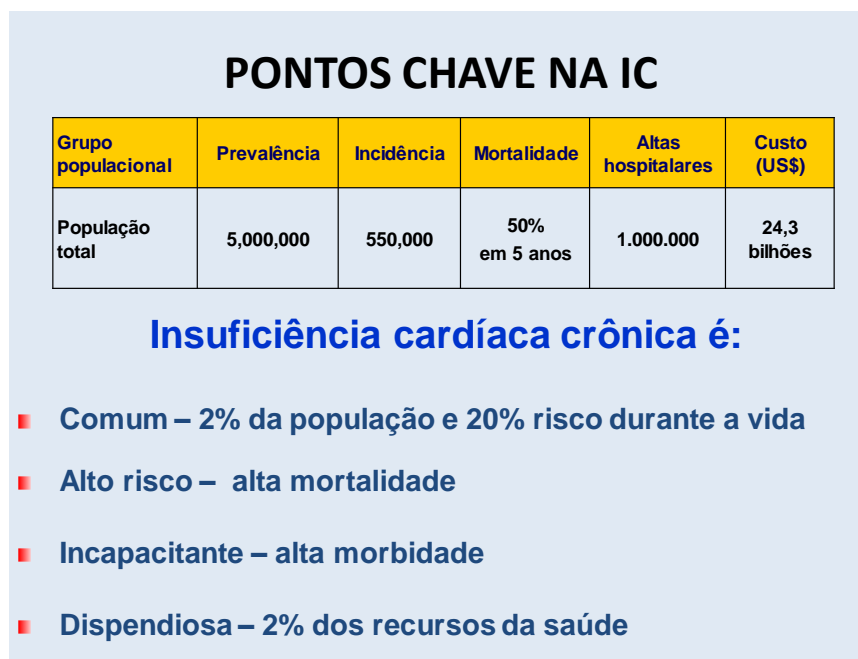


# 1 INTRODUÇÃO

## 1 INTRODUÇÃO

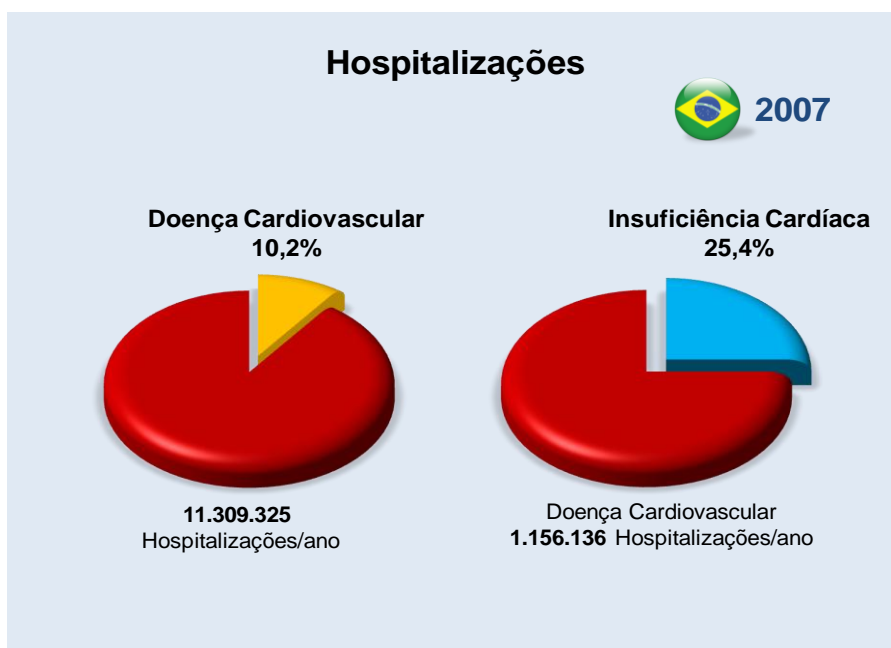
A insuficiência cardíaca (IC) é a via final, comum na maioria das doenças que acometem o coração, e um dos desafios clínicos atuais mais importantes na área da saúde. Trata-se de um problema epidêmico em progressão (Cowie, 1997) que durante as duas últimas décadas tornou-se um dos principais problemas de saúde pública no mundo moderno, afeta 2% de toda a população adulta e 20% da mesma vive sob risco de desenvolvê-la. Ao lado de doença frequente e dispendiosa, a insuficiência cardíaca é uma limitante de alta morbimortalidade (Senni et al., 1999). A mortalidade anual oscila em torno de 10% para pacientes não selecionados e de 30 a 40% para os de classe funcional IV de acordo com a *New York Heart Association* (NYHA, 1994), e que sejam adequadamente tratados (SBC, 2002; Ho et al., 1993).

A prevalência da IC nos Estados Unidos está próxima de cinco milhões de casos (McMurray, Pfeffer, 2009) (Figura 1), e a cada ano cerca de 550.000 novos eventos de IC são diagnosticados, o que resulta em mais de um milhão de hospitalizações (Ho et al., 1993).



**Figura 1.** Dados americanos de prevalência da insuficiência cardíaca. (*National Heart, Lung and Blood Institute, 2010*).

No Brasil, em 2007, as doenças cardiovasculares representaram a terceira causa de internações no Sistema Único de Saúde (SUS), com 1.156.136 hospitalizações, que equivalem a 10,2% de todas as hospitalizações efetivadas. A IC se apresentou como a causa mais frequente de internações por doença cardiovascular e resultou em 25,4% das internações, perfazendo 2,6% de hospitalizações por todas as causas, além de ser responsável por 6% dos óbitos registrados pelo SUS (MS-SUS, 2007), e consumir 3% do total de recursos utilizados para atender todas as internações realizadas por este sistema (Figura 2).



**Figura 2.** Hospitalizações causadas por doença cardiovascular e insuficiência cardíaca. (Ministério da Saúde – Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), 2007).

Na IC ocorre o aumento sustentado da atividade simpática, que contribui direta e indiretamente para a progressão da disfunção ventricular esquerda e remodelação ventricular, principais características de estágios mais avançados da doença. No passado existia o conceito de que os beta-bloqueadores deveriam ser contraindicados a pacientes com insuficiência cardíaca, porque seu efeito inotrópico negativo produziria depressão da função ventricular (Hunt et al., 2001). Entretanto, na década de 70, ocorreu uma mudança desse paradigma com os estudos pioneiros de Waagstein et al. (1975), e os ensaios clínicos randomizados com desfechos “duros” feitos por Packer et al. (1996, 2002).

Os resultados de estudos clínicos multicêntricos mostram que a

terapia em longo prazo com beta-bloqueadores previne a progressão clínica e tem um grande impacto na melhora do desempenho ventricular e atenuação da remodelação ventricular (McMurray, Pfeffer, 2002). Além disso, a melhora da morbimortalidade da insuficiência cardíaca (Packer et al., 2001) é muito intensa e é melhor do que a obtida com os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (Bristow et al., 1994).

Essas drogas têm sido exaustivamente estudadas e fortemente recomendadas pelas diretrizes mais recentes do *American College of Cardiology / American Heart Association* e do *Heart Failure Society of America* (HFSA) (Hunt et al., 2001) para todos os pacientes com IC crônica com redução da função sistólica, e que não tenham contraindicações para o uso do beta-bloqueador (HFSA, 1999). Estes dados estão em pleno acordo com a III Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca (Bocchi et al., 2009).

Intuitivamente, seria esperado que pacientes com IC mais avançada recebessem tratamento mais adequado, que inclui os beta-bloqueadores. Entretanto, estudos anteriores sugerem que, na prática, ocorre o oposto (Stukel et al., 2005). Apesar da magnitude do problema, este fato não se apresenta diferente nos pacientes com IC e o tratamento desta doença tem sido, com frequência, inadequado tanto em nível ambulatorial, quanto após a alta hospitalar (Lee et al., 2005). Assim sendo, se impõe cada vez mais que os pacientes recebam terapia adequada (Alter et al., 2004).

## 1.1 Elementos do estudo proposto

Apesar das evidências mencionadas quanto aos benefícios dos betabloqueadores, suas taxas de prescrição ainda estão abaixo de serem consideradas ótimas (Ansari et al., 2003). O tema torna-se mais importante, pois as hospitalizações por piora da IC estão ocorrendo em uma taxa alarmante, com mais de três milhões de pacientes admitidos anualmente com diagnóstico de IC primária ou secundária. Para melhorar estes índices de prescrição, algumas estratégias vêm sendo propostas com o objetivo de otimizar o uso destes fármacos. Exemplo disso é a elaboração de materiais e métodos que possam melhorar estes índices de prescrição para identificar um modelo efetivo de aumento de terapias fundamentadas em evidências. Outra estratégia pode ser o início e aumento da dose do betabloqueador de maneira mais rápida, ainda durante a internação, com a meta de atingir a dose máxima tolerável neste período, e assim ser possível a alta hospitalar com o betabloqueio efetivado.

A importância da presente pesquisa, portanto, apóia-se na proposta de um modelo novo de administrar os betabloqueadores em pacientes com IC avançada, compensados em seu quadro clínico, promover incrementos mais rápidos da dose do que o método convencional, e buscar a dose máxima tolerável ainda durante a hospitalização, para avaliar o impacto na morbimortalidade e nas variáveis clínicas e laboratoriais deste grupo de pacientes (Figura 3).



**Figura 3.** Elementos do estudo proposto (bb = betabloqueador; IC = insuficiência cardíaca congestiva).

**2 OBJETIVOS**



## 2 OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo são:

1. Examinar a segurança e efetividade do betabloqueio rápido em pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca avançada e clinicamente compensados;
2. Verificar se a terapia do betabloqueio mais rápido tem impacto sobre a mortalidade, internações hospitalares, remodelamento ventricular, melhora na qualidade de vida e capacidade funcional;  
e,
3. Identificar preditores da evolução do tratamento, e quantificar a resposta ao tratamento.

## 3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

### 3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

#### 3.1 Desenho do estudo e população

No período entre novembro de 2007 e fevereiro de 2010, foram selecionados das internações na enfermaria de cardiologia adulta do Hospital Auxiliar de Cotoxó da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-FMUSP, 92 pacientes com descompensação cardíaca os quais foram incluídos em protocolo de pesquisa denominado: “**Impacto do uso rápido de betabloqueadores sobre a mortalidade e remodelamento ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca avançada**” ou simplesmente estudo **Fast Carvedilol**.

Este é um estudo prospectivo, ensaio clínico randomizado, aberto, controlado com pacientes com insuficiência cardíaca avançada, os quais foram internados por descompensação de seu quadro clínico, mas devidamente compensados, para comparar duas formas de utilização do betabloqueador ainda durante sua internação hospitalar.

A Tabela 1 mostra as características dos pacientes no presente estudo.

**Tabela 1.** Distribuição dos 92 pacientes da amostra em relação à idade, gênero, etnia e classe funcional.

<b>Variável</b>	<b>n (%)</b>
<b>Gênero</b>	
Masculino	59 (64,13%)
Feminino	33 (35,87%)
<b>Idade (anos)</b>	
<b>Homens</b>	
Média (DP)	62,5 (14,43)
Mediana	63
(Mín; Máx)	(33; 95)
<b>Mulheres</b>	62,21 (15,78)
Média (DP)	66
Mediana	(35; 89)
(Mín; Máx)	
<b>Etnia</b>	
Branca	65 (70,7%)
Negra	20 (21,7%)
Parda	7 (7,6%)
<b>Classe Funcional</b>	
IV	92 (100%)

n = quantidade de pacientes (porcentagem); DP = desvio padrão

Para determinar se o paciente encontrava-se com quadro clínico da IC já compensado, foi utilizada a avaliação clínica por meio dos critérios da *New York Heart Association* (NYHA, 1994), relativos à capacidade funcional dos pacientes cardiopatas conforme a Tabela 2, ao separar os pacientes em quatro graus de estabilidade clínica: I, II, III e IV.

**Tabela 2.** Classificação funcional da *New York Heart Association* (1994)

<b>Classes</b>	<b>Descrição</b>	<b>Taxa de sobrevida em 01 ano (%)</b>
<b>Grau I</b>	Assintomático, início da falência, sem limitações. Atividade física usual não causa fadiga, dispnéia ou palpitações.	>95
<b>Grau II</b>	Discreta limitação da atividade física: estes pacientes estão confortáveis no repouso. Atividade física usual resulta em fadiga, palpitações, dispnéia e angina.	80-90
<b>Grau III</b>	Limitação significativa da atividade física: apesar dos pacientes permanecerem confortáveis em repouso, menos que atividade física usual pode levar o pacientes a apresentar sintomas. Sintomas de mínimos esforços.	55-60
<b>Grau IV</b>	Inabilidade em realizar qualquer atividade física sem desconforto: sintomas de insuficiência cardíaca estão presentes até no repouso e qualquer atividade física leva a desconforto.	5-15

### 3.1.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram:

1. Maiores de 18 anos, ambos os gêneros e qualquer etnia;
2. Pacientes com quadro clínico de insuficiência cardíaca avançada, classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA, 1994) grau III e IV, com fração de ejeção de ventrículo esquerdo (VE) menor ou igual a 0,45 avaliada pela ecocardiografia transtorácica, independente da etiologia, hospitalizados para compensação;

3. Duração dos sintomas e/ou disfunção ventricular maior do que seis meses;
4. Frequência cardíaca (FC) >50bpm, e pressão arterial sistólica (PAS) >90mmHg; e,
5. Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Obs: De acordo com as normas editadas pela Comissão de Ética para análise de projetos de pesquisa (CAPPesq) (Apêndice 1) foi elaborado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 2)

### 3.1.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

1. Idade inferior a 18 anos;
2. Pneumopatia de todas as causas;
3. Insuficiência coronariana aguda, angina instável e infarto agudo do miocárdio, nos seis meses prévios;
4. Arritmias ventriculares complexas (história de taquicardia ventricular sustentada, monomórfica ou polimórfica, ou taquicardia ventricular não-sustentada sintomática ou com repercussão hemodinâmica) e bradiarritmias significativas (Bradicardias sinusal com frequência cardíaca abaixo de 40bpm, bloqueios atrioventriculares de segundo grau avançado ou completo);

5. Pressão arterial diastólica superior a 105mmHg, medida em repouso e decúbito dorsal, em membro superior direito;
6. Uso de drogas não prescritas e ilegais a exemplo da cocaína;
7. Presença de insuficiência renal ou pré-renal com níveis séricos de creatinina superiores a 2,5mg/dL;
8. Doenças crônicas e/ou degenerativas como: neoplasias, hepatopatias, sequelas neurológicas ou traumáticas, doenças do tecido conectivo, endocrinopatias, insuficiências vascular periférica sintomática;
9. Gestação; ou,
10. Portadores de marca-passo cardíaco.

### 3.1.3 Grupos de pacientes e medicação administrada

Os pacientes recrutados após preencherem os critérios de inclusão foram divididos em dois grupos: grupo controle e grupo tratamento. Ao primeiro foi aplicada terapia padrão com o betabloqueador carvedilol (terapia atualmente preconizada para tratamento da IC segundo as diretrizes; referência), e o segundo grupo foi submetido ao betabloqueio rápido com o uso deste fármaco.

A administração de betabloqueadores seguiu os critérios seguintes:

1. O primeiro grupo, denominado grupo controle, era composto por 46 pacientes, os quais foram randomizados para receber terapia que atualmente é preconizada de acordo com a prescrição

seguinte:

- a. Dose inicial: 3,125mg, duas vezes ao dia, de manhã e à noite, sob supervisão médica nos casos mais graves;
- b. Fase de Titulação: dobrar a dose a cada 10 ou 15 dias, sempre com supervisão médica; e,
- c. Dose alvo: 25mg, duas vezes ao dia, ou a maior dose tolerada

Os pacientes que permaneceram internados por período superior a 10 ou 15 dias, após a randomização, receberam o incremento de dosagens conforme recomendado pelas diretrizes (SBC, 2002) e no caso de alta hospitalar, antes deste período, foram encaminhados para acompanhamento de seu quadro de IC em nível ambulatorial no qual deveriam receber incremento da dose do betabloqueador da forma já preconizada.

2. O segundo grupo, denominado grupo tratamento, e também composto por 46 pacientes, foi randomizado para receber incremento rápido da dose do betabloqueador, iniciando-se com 3,25mg de carvedilol em duas tomadas (dia 0) e dobrando-se a dose a cada dois dias, se os critérios de incremento estivessem preenchidos, até a dose máxima de 25mg duas vezes ao dia (dia 8). A dose foi reduzida quando ocorreram sinais de intolerância. Os pacientes foram então acompanhados durante a internação até que fosse atingida a dose máxima suportável do betabloqueador e esta fase foi denominada 'fase um'. A tolerância em relação ao



aumento da dose do betabloqueador no referente aos quesitos frequência cardíaca, pressão arterial, retenção hídrica ou piora dos sintomas da IC durante a fase de ajuste da dose foi monitorada e foram considerados intolerantes os pacientes que apresentaram resposta isolada ou combinada de:

- a. Bradicardia importante FC <50bpm;
- b. Hipotensão arterial sintomática (tonturas, desmaio) – pressão arterial (PA) sistólica <90mmHg;
- c. Aumento da retenção hídrica;
- d. Piora dos sintomas da IC.

Diariamente, foram avaliados o peso do paciente e seus sinais vitais. Após a fase um, os pacientes foram avaliados em relação à mortalidade hospitalar e aqueles que receberam alta foram acompanhados mensalmente por contatos telefônicos para informações quanto à morbimortalidade, uso e dose da medicação e retorno ao ambulatório, bem como realização dos exames complementares por período de um ano. e Esta fase foi denominada ‘fase dois’.

Os grupos foram, então, comparados prospectivamente, e acompanhados por um ano quanto à incidência de morte ou hospitalização, número de reinternações hospitalares para compensação clínica e melhora da qualidade de vida.

#### 3.1.4 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Cada paciente assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(Apêndice 2).

- a) Foi elaborado pelo pesquisador responsável, usando linguagem acessível à compreensão dos interessados, independente do seu grau de instrução, um roteiro para o cumprimento das exigências seguintes:
  - i. Justificativa e objetivo;
  - ii. Descrição detalhada dos métodos;
  - iii. Desconfortos e riscos associados;
  - iv. Benefícios esperados (para o voluntário ou para a comunidade);
  - v. Explicação que a participação do paciente era *voluntária* e que este consentimento poderia ser retirado a qualquer tempo, sem prejuízos à continuidade do tratamento;
  - vi. Garantia da confidencialidade das informações geradas e a privacidade do sujeito da pesquisa;
  - vii. Orientação quanto à possibilidade de inclusão do paciente em grupo controle ou tratamento;
- b) Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa que referenda a investigação (Apêndice 1).
- c) Foi assinado ou identificado por impressão dactiloscópica, por todos e cada um dos sujeitos da pesquisa ou por seus representantes legais;  
e,
- d) Foi elaborado em duas vias, uma retida pelo sujeito da pesquisa ou por seu representante legal e outra arquivada pelo pesquisador.

### 3.1.5 Randomização de pacientes

A randomização dos pacientes foi gerada por computador por meio do programa OpenEpi que fornece avaliação de dados estatísticos e epidemiológicos. Foi produzida uma lista sequencial aleatória, em blocos de seis para distribuição dos pacientes em dois grupos. Essa listagem foi colocada em envelope lacrado e numerado em ordem sequencial que foi obedecida no momento da alocação do paciente após o preenchimento dos critérios de elegibilidade. A opção por sorteio em bloco visou a garantir um equilíbrio na distribuição dos pacientes. A randomização foi fundamentada no uso ou não do betabloqueio rápido. O processo de montagem dos envelopes e a lacração foram realizados por pessoa independente.

### 3.1.6 Questionário Minnesota

Os pacientes responderam ao questionário de Minnesota (*Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire - MLHFQ*, 1986) (Apêndice 3), momento e entrada, e final do estudo para avaliação de qualidade de vida (QDV). Este questionário é composto por 21 itens de acordo com uma escala de resposta de seis pontos (0-5). O resumo do escore total (escore global) variou de 0 a 105; um escore mais baixo reflete melhor QDV. Os escores nas três subescalas (dimensões) refletem dificuldades físicas (questões nº 2, 3, 4, 5, 6, 7, 12 e 13), emocionais (questões nº 17, 18, 19, 20 e 21) e os outros itens que estão relacionados às considerações financeiras, efeitos colaterais de medicamentos e estilo de vida (dimensões gerais).

A aplicação deste questionário manteve um mesmo padrão. Foi

utilizado o padrão de entrevista e não de auto-aplicação (preenchimento pelo próprio paciente), haja vista que nossa população apresenta índices consideráveis de analfabetos e até mesmo pacientes com dificuldades de compreensão.

Alguns cuidados foram observados:

- O paciente foi informado qual o objetivo das perguntas (saber como o problema cardíaco dificulta a sua vida, para entender melhor a sua doença);
- Enfatizou-se a importância da sinceridade das respostas, pois os pacientes pensam, com frequência, que estão sendo submetidos a um teste psicológico e que irão passar ou ser reprovados;
- As perguntas foram feitas por uma única enfermeira treinada e, só quando houve necessidade de algum esclarecimento este foi restrito a explicações objetivas, sempre no mesmo padrão, daí a importância de a mesma pessoa realizar todas as entrevistas;
- O paciente não foi induzido à escolha de nenhuma resposta; e,
- Nas entrevistas subsequentes, o paciente não teve acesso às respostas da entrevista anterior, para não receber interferência da nota anterior.

### 3.1.7 Desfechos observados

Os desfechos primários da presente pesquisa foram a mortalidade e a ocorrência de reinternações hospitalares. Como desfechos secundários

foram considerados: segurança e efetividade do betabloqueio rápido, mudanças na qualidade de vida e capacidade funcional.

### 3.1.8 Testes laboratoriais

Durante a hospitalização os pacientes do presente estudo foram submetidos aos testes laboratoriais seguintes:

1. Dosagem de hematócrito, hemoglobina, uréia, creatinina, sódio, potássio, eletrocardiograma (ECG) e radiografia de tórax no momento da seleção e da alta do paciente.
2. Dosagem do peptídeo natriurético tipo B (BNP), fator-alfa de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), norepinefrina e interleucina-6. Este material foi colhido em amostras de sangue periférico que foram realizadas em três fases, a primeira no momento da seleção, a segunda após três meses e a terceira após um ano da primeira coleta.

A concentração plasmática do BNP foi obtida por meio de imunoensaio tipo sanduíche de duas etapas que utiliza tecnologia quimioluminescente direta e quantidades constantes de dois anticorpos monoclonais. Para isso, é utilizado o *kit* comercial ADVIA centauro (Siemens Medical Solutions Diagnostic, Los Angeles, CA, USA) em equipamento automatizado da mesma marca. Os resultados são apresentados em unidades pg/mL. O TNF- $\alpha$  e a interleucina-6 são dosados em ensaio imunométrico

sequencial de fase sólida, quimioluminescente, em equipamento automatizado IMMULITE 1000 (Siemens Medical Solutions Diagnostic, Los Angeles, USA). A faixa de referência para o TNF- $\alpha$  é de não detectável a 8,1pg/mL e para interleucina-6 é de não detectável a 5,9pg/mL. As catecolaminas são extraídas do plasma com óxido de alumínio (alumina) e em seguida separadas por fase reversa e quantificadas em cromatógrafo líquido de alta pressão com detector eletroquímico. A 1mL de plasma acrescentam-se 10mg de alumina, 300 $\mu$ L de tampão Tris-EDTA, 2M, pH 8,7 e 50 $\mu$ L de padrão interno (solução de 10ng/ml de DHBA em ácido acético 0,1N), seguido de agitação por inversão durante 5min. Após homogeneização, o sobrenadante é desprezado e a alumina é lavada com H<sub>2</sub>O ultra pura e submetida à agitação por inversão durante 1min. Este processo de lavagem é repetido por mais uma vez e as catecolaminas são eluídas da resina em solução de ácido acético 0,1N, EDTA a 5% e dissulfito de sódio a 10%. Este material é centrifugado por 1min e o sobrenadante filtrado através de filtro Millipore 0,45 $\mu$ m. Uma parte deste filtrado (25 $\mu$ L a 50 $\mu$ L) é injetada em um sistema de cromatografia de alta pressão com detector eletroquímico (HPLC).

3. Realização de genotipagem de polimorfismos localizados no gene do receptor beta adrenérgico (polimorfismos ID-BK2R e ID-ADRA2B). Este material foi colhido no momento de inclusão do paciente no estudo, em amostra de sangue periférico para

extração de ácido desoxirribonucléico (DNA) genômico do paciente. Foi então encaminhado ao Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do InCor-HCFMUSP. A extração de DNA genômico foi avaliada por método de *salting-out* rotineiro no laboratório da instituição. Após obtenção de DNA genômico foram realizadas as genotipagens dos marcadores moleculares seguintes: polimorfismo Arg16Gly, polimorfismo Gln27Glu, polimorfismo Thr164Ile, todos localizados no gene do receptor beta 2 adrenérgico.

4. Eletrocardiograma de repouso de 12 derivações, com calibração e velocidade do papel de 0,1mV/mm e 25mm/s, realizado no momento da randomização, aos três meses e um ano do início da inclusão do paciente.
5. Uma telerradiografia de tórax em incidências póstero-anterior e perfil esquerdo foi realizada no momento da randomização, aos três meses e um ano do início da inclusão do paciente.
6. Teste de caminhada de 6min (TC6) no momento da seleção, três meses e no final do estudo que obedeceu a metodologia seguinte:
  - a. Da mesma forma como no protocolo empregado no estudo SOLVD (Gorkin et al., 1993), a capacidade de caminhada foi estratificada em quatro níveis:
    - i. Nível 1: caminhada <300m;
    - ii. Nível 2: caminhada entre 300 e 375m;
    - iii. Nível 3: caminhada entre 375 e 450m; e,

iv. Nível 4: caminhada acima de 450m.

O exame foi limitado por tempo e realizado a qualquer hora do dia. Os pacientes foram posicionados em uma pista redonda, com superfície lisa, previamente definida e numericamente dividida, nas instalações do Hospital Auxiliar de Cotoxó do HCFMUSP com cada ciclo completo equivalente a 42,5m. Os pacientes foram orientados a percorrer a maior distância tolerável durante 6min, podendo realizar quantas pausas julgassem necessárias, retomando à caminhada logo que se sentissem aptos, e foram autorizados a interromper a caminhada no caso de fadiga extrema, ou outro sintoma limitante. Ao final dos 6min mediu-se a distância percorrida. O teste foi realizado por enfermeira devidamente treinada e os equipamentos utilizados foram: cronômetro, escala de Borg para percepção dos sintomas, esfigmomanômetro e estetoscópio.

7. Todos os pacientes foram submetidos a ecodopplercardiograma no momento da seleção, o segundo três meses após a alta e o terceiro um ano após a alta. O método envolve o uso do aparelho SONOS 7500 (Philips, Bothell, WA, USA), que permite obter imagens de perfusão em tempo real. O ventrículo esquerdo foi avaliado em três planos ecocardiográficos padrões: apicais quatro, duas e três câmaras, definindo-se 17 segmentos, como recomendações recentes do *Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association*



(Cerqueira et al., 2002). A fração de ejeção e os volumes sistólicos (VSF) e diastólicos (VDF) finais do ventrículo esquerdo (VE) foram calculados pelo método de Simpson modificado. O algoritmo de Simpson utiliza a soma dos volumes de todos os discos da cavidade ventricular esquerda, e o volume de cada disco foi determinado a partir da área e altura do disco. O equipamento de ecocardiografia fornece, automaticamente, os volumes sistólicos e diastólicos finais a partir da planimetria do ventrículo esquerdo nos planos apicais quatro e duas câmaras. A fração de ejeção foi então obtida da relação entre a diferença dos VDF e VSF pelo VDF, multiplicada por 100.

8. Após a alta os pacientes foram acompanhados em sua evolução, mensalmente mediante retornos ambulatoriais ou contato telefônico, por 12 meses ou até a morte, e, quando necessário, chamados para avaliação.

### **3.2 Justificativa do tamanho amostral e análise estatística**

Neste estudo foram avaliados pacientes com IC avançada e adequadamente tratados. De estudos anteriores (Senni et al., 1999), sabe-se que a mortalidade anual destes pacientes está próxima de 35% para enfermos em classe funcional IV da NYHA (1996). Entretanto, esta estimativa pontual é insuficiente, pois a probabilidade de que a estimativa

adotada venha a coincidir com o verdadeiro valor do parâmetro é, em geral, nula ou praticamente nula. Isso decorre de os estimadores serem variáveis aleatórias, muitas vezes contínuas, logo, as estimativas obtidas quase certamente serão distintas do valor do parâmetro estudado. Ou seja, é quase certo que se esteja cometendo um erro de estimação, quando se procede à estimativa por ponto de um parâmetro populacional. Por causa deste fato, surge a idéia de construir um intervalo em torno da estimativa por ponto, de modo a que esse intervalo tenha uma probabilidade conhecida de conter o verdadeiro valor do parâmetro. Essa é a idéia da estimação por intervalo. Ao intervalo que, com probabilidade conhecida, deverá conter o valor real do parâmetro, chamar-se-á Intervalo de Confiança para este parâmetro. A probabilidade  $P$ , designada por  $(1 - \alpha)$ , de que um intervalo de confiança contenha o valor do parâmetro é denominada nível de confiança do respectivo intervalo. De acordo com a teoria da Inferência Estatística (Bickel, Doksum, 1977) o intervalo de confiança em nível de  $(1 - \alpha)\%$  para a proporção populacional é dado por:

$$p' \pm z_{\alpha/2} [p'(1-p')/n]^{1/2}$$

onde:

$p'$  é a estimativa pontual da proporção populacional;

$n$  é o tamanho amostral;

$z_{\alpha/2}$  é o percentual  $\alpha/2$  da distribuição Gaussiana (ou Normal).

Isto significa que:

$$P \{ p' - z_{\alpha/2} [p'(1-p')/n]^{1/2} \leq p \leq p' + z_{\alpha/2} [p'(1-p')/n]^{1/2} \} = (1 - \alpha)$$

O Intervalo de Confiança para a proporção populacional (Costa, 1977) tem a semi-amplitude **e** dada por:

$$e = z_{\alpha/2} [p'(1-p')/n]^{1/2}$$

Desta forma, quando se fixa o valor de  $\alpha$  e  $n$  determina-se o valor de **e**. Pode-se, também fixar os valores de  $\alpha$  e **e**, e determinar o valor de  $n$ , que é o problema da determinação do tamanho da amostra necessária para realizar a estimativa por intervalo, com confiança e a precisão desejada. Ao por **n** em evidência a expressão acima resulta em:

$$n = (z_{\alpha/2} / e)^2 p'(1-p')$$

Desta forma, para o presente estudo, considera-se que a proporção de morbimortalidade na amostra a ser avaliada esteja próxima a 35% e fixa-se os valores de  $\alpha$  e **e** em:  $\alpha = 0,05$  e **e** = 0,10, de modo que:

$$P(0,25 \leq p \leq 0,45) = 0,95$$

Para obter uma estimativa da proporção de morbimortalidade e seu respectivo intervalo de confiança a 95% são necessários 88 pacientes.

$$n = (1,96/0,10)^2 \times (0,35 \times 0,65) = 87,39$$

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas de modo descritivo. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita mediante observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias e desvios-padrão e medianas. Para as variáveis qualitativas foram calculadas as frequências absolutas e relativas.

Para a comparação das médias dos grupos (grupo controle e grupo tratamento) foi utilizado o teste t de Student (Rosner, 1986) ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney (quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada) e para a comparação das proporções o teste Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher (quando ocorrerem frequências esperadas menores que cinco) (Costa Neto, 1977). Para o estudo do tempo até a ocorrência de eventos foi utilizada a curva de Kaplan-Meier (Giesecke, 1994), com a comparação pelo teste de Log-rank e o *hazard ratio*, ou razão de risco, calculada pelo modelo de Cox (1972). O nível de significância utilizado para os testes bicaudais foi de 5%

### **3.3 Ética na pesquisa**

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Análise de Projeto de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o nº 0503/06, em conformidade com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde número 196, de 10/10/1996 (Apêndice 1). Os pacientes foram orientados em relação à pesquisa e se de

acordo e mediante a assinatura do Termo de Consentimento (Apêndice 2) foram incluídos no protocolo. Após a admissão, os pacientes foram acompanhados diariamente e foi utilizada uma ficha padrão com dados clínicos e evolução de cada paciente (Anexo A).

## 4 RESULTADOS

## **4 RESULTADOS**

### **4.1 Características basais dos pacientes estudados**

As características basais da população estudada no presente estudo encontra-se nas Tabelas 3 e 4.

Pode-se observar que os pacientes apresentam disfunção renal, importante disfunção ventricular, importante redução na capacidade de caminhar, qualidade de vida comprometida, pressão arterial baixa, níveis elevados de nor-adrenalina, marcadores inflamatórios e do BNP.

Os pacientes estudados conforme o protocolo foram divididos em dois grupos de acordo com a forma de tratamento recebido: grupo controle e tratamento.

Os resultados da comparação destes dois grupos e de sua evolução de acordo com o tratamento recebido são apresentados na Tabela 4.

**Tabela 3.** Variáveis determinadas no momento entrada (pré) para vários exames efetuados da população estudada.

Variável	Valor descritivo
<b>Análise laboratorial</b>	
Ht	39,45 ± 7,68
Hb	12,58 ± 2,38
Uréia	73,11 ± 39,91
Creatinina	1,48 ± 0,55
Sódio	136,36 ± 4,15
Potássio	4,60 ± 0,84
DDFVE	66,15 ± 8,65
DSFVE	57,04 ± 9,96
FEVE	27,24 ± 9,08
<b>Teste 6 min*</b>	175,15 ± 37,03
<b>QV Minnessota</b>	86,17 ± 7,33
<b>ICT</b>	0,61 ± 0,07
FC	83,95 ± 16,91
PAS	101,85 ± 20,32
PAD	67,34 ± 12,26
Nor	849,86 ± 486,86
TNF	27,55 ± 62,34
IL6	30,79 ± 31,94
BNP	1373,68 ± 1177,23
<b>Eletrocardiograma</b>	
RS	58
FA	22
Flutter Atrial	3
Outros (bloqueios e BAV)	9

Ht = hematócrito; Hb = hemoglobina; DDFVE = diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE = diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; FEVE = ; QV = questionário vida; ICT = índice cardíaco ; FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; Nor = normofedrina; TNF = fator alfa de necrose tumoral; IL = interleucina; BNP = peptídeo natriurético; RS = ritmo sinusal; FA = fibrilação arterial; BAV = bloqueio atrioventricular; \*caminhada



**Tabela 4.** Comparação dos grupos no momento pré.

Variável		Controle	Tratamento	p
<b>Idade</b>		66,86 ± 15,37	57,63 ± 12,17	<b>0,009<sup>(1)</sup></b>
<b>Gênero</b>	Masculino	24 (63,2%)	22 (73,3%)	0,373 <sup>(2)</sup>
	Feminino	14 (36,8%)	8 (26,7%)	
<b>Etnia</b>	Branca	24 (64,9%)	21 (70,0%)	0,697 <sup>(3)</sup>
	Negra	8 (21,6%)	7 (23,3%)	
	Parda	5 (13,5%)	2 (6,7 %)	
<b>Etiologia</b>	Idiopática	15 (32,6%)	10 (21,7%)	0,242 <sup>(3)</sup>
	Isquêmica	13 (28,3%)	11 (23,9%)	
	Chagas	11 (23,9%)	10 (21,7%)	
	Hipertensiva	6 (13,0%)	7 (15,2%)	
	Alcoólica	0 (0,0%)	5 (10,9%)	
	Valvar	1 (2,2%)	2 (4,4%)	
	Periparto	0 (0,0%)	1 (2,2%)	
<b>Análise laboratorial</b>				
	Ht	39,71 ± 8,92	39,19 ± 6,35	0,749 <sup>(1)</sup>
	Hb	12,54 ± 2,60	12,63 ± 2,18	0,854 <sup>(1)</sup>
	Uréia	77,64 ± 41,30	68,77 ± 38,46	0,289 <sup>(1)</sup>
	Creatinina	1,49 ± 0,52	1,47 ± 0,58	0,871 <sup>(1)</sup>
	Sódio	136,09 ± 4,31	136,62 ± 4,02	0,544 <sup>(1)</sup>
	Potássio	4,75 ± 1,04	4,46 ± 0,57	0,102 <sup>(1)</sup>
	DDVE	65,63 ± 10,09	66,30 ± 6,37	0,740 <sup>(1)</sup>
	DSVE	55,97 ± 11,59	56,80 ± 7,48	0,723 <sup>(1)</sup>
	FEVE	28,37 ± 9,92	27,03 ± 8,43	0,559 <sup>(1)</sup>
	<b>Teste 6 min*</b>	157,19 ± 20,46	188,67 ± 37,78	<b>&lt;0,001<sup>(1)</sup></b>
	<b>QV Minnesota</b>	84,96 ± 7,28	87,44 ± 7,24	0,090 <sup>(1)</sup>
	<b>ICT</b>	0,61 ± 0,06	0,61 ± 0,07	0,720 <sup>(1)</sup>
	FC	86,36 ± 17,03	81,42 ± 16,60	0,163 <sup>(1)</sup>
	PAS	100,43 ± 19,44	103,33 ± 21,32	0,496 <sup>(1)</sup>
	PAD	66,91 ± 11,87	67,78 ± 12,77	0,738 <sup>(1)</sup>
	Nor*	854,53 ± 507,83	845,38 ± 471,38	0,676 <sup>(1)</sup>
	TNF*	34,34 ± 86,87	21,06 ± 19,55	0,790 <sup>(1)</sup>
	IL6*	36,37 ± 41,52	25,45 ± 17,57	0,280 <sup>(1)</sup>
	BNP*	1275,82 ± 870,78	1467,38 ± 1413,50	0,810 <sup>(1)</sup>

p = nível de significância; Ht = hematócrito; Hb = hemoglobina; DDFVE = diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE = diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; FEVE = ; QV = questionário vida; ICT = índice cardíaco ; FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; Nor = normofedrina; TNF = fator alfa de necrose tumoral; IL = interleucina; BNP = peptídeo natriurético; RS = ritmo sinusal; FA = fibrilação arterial; BAV = bloqueio atrioventricular; \* caminhada

**Nota:** (1) nível descritivo de probabilidade do teste t de Student; (2) nível descritivo de probabilidade do teste Qui-quadrado; (3) nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher; (\*) Variável analisada com transformação log.

## 4.2 Exames de dosagem sérica

Todos os pacientes foram submetidos a exames de rotina hematológica no momento da entrada do protocolo, com três meses e um ano de seguimento com dosagem sérica de: hematócrito (Ht), hemoglobina (Hb), uréia, creatinina, sódio (Na) e potássio (K).

### 4.2.1 Hematócrito

Os valores encontrados para o hematócrito encontram-se na Tabela 5.

**Tabela 5.** Valores do hematócrito no momento pré, três meses e um ano de seguimento.

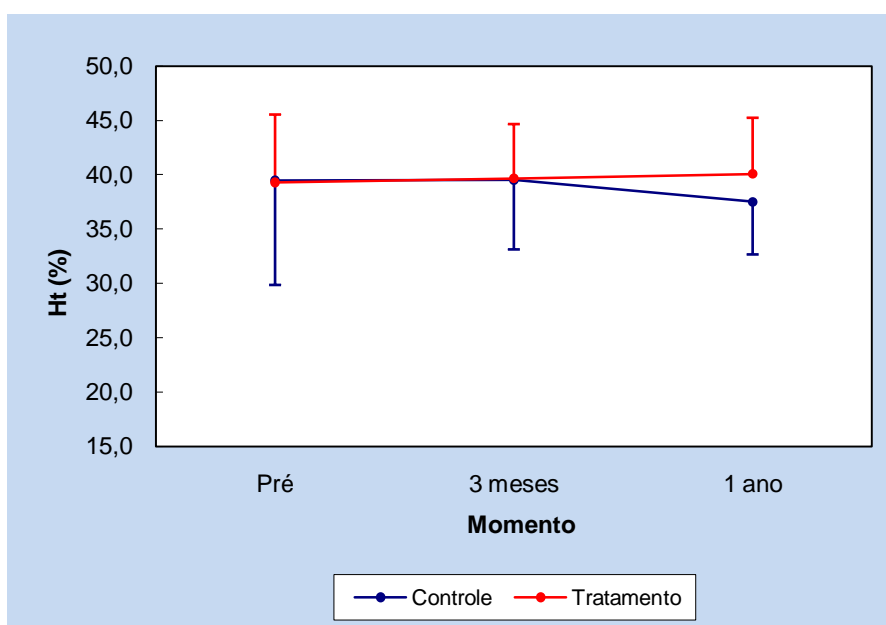
<b>GRUPO</b>	<b>Momento</b>	<b>N</b>	<b>Média ± DP (%)</b>	<b>Mín (%)</b>	<b>Máx (%)</b>
<b>Controle</b>					
	Pré	22	39,45 ± 9,63	30,00	74,00
	3 meses	22	39,50 ± 6,41	27,00	54,00
	1 ano	22	37,50 ± 4,87	28,00	48,00
<b>Tratamento</b>					
	Pré	29	39,28 ± 6,23	25,00	49,00
	3 meses	29	39,66 ± 4,97	29,00	49,00
	1 ano	29	40,07 ± 5,14	26,00	49,00

N = quantidade de pacientes; DP = desvio padrão; Mín = mínimo; Máx = máximo;; p = 0,179

Em análise de variância com medidas repetidas foi observado que os

grupos não apresentaram diferença ao longo das avaliações realizadas ( $p=0,179$ ), nem diferença significativa nas médias dos momentos pré, 3 meses e 1 ano ( $p=0,558$ ) e nenhuma alteração do Ht ao longo desses momentos, em nenhum dos grupos estudados ( $p=0,492$ ).

A representação gráfica da evolução dos níveis de hematócrito é mostrada na Figura 4.



**Figura 4.** Evolução dos níveis de hematócrito nos períodos avaliados (pré, 3 meses e 1 ano).

#### 4.2.2 Hemoglobina

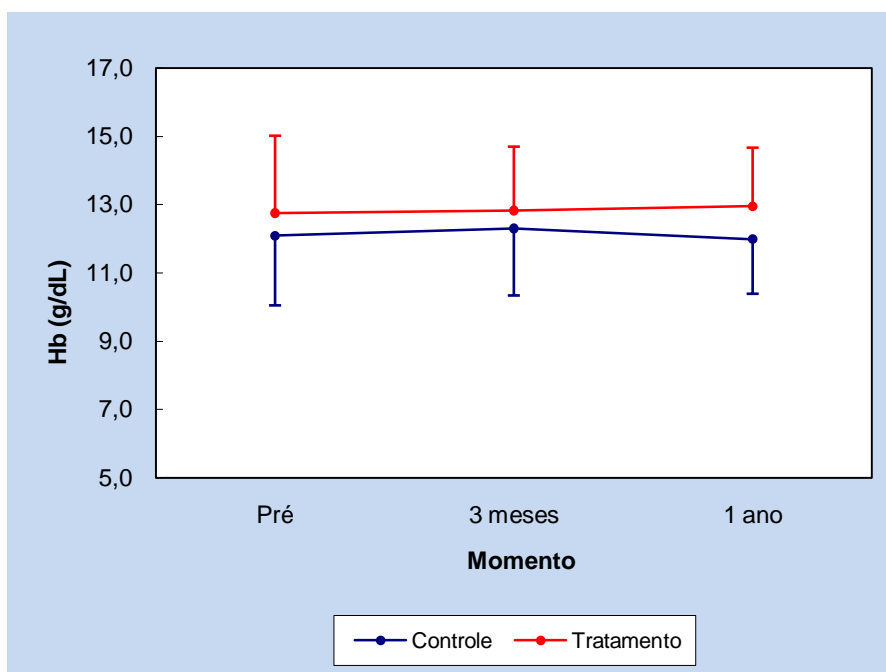
Nos três períodos avaliados os resultados para a hemoglobina sérica podem ser vistos na Tabela 6.

**Tabela 6.** Valores da hemoglobina no momento de entrada (pré), 3 meses e um ano de seguimento dos pacientes.

GRUPO	Momento	N	Média ± DP (g/dL)	Mín (g/dL)	Máx (g/dL)
<b>Controle</b>					
	Pré	22	12,09 ± 2,05	9,60	17,50
	3 meses	22	12,30 ± 1,97	8,20	16,40
	1 ano	22	11,99 ± 1,61	8,70	15,60
<b>Tratamento</b>					
	Pré	29	12,75 ± 2,26	7,70	15,80
	3 meses	29	12,83 ± 1,86	8,90	16,20
	1 ano	29	12,95 ± 1,71	8,20	16,20

N = quantidade de pacientes; DP = desvio padrão; Mín = mínimo; Máx = máximo;

Mediante a análise de variância com medidas repetidas observou-se que os grupos não apresentam diferenças ao longo das avaliações realizadas ( $p=0,482$ ). As médias dos momentos pré, três meses e um ano não mostraram diferença significativa ( $p=0,127$ ), e não foi observada alteração da Hb ao longo dos momentos para nenhum dos grupos estudados ( $p=0,850$ ). A Figura 5 apresenta a evolução dos níveis de hemoglobina nos três momentos de seguimento.



**Figura 5.** Evolução dos níveis de hemoglobina nos três momentos avaliados (pré, 3 meses e 1 ano)

#### 4.2.3 Uréia

Os níveis de uréia sérica (concentração) nos três períodos de avaliação são apresentados na Tabela 7.

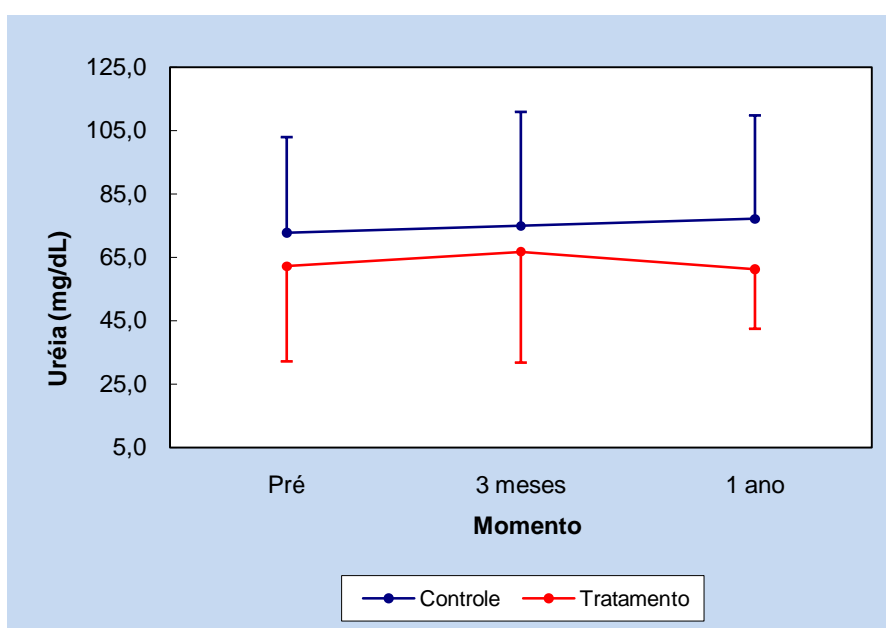
**Tabela 7.** Concentração de uréia no momento de entrada, três meses e um ano de seguimento.

GRUPO	Momento	N	Média ± DP (mg/dL)	Mín (mg/dL)	Máx (mg/dL)
<b>Controle</b>					
	Pré	22	72,73 ± 30,07	25,00	124,00
	3 meses	22	74,86 ± 35,90	26,00	174,00
	1 ano	22	77,09 ± 32,57	28,00	157,00
<b>Tratamento</b>					
	Pré	29	62,10 ± 30,09	16,00	126,00
	3 meses	29	66,72 ± 35,10	27,00	201,00
	1 ano	29	61,17 ± 18,87	30,00	112,00

N = quantidade de pacientes; DP = desvio padrão; Mín = mínimo; Máx = máximo

Mediante análise de variância com medidas repetidas observou-se que os grupos não apresentam diferenças ao longo das avaliações realizadas ( $p=0,609$ ), nem diferenças significativas nas médias da concentração de uréia sérica nos momentos avaliados ( $p=0,070$ ). Não foi constatada alteração dos níveis de uréia por meio do estudo Fast Carvedilol ao longo dos momentos, para nenhum dos grupos estudados ( $p=0,848$ ).

A representação gráfica da concentração de uréia encontra-se na Figura 6.



**Figura 6.** Evolução dos níveis de uréia sérica durante o estudo Fast Carvedilol (pré, 3 meses e 1 ano).

#### 4.2.4 Creatinina

A concentração de creatinina sérica nos três momentos em que foi feita a análise encontra-se na Tabela 8.

**Tabela 8.** Concentração de creatinina nos momentos de entrada (pré), três meses e um ano de seguimento.

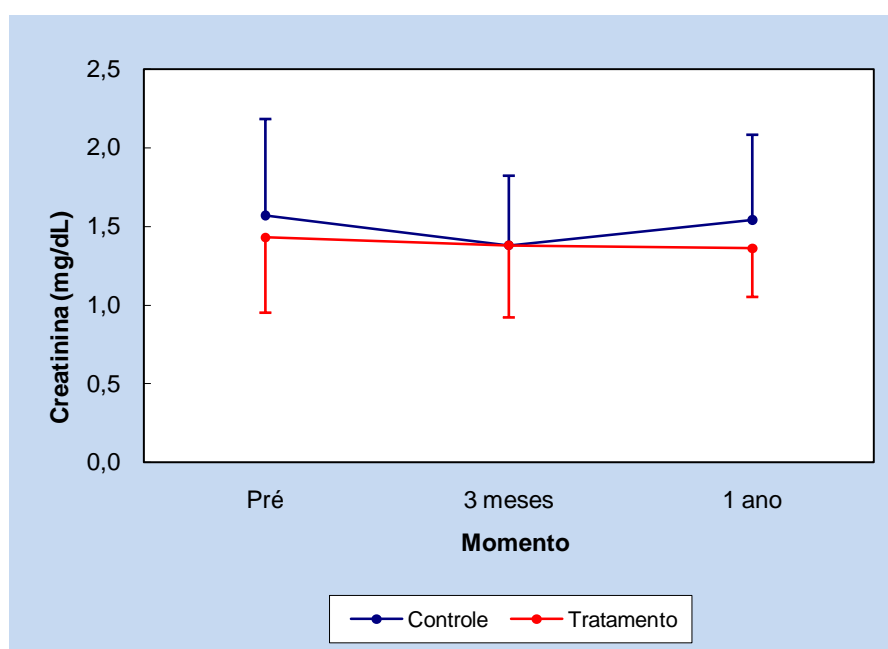
GRUPO	Momento	N	Média ± DP (mg/dL)	Mín (mg/dL)	Máxi (mg/dL)
<b>Controle</b>					
	Pré	22	1,59 ± 0,61	0,74	2,8
	3 meses	22	1,38 ± 0,44	0,70	2,13
	1 ano	22	1,54 ± 0,54	0,61	2,96
<b>Tratamento</b>					
	Pré	29	1,43 ± 0,48	0,72	2,57
	3 meses	29	1,38 ± 0,46	0,65	2,96
	1 ano	29	1,36 ± 0,31	0,66	2,30

N = quantidade de pacientes; DP = desvio padrão; Mín = mínimo; Máx = máximo

A análise de variância com medidas repetidas mostrou que os grupos não apresentaram diferença de comportamento ao longo das avaliações realizadas ( $p=0,268$ ), bem como nas médias dos momentos pré, 3 meses e 1 ano ( $p=0,285$ ), e não houve alteração dos níveis de creatinina ao longo dos momentos e para nenhum dos grupos estudados ( $p=0,175$ ).

Os resultados para a concentração de creatinina encontram-se na Figura 7.





**Figura 7.** Evolução dos níveis de creatinina sérica durante o estudo (pré, 3 meses e 1 ano).

#### 4.2.5 Sódio

A concentração de sódio sérico foi determinada nos diferentes momentos de seguimento no presente estudo e encontram-se na Tabela 9.

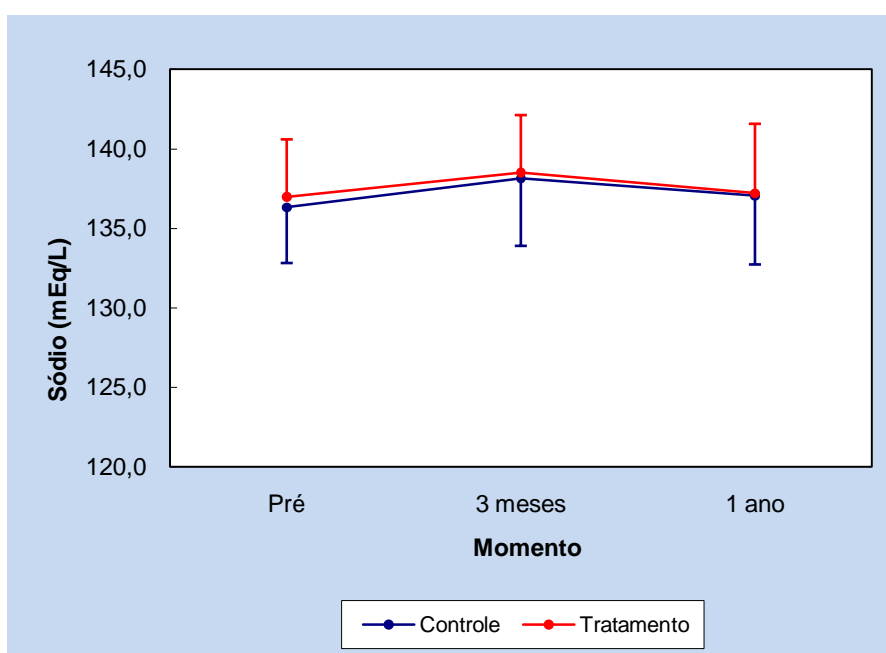
**Tabela 9.** Avaliação da concentração de sódio sérico nos momentos de pré, três meses e um ano de seguimento dos pacientes.

GRUPO	Momento	N	Média ± DP (mEq/L)	Mín (mEq/L)	Máx (mEq/L)
<b>Controle</b>					
	Pré	22	136,32 ± 3,52	129,00	141,00
	3 meses	22	138,14 ± 4,26	128,00	144,00
	1 ano	22	137,05 ± 4,34	127,00	145,00
<b>Tratamento</b>					
	Pré	29	136,97 ± 3,61	131,00	144,00
	3 meses	29	138,52 ± 3,59	131,00	144,00
	1 ano	29	137,21 ± 4,35	125,00	144,00

N = quantidade de pacientes; DP = desvio padrão; Mín = mínimo; Máx = máximo

Mediante análise de variância com medidas repetidas foi constatado que os pacientes desta casuística não apresentaram diferença na concentração de sódio sérico ao longo dos períodos de avaliação realizada ( $p=0,949$ ), nem diferença significativa nas médias nesses momentos ( $p=0,603$ ) e não foi observada alteração significativa da concentração de sódio para nenhum dos grupos estudado nos três momentos ( $p=0,056$ ).

A apresentação gráfica da concentração de sódio pode ser vista na Figura 8.



**Figura 8.** Valores de concentração de sódio sérico durante o período avaliado (pré, 3 meses e 1 ano).

#### 4.2.6 Potássio

Quanto à concentração de potássio sérico os valores encontrados nos três momentos estudados estão apresentados na Tabela 10.

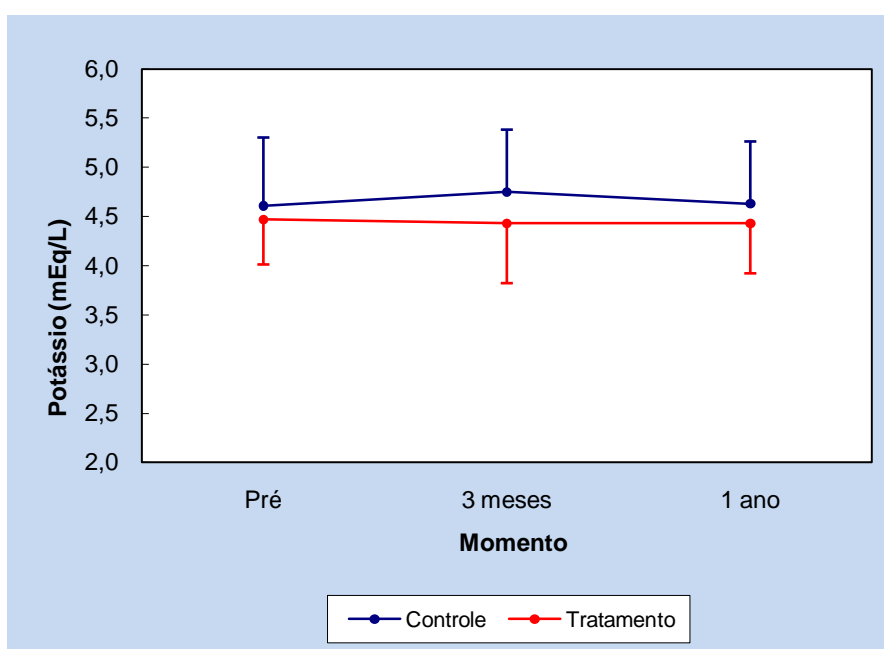
**Tabela 10.** Valores do potássio sérico nos momentos de pré, três meses e um ano de seguimento dos pacientes.

GRUPO	Momento	N	Média ± DP (mEq/L)	Mín (mEq/L)	Máx (mEq/L)
<b>Controle</b>					
	Pré	22	4,61 ± 0,69	3,90	6,50
	3 meses	22	4,75 ± 0,63	3,90	6,40
	1 ano	22	4,63 ± 0,63	3,50	6,00
<b>Tratamento</b>					
	<b>Pré</b>	<b>29</b>	<b>4,47 ± 0,46</b>	<b>3,60</b>	<b>5,30</b>
	3 meses	29	4,43 ± 0,61	3,10	6,30
	1 ano	29	4,43 ± 0,51	3,40	5,50

N = quantidade de pacientes; DP = desvio padrão; Mín = mínimo; Máx = máximo

A análise de variância com medidas repetidas mostrou que na comparação entre os grupos, controle e tratamento, não houve diferença de concentração de potássio sérico ao longo dos tempos de avaliação realizados ( $p=0,681$ ). Da mesma forma não apresentaram diferença significativa nas médias ( $p=0,053$ ) e não houve alteração na concentração potássio sérico ao longo dos momentos para nenhum dos grupos estudados ( $p=0,760$ ).

A apresentação gráfica dos níveis de concentração de potássio sérico é mostrada na Figura 9.



**Figura 9.** Níveis de potássio sérico durante o período de estudo (pré, 3 meses e 1 ano).

#### **4.3 Determinação de norepinefrina, marcadores inflamatórios e do peptídeo natriurético do tipo B**

Na sequência foi feita a avaliação laboratorial de insuficiência cardíaca mediante a análise das variáveis seguintes: norepinefrina, fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6) e o peptídeo natriurético cerebral tipo B (BNP), nos momentos de entrada do paciente no estudo (pré), com três meses e um ano de seguimento.

A Tabela 11 apresenta os resultados obtidos nesta análise.

**Tabela 11.** Resultados laboratoriais de IC para norepinefrina, fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6) e o peptídeo natriurético cerebral durante o período de investigação.

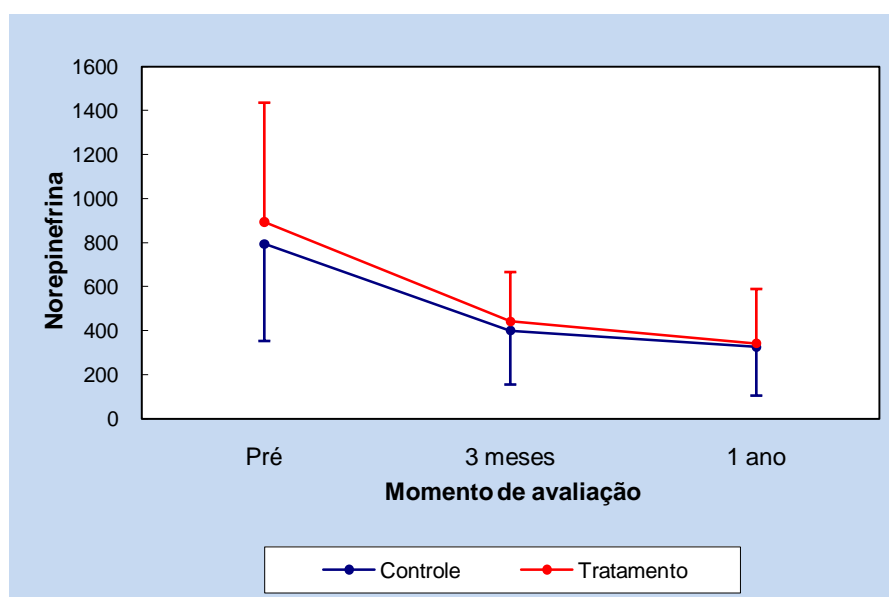
Variável (pg/mL)	Momento	Controle	Máx	Mín	Med	Tratamento	Máx	Min	Med
		Média $\pm$ DP				Média $\pm$ DP			
Nor	Pré	794,10 $\pm$ 441,92	129	1690	768	893,24 $\pm$ 541,73	277	2369	762
	3 meses	400,14 $\pm$ 245,82	98	980	328	441,76 $\pm$ 223,61	133	877	433
	1 ano	325,48 $\pm$ 221,49	893	280	280	342,07 $\pm$ 246,26	83	1091	275
TNF	Pré	15,88 $\pm$ 14,50	1,90	62,0	11,0	24,34 $\pm$ 22,74	1,90	94	15,35
	3 meses	8,32 $\pm$ 6,95	1,90	33	6,70	9,45 $\pm$ 5,77	3,50	32,0	8,70
	1 ano	7,69 $\pm$ 5,27	2,40	25	6,90	6,09 $\pm$ 2,62	1,90	13,10	5,35
IL6	Pré	19,90 $\pm$ 9,14	10,2	43,20	16,40	21,69 $\pm$ 7,88	9,00	42,10	18,75
	3 meses	13,90 $\pm$ 4,54	6,10	25	12,80	18,01 $\pm$ 12,72	3,10	73,90	15,90
	1 ano	12,56 $\pm$ 4,88	4,60	26	11,30	12,68 $\pm$ 6,73	4,30	34,30	10,55
BNP	Pré	1238,14 $\pm$ 871,95	185	3128	1153	1470,53 $\pm$ 1575,52	99	5310	730,5
	3 meses	678,19 $\pm$ 477,38	144	2116	560	893,27 $\pm$ 941,69	99	4595	724
	1 ano	582,71 $\pm$ 435,75	122	1583	377	698,50 $\pm$ 576,12	107	2115	469

Nor = norepinefrina; TNF = fator de necrose tumoral; IL6 = interleucina 6; BNP = peptídeo natriurético cerebral; DP = desvio padrão; Mín = mínimo; Máx = máximo; Med = mediana

### 4.3.1 Norepinefrina

Em análise de variância com medidas repetidas observou-se que os grupos, controle e tratamento, não apresentaram diferença de concentração de norepinefrina ao longo das avaliações realizadas ( $p=0,948$ ) assim como não apresentam diferença significativa nas médias nos momentos pré, 3 meses e 1 ano ( $p=0,447$ ). Houve alteração da norepinefrina ao longo dos momentos para os dois grupos estudados ( $p<0,001$ ). O momento entrada difere significativamente dos outros dois momentos ( $p<0,001$ ). O momento três meses difere do momento um ano ( $p<0,001$ ) para os dois grupos.

Na Figura 10 é apresentada a evolução da concentração de norepinefrina durante acompanhamento dos grupos controle e tratamento.



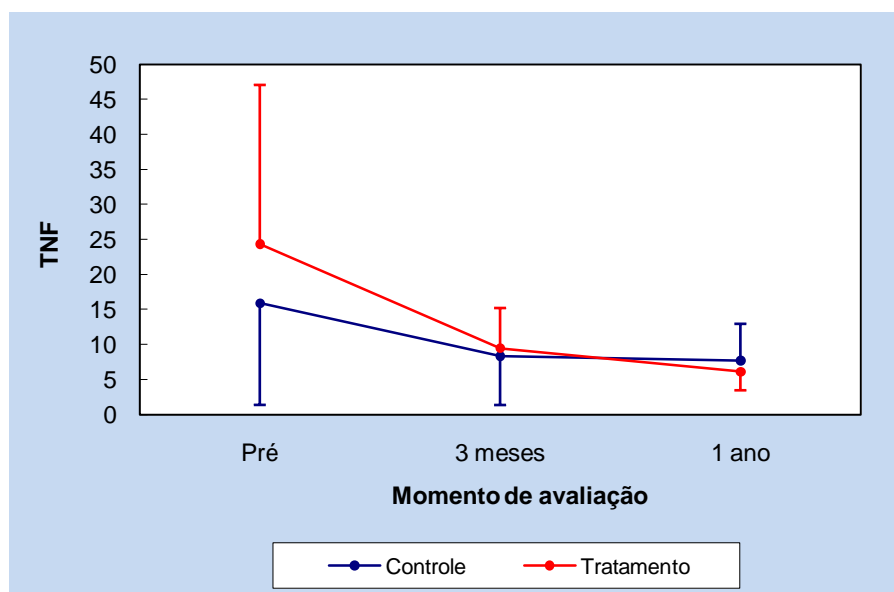
**Figura 10.** Evolução da norepinefrina durante acompanhamento dos grupos controle e tratamento.

### 4.3.2 TNF- $\alpha$

Na análise de variância com medidas repetidas observou-se que os grupos não apresentaram diferença de valores de TNF- $\alpha$  ao longo das avaliações realizadas ( $p=0,131$ ) e também não apresentaram diferença significativa nas médias nos três momentos avaliados ( $p=0,406$ ).

Foi constatada alteração do TNF ao longo dos momentos para os dois grupos estudados ( $p<0,001$ ). O momento pré diferiu significativamente dos outros dois momentos ( $p<0,001$ ). O momento três meses diferiu do momento um ano ( $p=0,001$ ). Este comportamento foi observado nos dois grupos.

A Figura 11 mostra a evolução gráfica da concentração do TNF- $\alpha$  durante o período de investigação.



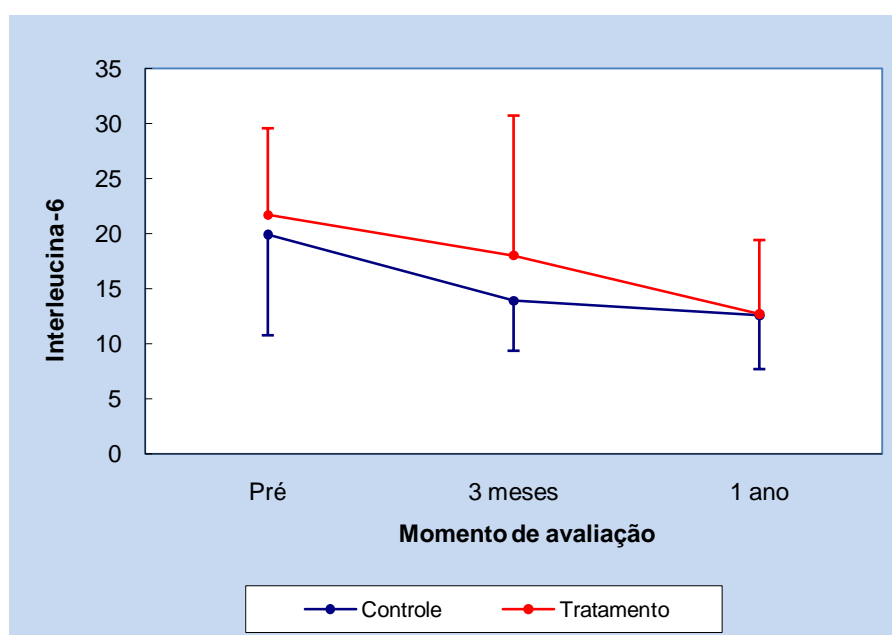
**Figura 11.** Evolução do TNF- $\alpha$  durante o acompanhamento dos grupos estudados (pré, 3 meses e 1 ano).



### 4.3.3 Interleucina-6

Na análise de variância com medidas repetidas constatou-se que os grupos não apresentaram diferença de comportamento ao longo das avaliações realizadas ( $p=0,281$ ), assim como, não apresentaram diferenças significativas nas médias dos momentos estudados ( $p=0,416$ ), entretanto observamos alteração da Interleucina-6 ao longo dos momentos para os dois grupos estudados ( $p<0,001$ ). O momento entrada difere significativamente dos outros dois momentos ( $p<0,001$ ). O momento três meses difere do momento um ano ( $p<0,001$ ). Este fato foi verificado nos dois grupos.

A Figura 12 apresenta a evolução da Interleucina-6 durante o período de investigação.

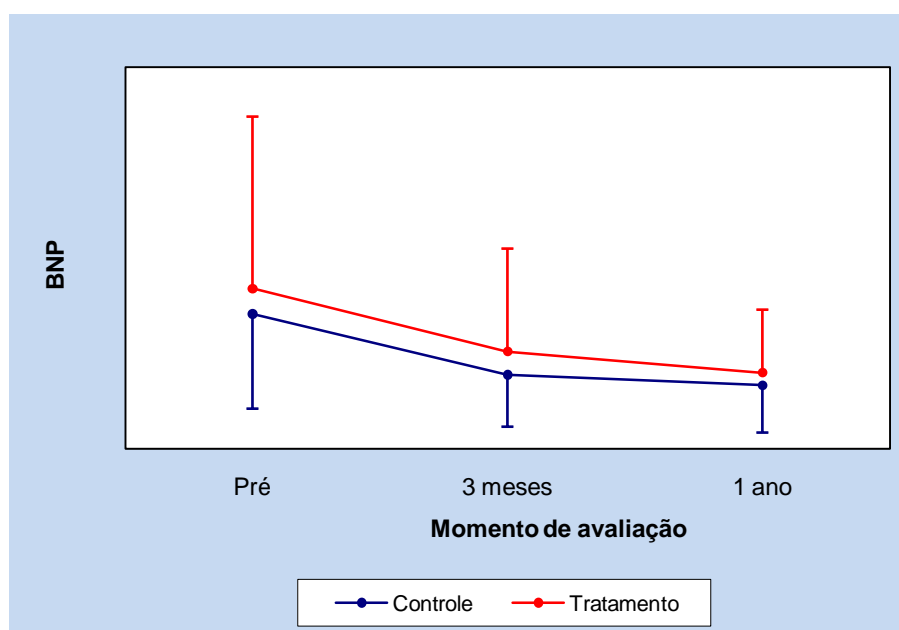


**Figura 12.** Evolução da IL-6 durante o acompanhamento dos grupos estudados (pré, 3 meses e 1 ano).

#### 4.3.4 Peptídeo natriurético cerebral tipo B (BNP)

Na análise de variância da concentração do peptídeo natriurético cerebral tipo B com medidas repetidas pode-se observar que os grupos não apresentaram diferença de comportamento ao longo das avaliações realizadas ( $p=0,725$ ), bem como, não apresentam diferença significativa nas médias nos três momentos avaliados ( $p=0,940$ ). Entretanto, houve alteração da concentração do BNP ao longo dos momentos para os dois grupos estudados ( $p<0,001$ ). O momento entrada difere significativamente dos outros dois momentos ( $p< 0,001$ ). O momento três meses não difere do momento um ano ( $p=0,204$ ). Este padrão foi observado nos dois grupos.

A Figura 13 apresenta a evolução nos valores de concentração do BNP no período avaliado.



**Figura 13.** Evolução do peptídeo natriurético cerebral tipo B durante o acompanhamento dos grupos estudados.

#### 4.4 Eletrocardiograma

Todos os pacientes, no momento de entrada no protocolo e com um ano de seguimento, foram submetidos a um eletrocardiograma para análise das características eletrocardiográficas do grupo. Não foi observada nenhuma mudança nas características eletrocardiográficas nos grupos avaliados durante os três períodos de seguimento. A Tabela 12 mostra a quantidade de pacientes em relação às características eletrocardiográficas analisadas

**Tabela 12.** Quantidade de pacientes analisados quanto as características eletrocardiográficas.

<b>Características eletrocardiográficas</b>	<b>n (%)</b>
<b>RS</b>	33 (35,9)
<b>FA</b>	15 (16,3)
<b>RS + BRE</b>	9 (9,8)
<b>RS + BRD</b>	8 (8,7)
<b>BRD</b>	4 (4,3)
<b>BRE</b>	4 (4,3)
<b>FA + BRE</b>	4 (4,3)
<b>RS + BDASE</b>	4 (4,3)
<b>FA + BRD</b>	3 (3,3)
<b>RS + BAV 1º GRAU</b>	3 (3,3)
<b>FLUTTER ATRIAL</b>	2 (2,2)
<b>FLUTTER ATRIAL + BRD</b>	1 (1,1)
<b>RS + BAV 1º GRAU + BDASE</b>	1 (1,1)
<b>BAV 1º GRAU</b>	1 (1,1)
<b>Total</b>	92 (100%)

n = quantidade de pacientes; RS = ritmo sinusal; FA = fibrilação atrial; BRE = bloqueio de ramo esquerdo; BRD = bloqueio de ramo direito; BDASE = bloqueio divisional esquerdo; BAV = bloqueio átrio-ventricular

#### 4.5 Radiografia de tórax

No momento de entrada no protocolo (pré), com três meses e com um ano de seguimento os pacientes foram submetidos a uma radiografia de tórax para avaliação do índice cardiotorácico (ICT). Os resultados estão descritos na Tabela 13.

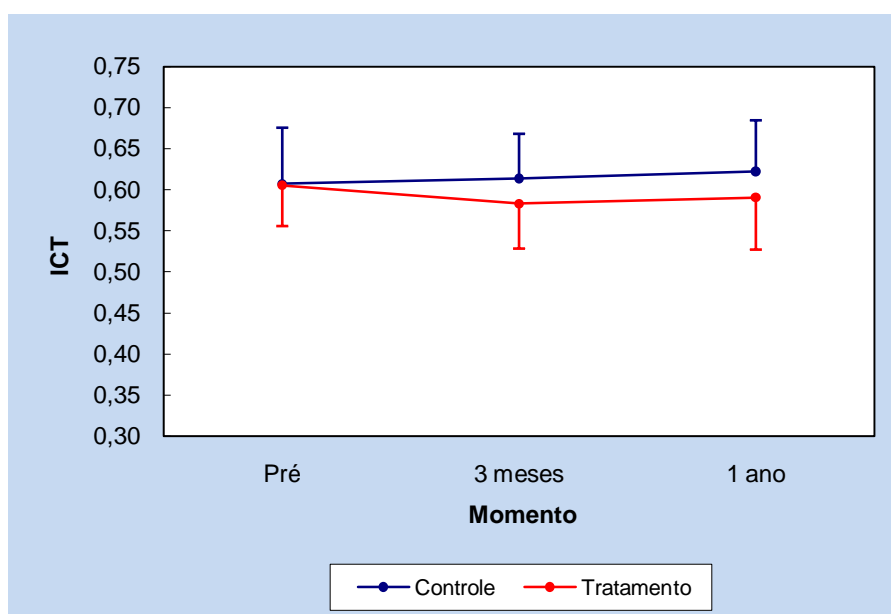
**Tabela 13.** Resultados do índice cardiotorácico encontrados durante o período de seguimento dos pacientes no presente estudo.

Momento	Índice cardiotorácico	
	Controle	Tratamento
	Média ± DP	Média ± DP
Pré	0,61 ± 0,07	0,61 ± 0,05
3 meses	0,61 ± 0,05	0,58 ± 0,06
1 ano	0,62 ± 0,06	0,59 ± 0,06

DP= desvio padrão

Em análise de variância com medidas repetidas observou-se que os grupos não apresentam diferença de ICT ao longo das avaliações realizadas ( $p=0,118$ ), bem como, não apresentaram diferenças significativas nas médias dos momentos pré, 3 meses e 1 ano ( $p=0,148$ ). Não foi observada alteração no valor do ICT ao longo dos momentos para nenhum dos grupos estudados ( $p=0,297$ ).

A Figura 14 mostra graficamente o comportamento do ICT durante o período de investigação.



**Figura 14.** Evolução do ICT durante o período de acompanhamento dos grupos estudados (pré, 3 meses e 1 ano).

#### 4.6 Questionário Minnesota

Todos os pacientes foram solicitados a responder ao questionário de qualidade de vida Minnesota (QDV) (Apêndice 3) no momento de entrada no estudo, com três meses e um ano de seguimento. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 14.

**Tabela 14.** Resultados obtidos na avaliação do questionário de Minnesota de qualidade de vida.

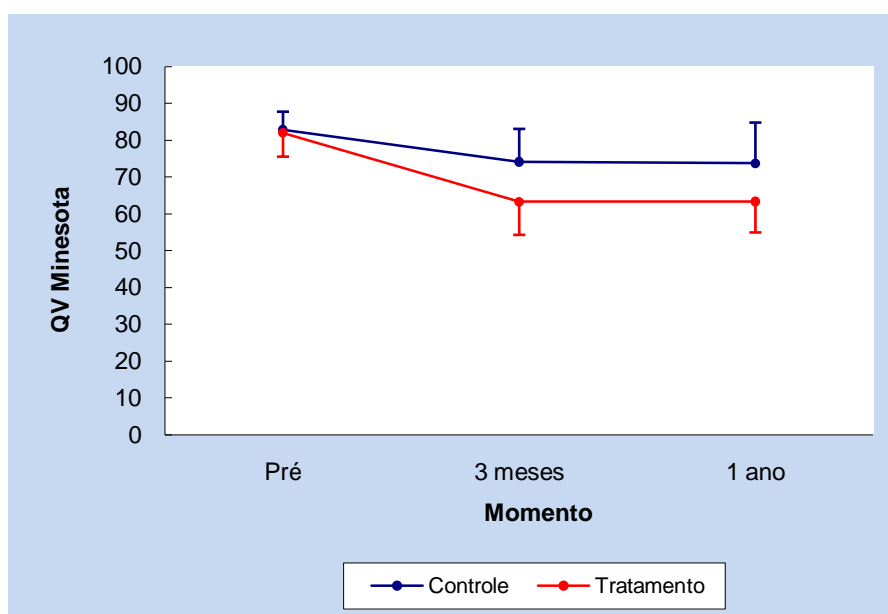
Momento	Questionário Minnesota (pontuação)	
	Controle	Tratamento
	Média ± DP	Média ± DP
<b>Pré</b>	82,81 ± 4,85	82,03 ± 6,58
<b>3 meses</b>	74,10 ± 8,89	63,28 ± 9,07
<b>1 ano</b>	73,71 ± 11,00	63,38 ± 8,52

DP = desvio padrão

Na análise de variância com medidas repetidas observou-se que os grupos apresentaram diferença de comportamento ao longo das avaliações realizadas ( $p < 0,001$ ). O grupo controle apresentou alteração significativa ao longo dos momentos ( $p < 0,001$ ). O momento entrada diferiu significativamente dos outros dois momentos ( $p < 0,001$ ). O momento três meses não diferiu do momento de um ano ( $p = 0,672$ ). O grupo tratamento apresentou alteração significativa ao longo dos momentos ( $p < 0,001$ ). O momento entrada diferiu significativamente dos outros dois momentos ( $p < 0,001$ ). O momento três meses não diferiu do momento um ano ( $p = 0,922$ ).

De acordo com os valores das médias observou-se que o decréscimo ocorrido no grupo tratamento, indicou melhora na qualidade de vida, e foi maior do que o do grupo controle ( $p < 0,001$ ).

A evolução dos grupos para a pontuação obtida na aplicação do Questionário Minnesota está na Figura 15.



**Figura 15.** Evolução da qualidade de vida medida observada por meio do questionário Minnesota durante o acompanhamento dos grupos estudados (pré, 3 meses e 1 ano).

#### 4.7 Frequência cardíaca e pressão arterial

Durante o estudo de Fast Carvedilol os pacientes foram analisados em relação à frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), nos momentos de entrada (pré) e com um ano de seguimento.

Os resultados são apresentados na Tabela 15.

**Tabela 15.** Valores de frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica ao longo do período de investigação no estudo Fast Carvedilol.

Variável	Momento	Controle (n=20)			Tratamento (n = 29)		
		Média ± DP	Mín	Máx	Média ± DP	Mín	Máx
FC (bmp)	Pré	83,45 ± 12,36	66	112	86,03 ± 16,77	61	123
	1 ano	84,15 ± 10,53	65	100	69,24 ± 10,59	55	96
PAS (mmHg)	Pré	105,50 ± 24,17	80	180	98,62 ± 15,97	70	130
	1 ano	97,70 ± 12,44	80	120	91,07 ± 9,46	70	110
PAD (mmHg)	Pré	67,00 ± 15,93	40	100	66,90 ± 11,37	50	90
	1 ano	72,75 ± 11,80	55	90	65,72 ± 8,39	49	85

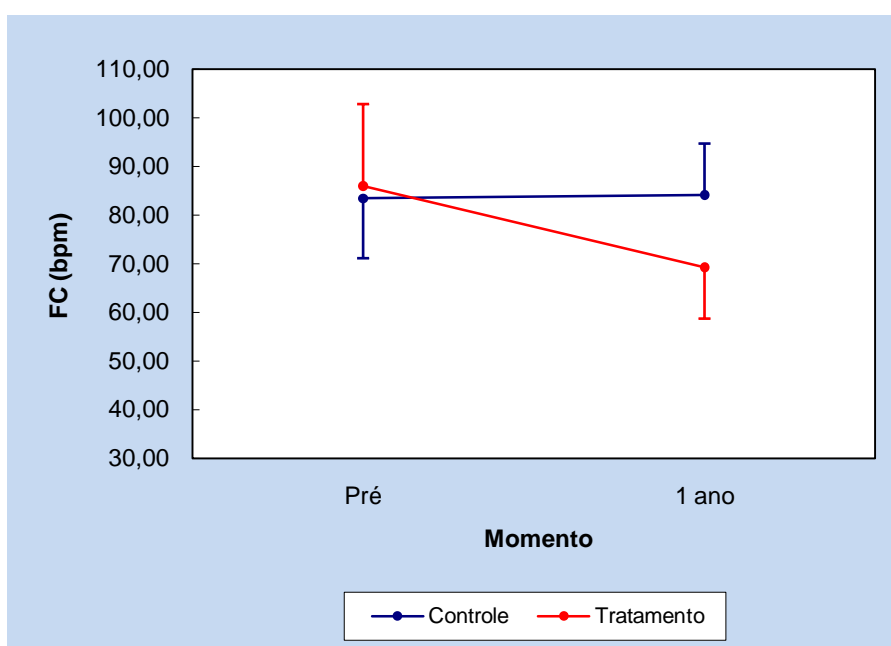
n= quantidade de indivíduos; Dp = desvio padrão; FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica

#### 4.6.1 Frequência cardíaca

Na análise de variância com medidas repetidas foi observado que os grupos apresentaram diferença de frequência cardíaca ao longo das avaliações realizadas ( $p < 0,001$ ). O grupo controle não apresentou alteração significativa ao longo dos momentos ( $p = 0,650$ ), entretanto o grupo tratamento desenvolveu decréscimo significativo da FC ao longo dos momentos ( $p < 0,001$ ).

A Figura 16 apresenta a evolução gráfica dessas alterações.



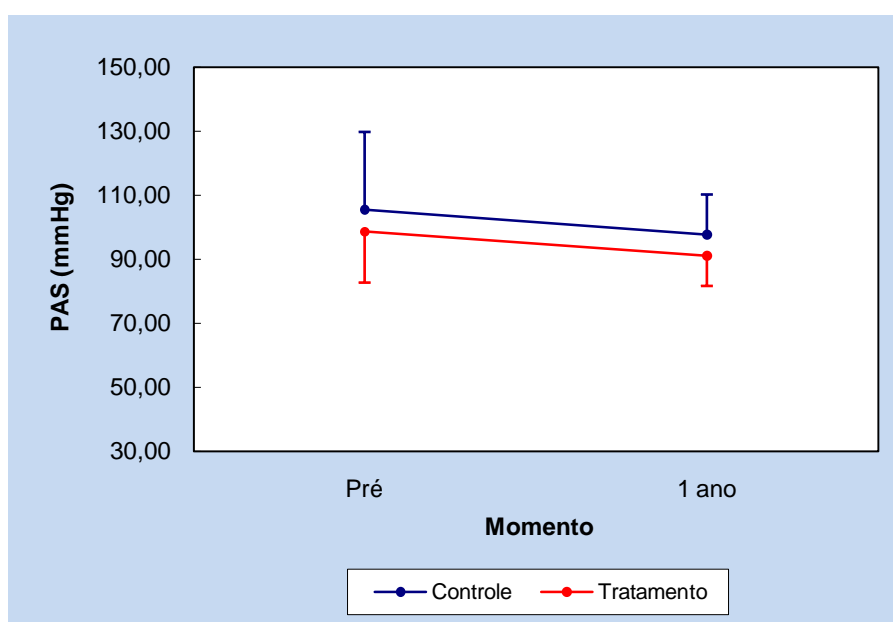


**Figura 16.** Evolução da frequência cardíaca durante o período de análise.

#### 4.7.2 Pressão arterial

##### 4.7.2.1 Sistólica

Na análise de variância com medidas repetidas foi observado que os grupos não apresentaram diferença de pressão arterial sistólica ao longo das avaliações realizadas ( $p=0,956$ ), bem como não se identificou diferença significativa nas médias dos momentos entrada e 1 ano ( $p=0,100$ ). Os dois grupos apresentaram decréscimo significativo da PAS ao longo dos momentos de investigação ( $p<0,001$ ) conforme apresentado na Figura 17.

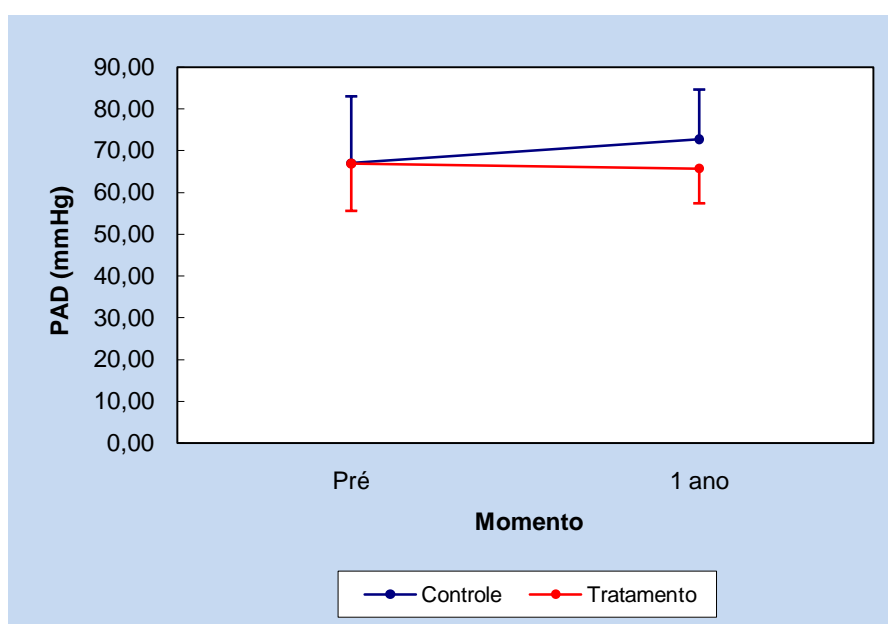


**Figura 17.** Pressão arterial sistólica durante o período de avaliação.

#### 4.7.2.2 Diastólica

Na análise de variância com medidas repetidas foi observado que os grupos não apresentaram diferença de pressão arterial diastólica ao longo das avaliações realizadas ( $p=0,106$ ) e nenhuma diferença significativa foi observada nas médias dos momentos entrada e 1 ano ( $p=0,194$ ). Não houve alteração significativa da PAD ao longo dos momentos para os dois grupos estudados ( $p=0,281$ ).

Na Figura 18 pode-se ver a variação da pressão arterial sistólica ao longo do período de estudo.



**Figura 18.** Variação da pressão arterial diastólica durante o período de avaliação.

#### 4.8 Teste de caminhada

Os indivíduos foram submetidos ao teste de caminhada de seis minutos (TC6) e no momento de admissão percorreram em média  $175,15 \pm 37,03$ m (mediana de 159,00m, mínimo de 130,00m e máximo de 264,00m).

A análise em relação à tolerância ao exercício dos grupos em separado foi realizada nos momentos entrada, três meses e um ano e apresentaram as características apresentadas na Tabela 16.

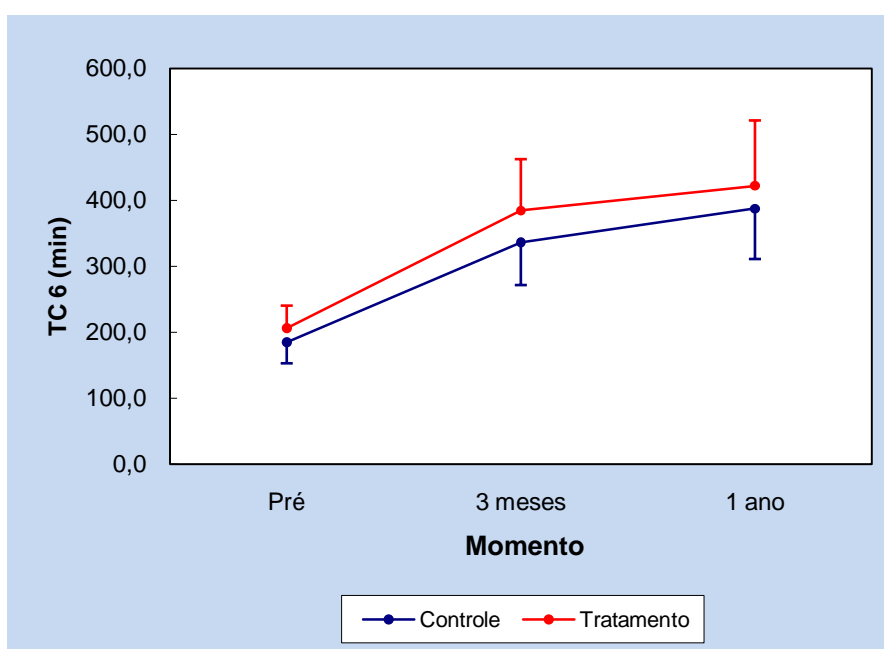
**Tabela 16.** Distâncias percorridas durante o teste de caminhada de 6 minutos pelos dois grupos nos três momentos avaliados durante o seguimento do estudo.

GRUPO	Momento	Média ± DP (m)	Mínimo (m)	Máximo (m)
<b>Controle</b>				
	Pré	185,09 ± 32,32	144,00	253,00
	3 meses	336,55 ± 65,23	198,00	455,00
	01 ano	387,41 ± 76,66	222,00	536,00
<b>Tratamento</b>				
	Pré	206,62 ± 33,54	153,00	264,00
	3 meses	384,55 ± 77,54	242,00	500,00
	01 ano	422,17 ± 98,57	263,00	570,00

N = quantidade de pacientes; m = metro

Os grupos mostraram diferença significativa nas médias dos momentos entrada no estudo, três meses e um ano ( $p=0,034$ ), e o grupo controle apresentou tolerância a caminhada significativamente menor que o grupo tratamento em todos os momentos.

Houve alteração da caminhada de 6min ao longo dos três tempos de avaliação para os dois grupos estudados ( $p=0,002$ ). O momento pré diferiu significativamente dos momentos três meses ( $p<0,001$ ) e 1 ano ( $p<0,001$ ). O momento referente a três meses diferiu daquele de um ano ( $p<0,001$ ). A apresentação gráfica das diferenças encontradas entre os grupos controle e tratamento são mostradas na Figura 19.



**Figura 19.** Distância da caminhada para um tempo de 6min para os dois grupos analisados em diferentes momentos (pré, 3 meses e 1 ano).

#### 4.9 Ecocardiograma

Todos os pacientes realizaram um exame ecocardiográfico no momento de entrada no estudo (pré), com três meses e um ano. A característica do comportamento das variáveis ecocardiográficas (DDFVE, DSFVE e FEVE) é mostrada na Tabela 17.

**Tabela 17.** Variáveis ecocardiográficas em três momentos para os grupos controle e tratamento.

Variável	Momento	Controle	Tratamento
		Média ± DP	Média ± DP
<b>DDFVE (mm)</b>	Pré	64,80 ± 6,81	65,38 ± 6,76
	3 meses	66,45 ± 7,44	62,41 ± 9,86
	1 ano	66,65 ± 9,06	62,83 ± 8,96
<b>DSFVE (mm)</b>	Pré	55,35 ± 9,73	56,97 ± 7,45
	3 meses	55,90 ± 9,87	50,90 ± 12,47
	1 ano	53,90 ± 9,98	51,55 ± 10,02
<b>FEVE (%)</b>	Pré	26,65 ± 9,86	27,62 ± 7,01
	3 meses	27,55 ± 9,51	33,59 ± 11,89
	1 ano	24,35 ± 7,47	28,90 ± 11,19

DDFVE= diâmetro diastólico final ventricular esquerda. DSFVE= diâmetro sistólico final ventricular esquerda. FEVE= fração de ejeção ventricular esquerda.

A análise das variáveis foi feita separadamente.

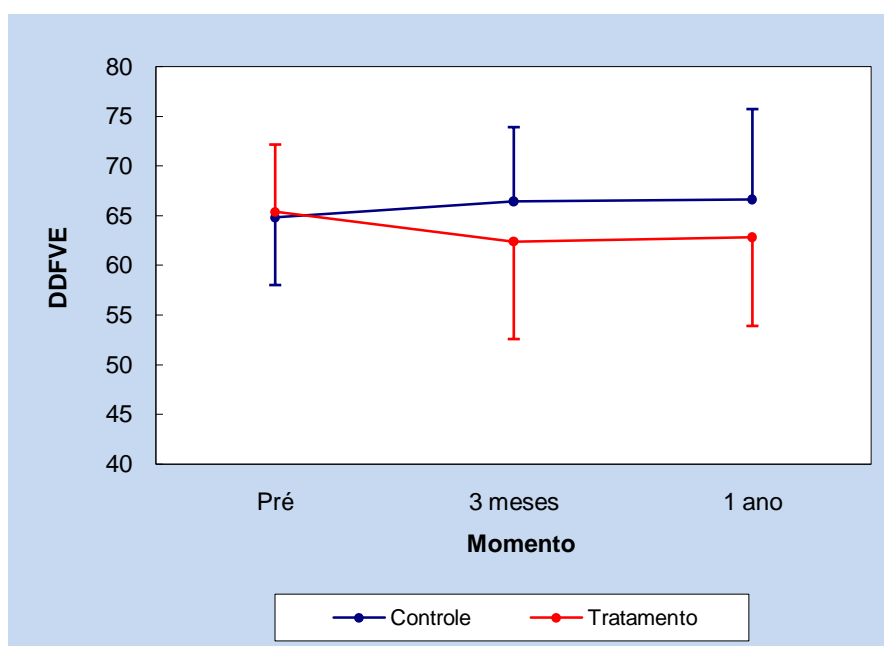
#### 4.9.1 Diâmetro diastólico final ventricular esquerdo

O diâmetro diastólico final ventricular esquerdo (DDFVE) foi avaliado por meio da análise de variância com medidas repetidas e pôde-se observar que os grupos apresentavam diferença ao longo das avaliações realizadas ( $p=0,028$ ).

O grupo controle não apresentou alteração significativa ( $p=0,250$ ) enquanto o grupo tratamento apresentou alteração significativa ( $p=0,036$ ).

O momento pré diferiu significativamente do momento três meses ( $p=0,026$ ), entretanto não diferiu do momento 1 ano ( $p=0,056$ ). O momento três meses não diferiu do momento um ano ( $p=0,703$ ).

A Figura 20 apresenta o gráfico da evolução da variável DDFVE.



**Figura 20.** Avaliação do DDFVE durante os três momentos estudados no Fast Carvedilol.

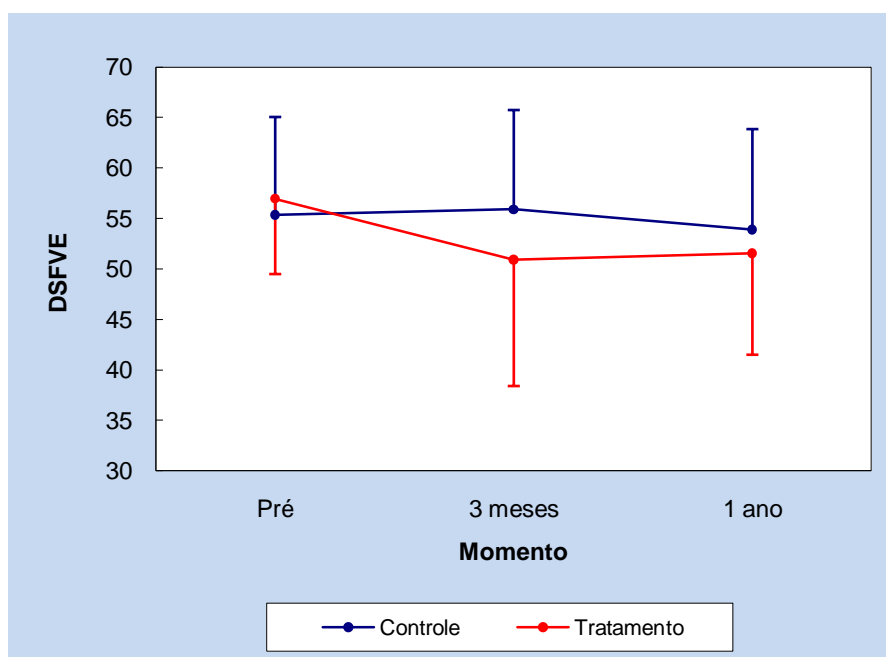
#### 4.9.2 Diâmetro sistólico final ventricular esquerdo

O diâmetro sistólico final ventricular esquerdo (DSFVE) foi avaliado por análise de variância com medidas repetidas. Foi observado que os grupos apresentaram diferenças para os diferentes tempos de medida ( $p=0,025$ ).

O grupo controle não mostrou alteração significativa ao longo das avaliações ( $p=0,337$ ) e o grupo tratamento apresentou alteração significativa

( $p < 0,001$ ). O momento pré diferiu expressivamente dos momentos três meses ( $p = 0,004$ ) e 1 ano ( $p < 0,001$ ), por outro lado o momento três meses não diferiu do momento 1 ano ( $p = 0,735$ ).

A Figura 21 apresenta a evolução gráfica do DSFVE.



**Figura 21.** Evolução do DSFVE durante o período de estudo (pré, 3 meses e 1 ano).

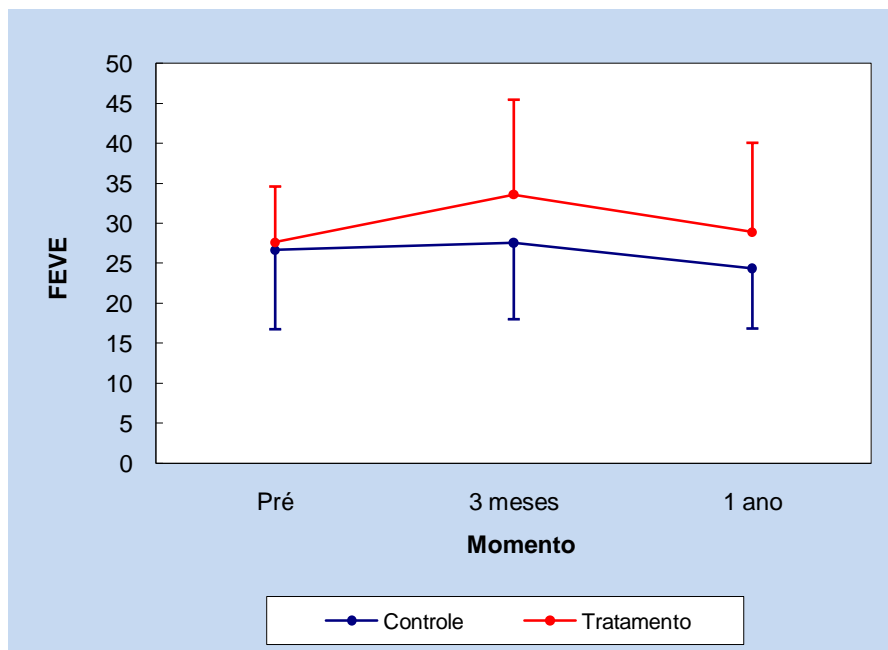
#### 4.9.3 Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi estudada por análise de variância com medidas repetidas. Observou-se que os grupos não diferiram ao longo das avaliações realizadas ( $p = 0,125$ ).



Os grupos não apresentaram diferenças significativas nas médias dos momentos pré, três meses e um ano ( $p=0,130$ ). Houve alteração da FEVE ao longo dos momentos para os dois grupos estudados ( $p=0,002$ ). O momento pré diferiu expressivamente do momento três meses ( $p=0,007$ ) mas não do momento 1 ano ( $p=0,675$ ). O momento três meses diferiu significativamente do momento um ano ( $p < 0,001$ ).

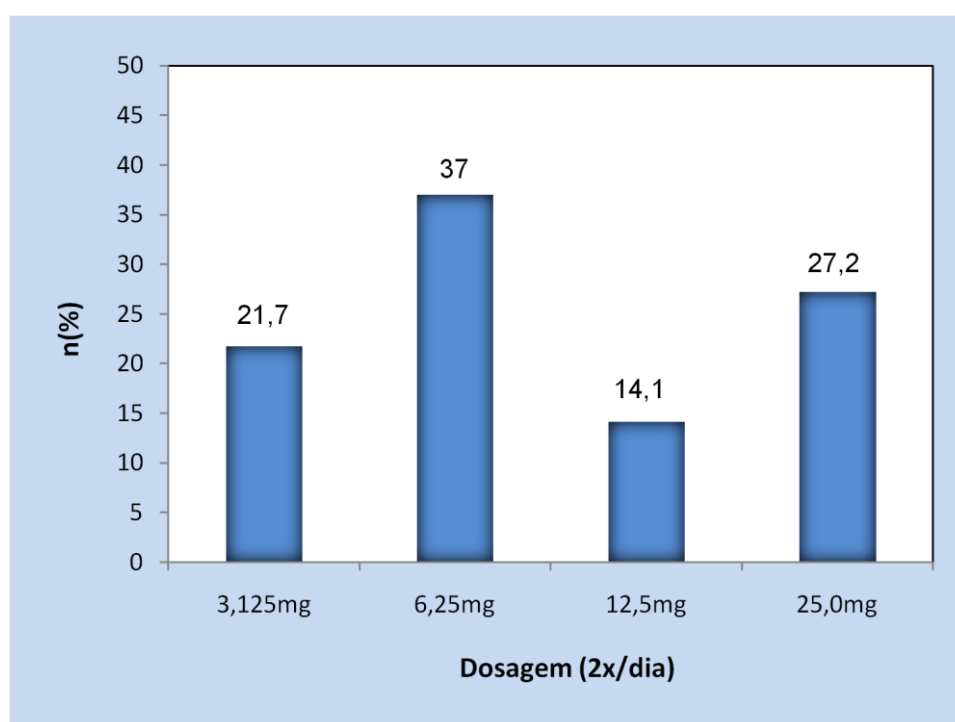
A Figura 22 apresenta a evolução gráfica da FEVE.



**Figura 22.** Evolução da FEVE durante o período de estudo.

#### 4.10 Administração de carvedilol

Foi administrado carvedilol, em doses diferentes, a todos os pacientes que fizeram parte desta casuística. A distribuição percentual das dosagens é mostrada na Figura 23.



**Figura 23.** Distribuição percentual dos 92 pacientes em relação à dose de medicação aplicada.

##### 4.10.1 Dosagens da medicação

A Tabela 18 apresenta as dosagens de carvedilol atingidas para os grupos controle e tratamento.

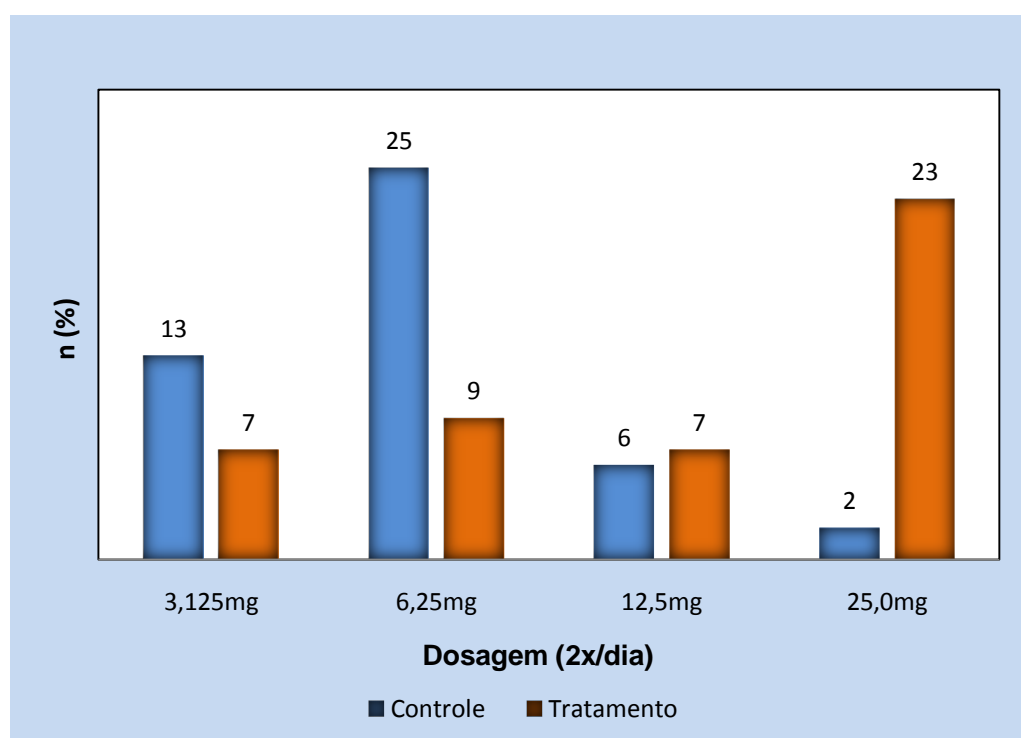
**Tabela 18.** Dosagens do carvedilol alcançadas para os grupos controle e tratamento ao final do primeiro ano.

Dose de carvedilol ministrada duas vezes ao dia (mg)	Grupo		p*
	Controle (N=46)	Tratamento (N=46)	
3,125	13 (28,3%)	7 (15,2%)	
6,25	25 (54,4%)	9 (19,6%)	<b>&lt; 0,001</b>
12,5	6 (13,0%)	7 (15,2%)	
25	2 (4,4%)	23 (50,0%)	

N = quantidade de pacientes; \* nível descritivo de probabilidade do teste Qui-quadrado

Os grupos apresentaram diferença significativa em relação à dosagem do carvedilol utilizada ( $p < 0,001$ ). O grupo tratamento recebeu as maiores dosagens.

A Figura 24 mostra a distribuição gráfica das dosagens nos dois grupos.



**Figura 24.** Distribuição da dosagem de carvedilol nos grupos avaliados (n = quantidade de pacientes).

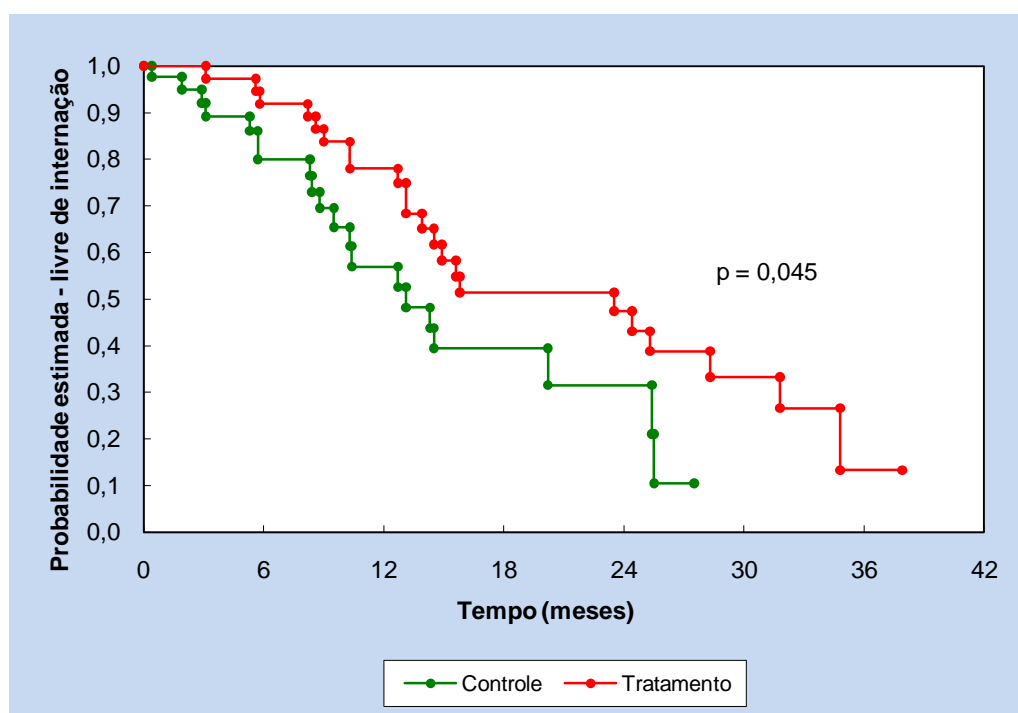
#### 4.11 Internação

O parâmetro internação foi utilizado como balizador para comparação dos grupos.

Observou-se que dos 92 pacientes avaliados 42 (45,7%) necessitaram de re-internação após a alta. Vinte pacientes (43,5%) eram do grupo controle e 22 (47,8%) do grupo tratamento. Os grupos não apresentaram diferença em relação à porcentagem de internações (teste Qui-quadrado,  $p=0,675$ ).

A curva referente à livre de internação de Kaplan-Meier mostrou diferença significativa entre os grupos em relação ao tempo, até a primeira internação (teste Log-rank:  $p=0,045$ ). O grupo tratamento apresentou probabilidade livre de internação significativamente maior que a do grupo controle no período avaliado.

A Figura 25 mostra a representação gráfica dessa distribuição.



**Figura 25.** Probabilidade estimada - livre de internação, entre os grupos estudados no Fast Carvedilol.

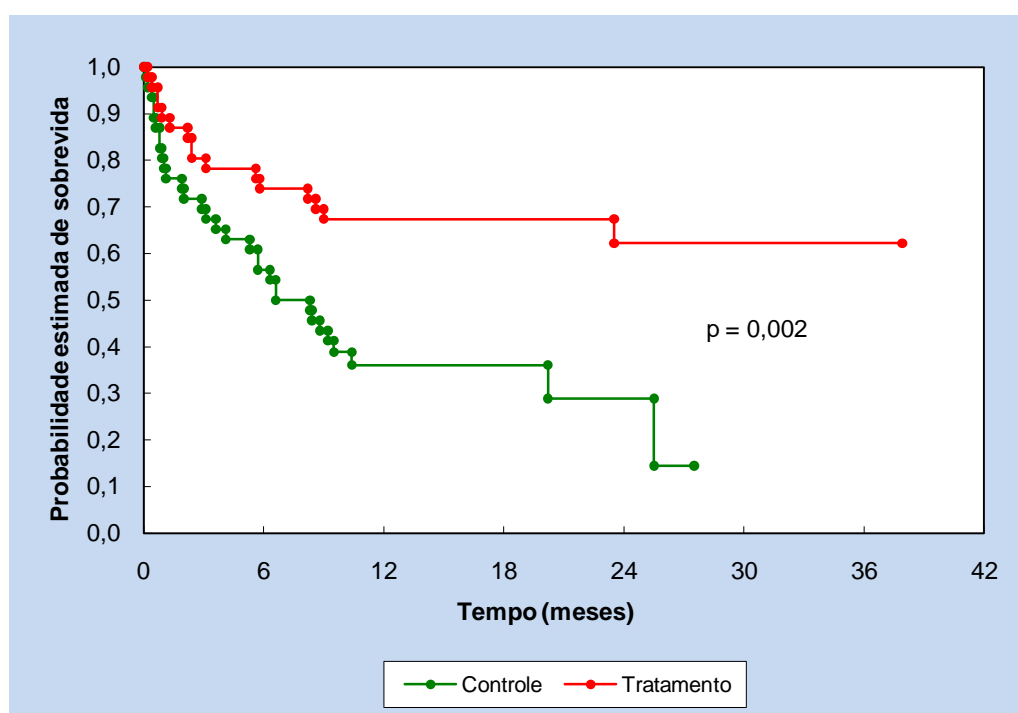
#### 4.12 Tempo de sobrevida

Em relação ao estudo de sobrevida do grupo total de pacientes da presente casuística ocorreram 47 óbitos (51,1%). Trinta e um pacientes (67,4%) eram do grupo controle e 16 (34,8%) do grupo tratamento. A porcentagem de óbitos foi significativamente maior no grupo controle quando comparado ao grupo tratamento (teste Qui-quadrado,  $p=0,002$ ).

O tempo de seguimento deste pacientes variou de 3 dias a 38 meses (média de  $11,55\pm 9,70$  meses e mediana de 9,38 meses).

Na curva de sobrevida de Kaplan-Meyer observa-se diferença significativa entre os grupos em relação à sobrevida (teste Log-rank:  $p=0,003$ ). O grupo tratamento apresentou sobrevida significativamente maior que a do grupo controle no período avaliado.

A Figura 26 mostra o comportamento gráfico desta curva.



**Figura 26.** Curva de Kaplan-Meier da estimativa de sobrevida dos grupos de pacientes do estudo Fast Carvedilol.

Por meio do modelo de Cox constatou-se que a razão de risco de morte é igual a 0,28 com intervalo de confiança (IC) a 95% igual a 0,213 a 0,719. Mostrando que o grupo tratamento apresentou um risco menor de morrer que o grupo controle.

Para verificar se a diferença entre os grupos em relação à sobrevida não é influenciada pela diferença de idade, foi ajustado o modelo de Cox e observou-se que a mesma difere entre os grupos ( $p=0,011$ ; razão de risco = 0,43; IC a 95%: 0,23; 0,83) quando corrigida pela idade ( $p=0,345$ ).

### 4.13 Polimorfismos

A Tabela 19 mostra as frequências absolutas e relativas dos polimorfismos, nos grupos estudados. Os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas.

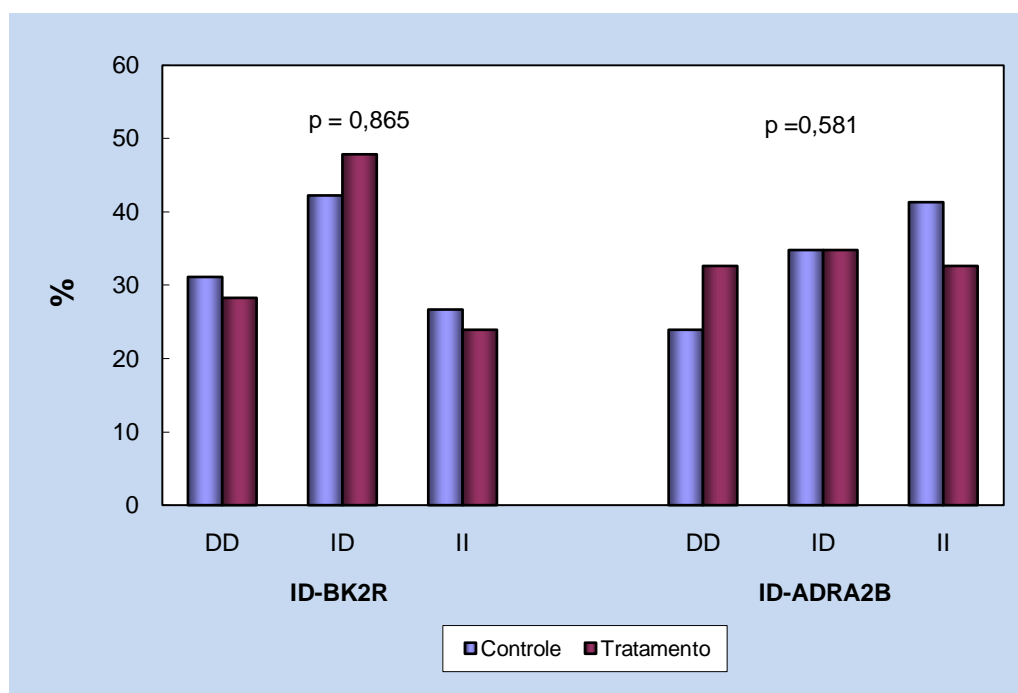
**Tabela 19.** Frequências absolutas e relativas dos polimorfismos, segundo os grupos estudados.

Polimorfismo	Genotipos	Grupo				p*
		Controle		Tratamento		
		FA	FR (%)	FA	FR (%)	
ID-BK2R	DD	14	31,1	13	28,3	0,865
	ID	19	42,2	22	47,8	
	II	12	26,7	11	23,9	
ID-ADRA2B	DD	11	23,9	15	32,6	0,581
	ID	16	34,8	16	34,8	
	II	19	41,3	15	32,6	

(\*) nível descritivo de probabilidade do teste Qui-quadrado; DD = deletado; ID = heterozigoto; II = inserido; FA = frequência absoluta; FR = frequência relativa

A Figura 27 mostra a distribuição gráfica dos polimorfismo para cada grupo estudado.





**Figura 27.** Porcentagens dos polimorfismos e relativos genotipos ID-BK2R e ID-ADRA2B, para cada grupo estudado (DD = deletado; ID = heterozigoto; II = inserido)

A Tabela 20 mostra as frequências absolutas e relativas dos polimorfismos, segundo os grupos de estudos e tratamento recebido.

**Tabela 20.** Frequências absolutas e relativas dos polimorfismos, segundo os grupos de estudos e tratamento recebido.

Polimorfismo	Categoria	Grupo				p*
		Controle		Tratamento		
		FA	FR	FA	FR	
	DD	14	31,1	13	28,3	
ID-BK2R	ID	18	10,0	23	50,0	0,598
	II	13	28,9	10	21,7	
	DD	11	23,9	14	30,4	
ID-ADRA2B	ID	16	34,8	17	37,0	0,650
	II	19	41,3	15	32,6	

(\*) nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado; DD = deletado; ID = heterozigoto; II = inserido; FA = frequência absoluta; FR = frequência relativa

Os grupos estudados, portanto, não diferem em relação aos polimorfismos estudados.

A Tabela 21 mostra as frequências absolutas e relativas dos polimorfismos, segundo os grupos estudados com o tratamento recebido.

**Tabela 21.** Frequências absolutas e relativas dos polimorfismos, segundo os grupos de estudos e o tratamento recebido.

Polimorfismo	Categoria	Grupo de estudos				p*
		Controle		Tratamento		
		FA	FR	FA	FR	
ID-BK2R	DD	32	71,1	36	78,3	0,433
	II	13	28,9	10	21,7	
ID-ADRA2B	DD	27	58,7	31	67,4	0,388
	II	19	41,3	15	32,6	

(\*) nível descritivo de probabilidade do teste Qui-quadrado; DD = deletado; II = inserido; FA = frequência absoluta; FR = frequência relativa

Os grupos de estudos, portanto, não diferem em relação aos polimorfismos estudados, quando se avaliou os genótipos homocigóticos.

A Tabela 22 mostra as frequências absolutas e relativas, segundo os grupos estudados e a incidência de óbitos e vivos.

**Tabela 22.** Frequências absolutas e relativas dos polimorfismos , segundo os grupos estudados e a incidência de morte.

Polimorfismo	Categoria	Grupo				p*
		Vivo		Óbito		
		FA	FR	FA	FR	
	DD	11	25,0	16	34,0	
<b>ID-BK2R</b>	ID	25	56,8	16	34,0	0,085
	II	8	18,2	15	32,0	
	DD	14	31,1	11	23,4	
<b>ID-ADRA2B</b>	ID	19	42,2	14	29,8	0,134
	II	12	26,7	22	46,8	

(\*) nível descritivo de probabilidade do teste Qui-quadrado; DD = deletado; ID = heterozigoto; II = inserido; FA = frequência absoluta; FR = frequência relativa

Os grupos estudados, portanto, não diferem em relação aos polimorfismos estudados.

A Tabela 23 mostra as frequências absolutas e relativas, segundo os grupos estudados e a incidência de mortes, agrupando-se os genótipos DD e ID

**Tabela 23.** Frequências absolutas e relativas dos polimorfismos, segundo os grupos estudados e incidência de morte.

Polimorfismo	Categoria	Grupo de estudos				p*
		Vivo		Óbito		
		FA	FR	FA	FR	
<b>ID-BK2R</b>	DD - ID	36	81,8	32	68,1	0,132
	II	8	18,2	15	31,9	
<b>ID-ADRA2B</b>	DD - ID	33	73,3	25	53,2	<b>0,045</b>
	II	12	16,7	22	46,8	

(\*) nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado; DD = deletado; ID = heterozigoto; II = inserido; FA = frequência absoluta; FR = frequência relativa

Os grupos estudados, portanto, não diferem em relação ao polimorfismo BK2R e diferem em relação ao polimorfismo ADRA2B. O grupo de óbito apresenta porcentagem significativa maior de casos II do que o grupo vivo.

A Tabela 24 mostra as frequências absolutas e relativas dos polimorfismos, segundo os grupos estudados.

**Tabela 24.** Frequências absolutas e relativas dos polimorfismos, segundo os grupos estudados e o tratamento recebido.

Grupo	Polimorfismo	Categoria	Grupo				p*
			Vivo		Óbito		
			FA	FR	FA	FR	
Controle	ID-BK2R	DD	5	35,7	9	29,0	0,075 <sup>(1)</sup>
		ID	8	57,1	10	32,3	
		II	1	7,2	12	38,7	
	ID-ADRA2B	DD	5	33,3	6	19,4	0,554 <sup>(2)</sup>
		ID	5	33,3	11	35,5	
		II	5	33,3	14	45,1	
Tratamento	ID-BK2R	DD	6	20,0	7	43,8	0,299 <sup>(1)</sup>
		ID	17	56,7	6	37,4	
		II	7	23,3	3	18,8	
	ID-ADRA2B	DD	9	30,0	5	31,3	0,106 <sup>(2)</sup>
		ID	14	46,7	3	18,7	
		II	7	23,3	8	50,0	

(1) nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher; (2) nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado; DD = deletado; ID = heterozigoto; II = inserido; FA = frequência absoluta; FR = frequência relativa

A Tabela 25 mostra as frequências absolutas e relativas dos polimorfismos, segundo os grupos estudados, analisando a incidência de mortes em relação ao tratamento recebido, considerando os genótipos DD e ID agrupados.

**Tabela 25.** Frequências absolutas e relativas dos polimorfismos e da incidência de mortes, segundo os grupos estudados.

Grupo	Polimorfismo	Categoria	Grupo				p*
			Vivo		Óbito		
			FA	FR	FA	FR	
Controle	ID-BK2R	DD-ID	13	92,9	19	61,3	0,038 <sup>(1)</sup>
		II	1	7,1	12	38,7	
	ID-ADRA2B	DD-ID	10	66,7	17	54,8	0,445 <sup>(2)</sup>
		II	5	33,3	14	45,2	
Tratamento	ID-BK2R	DD-ID	23	76,7	13	81,3	1,000 <sup>(1)</sup>
		II	7	23,3	3	18,7	
	ID-ADRA2B	DD-ID	23	76,7	8	50,0	0,100 <sup>(2)</sup>
		II	7	23,3	8	50,0	

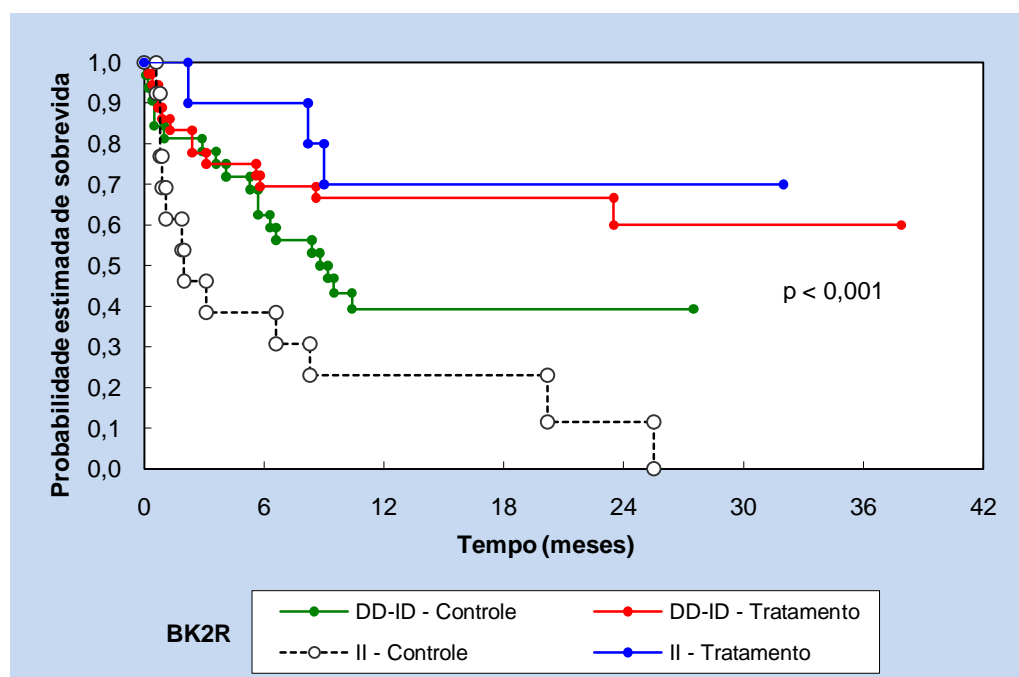
(1) nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher; (2) nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado; DD = deletado; ID = heterozigoto; II = inserido

Os grupos estudados, portanto, diferem em relação ao polimorfismo BK2R no grupo controle. O grupo de óbito apresenta porcentagem significativamente maior de casos II do que o grupo vivo.

#### 4.13.1 Curva de sobrevida de Kaplan-Meier segundo o grupo e o polimorfismo BK2R

Por meio da curva de Kaplan-Meier abaixo observamos que os grupos apresentam diferença sig. de sobrevida. O grupo Controle-II apresenta valores de sobrevida significativamente menores que os demais grupos, seguido do grupo DD-ID controle.

A Figura 28 mostra a curva de sobrevida de Kaplan-Meier de acordo com o grupo e o polimorfismo BK2R.



**Figura 28.** Curva de sobrevida de Kaplan-Meier segundo o grupo e o polimorfismo BK2R



Mediante o modelo de Cox foram calculadas as razões de risco. Observou-se que o grupo II-controle apresenta aproximadamente seis vezes chance maior de óbito do que o grupo II-tratamento e que os demais grupos não apresentam diferença significativa da sobrevida em relação a II-tratamento.

A Tabela 26 mostra a razão de risco para morte com base no polimorfismo BK2R e do tratamento recebido.

**Tabela 26.** Razão de risco considerando o polimorfismo BK2R e o tratamento recebido.

Grupo	Razão de Chances	Ind Conf a 95%		p
		LI	LS	
<b>II-tratamento</b>	1,00	-	-	-
<b>DD-ID-tratamento</b>	1,43	0,41	5,01	0,579
<b>II-controle</b>	5,80	1,63	20,69	<b>0,007</b>
<b>DD-ID-controle</b>	2,78	0,82	9,43	0,102

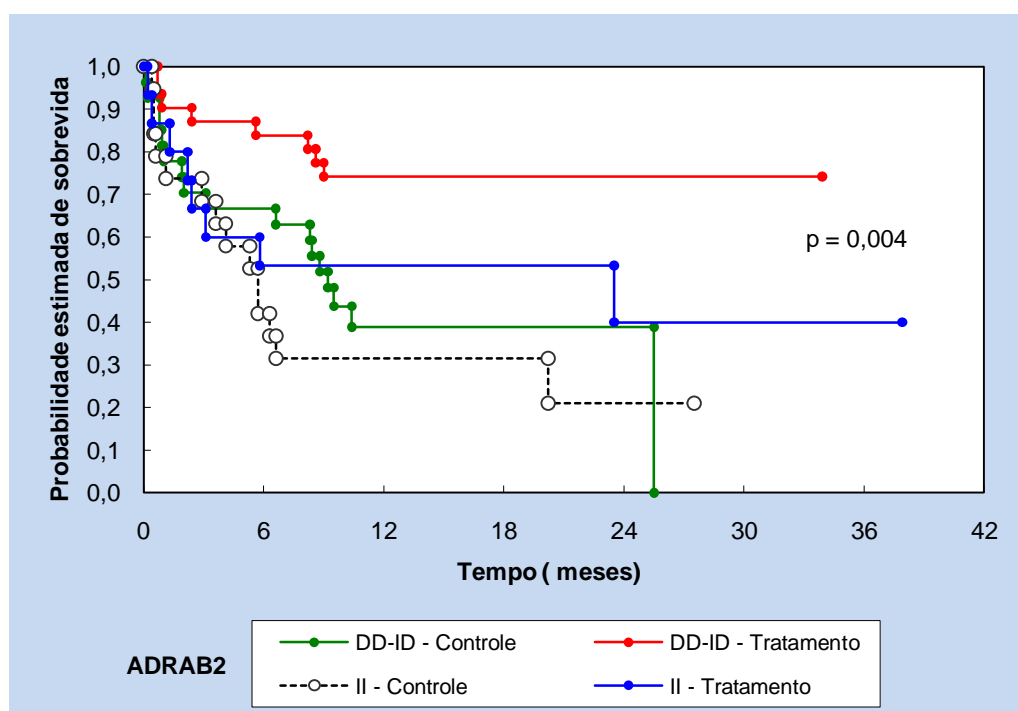
Ind Conf = índice de confiança; LI = limite inferior; LS = limite superior; p = nível de significância; DD = deletado; ID = heterozigoto; II = inserido

#### 4.13.2 Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer segundo o grupo e o polimorfismo ADRAB2

Por meio da curva de Kaplan-Meyer abaixo observamos que os grupos apresentam diferença sig. de sobrevida. O grupo Tratamento-DD-ID

apresenta valores de sobrevida sig. maiores que os demais grupos.

A Figura 29 mostra a curva de sobrevida de Kaplan-Meier de acordo com o grupo e o polimorfismo ADRAB2.



**Figura 29.** Curva de sobrevida de Kaplan-Meier segundo o grupo e o polimorfismo ADRAB2.

As razões de risco foram calculadas por meio do modelo de Cox. Observamos que o grupo II-Controle apresenta aproximadamente 4 vezes maior chance de óbito do que o grupo DD-ID-Tratamento e o grupo DD-ID-Controle 3 vezes. O grupo II-tratamento não apresenta diferença sig. do grupo DD-ID-tratamento.

A Tabela 27 mostra a razão de risco para morte com base no polimorfismo ADRAB2 e do tratamento recebido.

**Tabela 27.** Razão de risco considerando o polimorfismo ADRAB2 e o tratamento recebido.

Grupo	Razão de Chances	Ind Conf a 95%		p
		LI	LS	
<b>DD-ID-Tratamento</b>	1,00	-	-	-
<b>II-Tratamento</b>	2,58	0,97	6,90	0,058
<b>II-Controle</b>	4,40	1,83	10,55	<b>&lt; 0,001</b>
<b>DD-ID-Controle</b>	3,25	1,39	7,57	<b>0,006</b>

Ind Conf = índice de confiança; LI = limite inferior; LS = limite superior; p = nível de significância; DD = deletado; ID = heterozigoto; II = inserido

## 5 DISCUSSÃO

## 5 DISCUSSÃO

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica complexa que pode resultar de qualquer distúrbio estrutural ou funcional que prejudique a capacidade do ventrículo de encher ou ejetar sangue e se apresenta atualmente como um dos maiores e crescentes problemas de saúde no mundo. Nos Estados Unidos aproximadamente cinco milhões de pacientes são portadores de IC e cerca de 550.000 novos casos são diagnosticados a cada ano (AHA, 2005). Naquele país esta doença é a principal responsável por 12 a 15 milhões de atendimentos hospitalares e por 6,5 milhões de internamentos por ano (O'Connel, Bristow, 1994).

O Brasil é o maior país da América Latina, com população estimada pelo IBGE, em 2007, de 183.987.291 habitantes. Aproximadamente 50,8% de mulheres, que habitam a maioria áreas urbanas (81,2%), e que têm expectativa de vida ao nascer aumentada de 69 anos, em 2000, para 71,8 anos, em 2007 (Albanesi, 2005).

A maioria da população brasileira (80%) é atendida pelo Sistema Único de Saúde (SUS), do Ministério da Saúde. Ocorreram, no ano de 2007, 111.309.325 internações, destas 67.933.328 (60,07%) do sexo feminino, o que consumiu o montante de R\$ 7.607.591.178,43, e foram empregados 38,68% na região sudeste (4.373.947 internações), que além de ser a mais populosa, é a que tem maior número de habitantes cobertos por seguro saúde não-estatal. O restante da população é atendida por planos de saúde e cooperativas (Senni et al., 1999). Em 2007, as doenças cardiovasculares

representaram a terceira causa de internações no SUS, com 1.156.136 hospitalizações. A IC se apresentou como a causa mais frequente de internação por doença cardiovascular. Além disso, o Brasil tem o envelhecimento populacional mais rápido do mundo e as projeções indicam que, em 2025, o país terá a sexta maior população de idosos, aproximadamente 30 milhões de pessoas (15% da população total). Sabendo-se que esta doença é mais prevalente em pacientes acima de 60 anos com uma incidência de 10 por 1000 na população acima de 65 anos, aproximadamente 80% dos pacientes internados com IC têm mais do que 65 anos de idade (Masoudi et al., 2002), este fato deverá resultar na multiplicação dos casos de IC. Dados iniciais podem ser encontrados nas informações do DATASUS (MS, 2007) como pode-se observar na Tabela 28 que apresenta as internações pelo SUS e os óbitos hospitalares ocorridos por causa da IC, entre 2000 e 2007, além de seus percentuais em relação ao total das hospitalizações. É, sem dúvida, em nosso país a doença mais prevalente na faixa etária acima de 60 anos, de modo que mais de 2/3 das hospitalizações (69,8%) foram realizadas, e a etiologia principal é a cardiopatia isquêmica crônica associada à hipertensão arterial. Em determinadas regiões geográficas do país e em áreas de baixas condições sócio-econômicas, ainda existem formas de IC associadas à doença de Chagas, endomiocardiofibrose e a cardiopatia valvular reumática crônica, que são situações especiais de IC em nosso meio (Bocchi et al., 2009).

Os gastos decorrentes de hospitalizações por IC no SUS no período 2000-2007 apresentaram aumento de 11,3% e de 64,7% nos gastos unitários por internação.

**Tabela 28** - Número de internações e de óbitos por IC no SUS-Brasil entre 2000-2007 e seus respectivos percentuais em relação ao número total de pacientes hospitalizados.

ANO	INTERNAÇÕES		ÓBITOS	
	Número	Porcentual	Número	Porcentual
<b>2000</b>	398.489	3,30	26.368	6,62
<b>2001</b>	385.758	3,28	25.511	6,61
<b>2002</b>	372.604	3,18	25.984	6,97
<b>2003</b>	350.819	3,01	25.550	7,20
<b>2004</b>	339.770	2,95	25.639	7,05
<b>2005</b>	316.386	2,76	24.041	6,54
<b>2006</b>	298.380	2,64	23.775	6,38
<b>2007</b>	293.473	2,59	23.412	6,02

Em 2006, a IC e cardiopatias associadas à IC foram responsáveis por 6,3% dos óbitos no Estado de São Paulo, estado mais populoso do Brasil com 41.654.020 habitantes (Bocchi et al., 2008). Em 2007, a IC foi responsável por 2,6% das hospitalizações e por 6% dos óbitos registrados

pelo SUS-MS no Brasil, consumindo 3% do total de recursos utilizados para atender todas as internações realizadas pelo sistema.

Encontrar novas alternativas que venham a contribuir para o progresso no desenvolvimento de abordagens farmacológicas e não farmacológicas desta doença que tem cada vez mais se tornado comum, de elevado custo, incapacitante e potencialmente fatal, portanto, é uma medida imperativa. Este foi o motivo do desenvolvimento deste estudo de tese, ou seja, criar uma medida alternativa para a abordagem terapêutica desse grupo de pacientes.

A história da medicina sempre foi repleta de controvérsias e discussões acaloradas sobre a eficácia de determinadas drogas, podendo uma terapêutica ser altamente condenável em uma época para mostrar-se benéfica em outro momento futuro. O uso dos betabloqueadores na insuficiência cardíaca é um exemplo clássico desse paradoxo. Durante muitas décadas se acreditou que se um agonista beta-adrenérgico aumenta a contratilidade cardíaca dever-se-ia esperar um benefício de seu uso na IC, pelo aumento na força de contração do músculo cardíaco. Por outro lado, qualquer droga que inibisse os receptores beta-adrenérgicos deveria piorar a IC, e estes fármacos eram contra-indicados quando esta doença se encontrava clinicamente manifesta ou mesmo na presença de disfunção ventricular esquerda sistólica importante, ainda que assintomática. Essa contra-indicação baseava-se no pouco entendimento da fisiopatologia da doença e nas ações, inotrópica e cronotrópica, negativas destes fármacos, bem como em seus efeitos hemodinâmicos agudos adversos.



Este foi o pensamento até a década de 80, quando Jay Cohn et al. (1984) publicaram que pacientes com IC e altos níveis plasmáticos de norepinefrina apresentavam um quadro mais grave, e um pior prognóstico em comparação àqueles com níveis plasmáticos mais baixos deste hormônio. Surgiu então a hipótese de que o aumento da resposta adrenérgica era muito mais uma questão de má adaptação do que puramente uma ação adaptativa. Seguiu-se uma série de casos com evidências de que o uso crônico de betabloqueadores melhorava sintomas e que sua retirada era seguida de piora clínica. Esses trabalhos estimularam a continuidade das investigações nessa linha, embora ainda enfrentassem significativo ceticismo por parte das comunidades médica e científica. Nos dez anos que se seguiram (1985-1995) uma série de estudos menores encontrava resultados de consistentes melhoras com o uso dos betabloqueadores. Assim, esses estudos demonstravam uma melhora no trabalho miocárdico sem evidenciar aumento no consumo de oxigênio, representando, de fato, uma melhora da eficiência mecânica do miocárdio com o uso destes fármacos. Posteriormente seus efeitos tardios (12 a 18 meses) evidenciavam diminuição da massa e alteração do formato ventricular em direção à normalidade. Fundava-se assim o conceito de “remodelamento reverso”. Com base nesse conhecimento acumulado e em evidências biologicamente plausíveis, foram realizados ensaios clínicos importantes, multicêntricos, com o objetivo de testar, definitivamente, o efeito dos betabloqueadores na ICC. Entre eles o estudo US Carvedilol, publicado por Colucci et al. (1996), e os estudos da Austrália/Nova Zelândia (Doughty

et al., 1997), que avaliaram cerca de 1400 pacientes com IC e compararam uma droga com propriedades alfa-adrenérgica e de bloqueio beta-adrenérgico em adição ao tratamento convencional (diurético, digoxina, inibidor da enzima de conversão), e apresentaram como resultado um benefício significativo no uso deste fármaco em relação à mortalidade o que fez, em definitivo, mudar o pensamento anterior. Estes estudos foram seguidos por vários outros como o CIBIS-II (1999) e o MERIT-HF (1999) que em conjunto analisaram cerca de 6500 pacientes com IC e confirmaram que um betabloqueador em adição à terapia convencional reduz de forma significativa a morbimortalidade desta doença. Este fato foi de importância tal, que o estudo COPERNICUS (Packer et al., 2002) foi suspenso por uma recomendação do DSBM (Comitê de Monitorização de Dados e Segurança) por causa das evidências consistentes de efeitos favoráveis da medicação na sobrevivência com uma redução na mortalidade em mais de 35% nos pacientes classes III e IV da New York Heart Association (NYHA, 1996).

Atualmente, existem evidências clínico-epidemiológicas inequívocas de que os betabloqueadores promovem melhora significativa da função ventricular esquerda, da qualidade de vida, traduzida por melhor capacidade funcional e menos hospitalizações, bem como de significativa diminuição da mortalidade total em pacientes com IC. O benefício destes fármacos na mortalidade desses pacientes se deu tanto pela prevenção da morte súbita como pela diminuição das mortes por progressão de falência ventricular.

Múltiplos integrantes dos betabloqueadores foram testados, embora apenas quatro tenham hoje indicação formal para o uso na IC por disfunção

sistólica: o carvedilol, o metoprolol, nebivolol e o bisoprolol. Os vários estudos com betabloqueadores mostraram resultados semelhantes quanto à redução de mortalidade e melhora clínica e sugerem que a resposta aos medicamentos poderia ser semelhante. Existem, no entanto, dados que sugerem superioridade do carvedilol sobre o tartarato de metoprolol no estudo COMET (Poole-Wilson, 2003) não havendo outros estudos que documentassem diferenças entre os sais. Sabe-se também que, a exemplo dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), o benefício dos betabloqueadores é diretamente proporcional às doses utilizadas, embora mesmo doses baixas já ofereçam proteção significativa em relação ao placebo.

Na escolha do agente betabloqueador no tratamento desses pacientes deve-se ter em mente algumas diferenças entre as drogas. O carvedilol possui discreto efeito vasodilatador e, portanto é menos tolerado por pacientes hipotensos e preferível em normotensos ou hipertensos. O succinato de metoprolol e o bisoprolol permitem o uso em dose única diária. O succinato de metoprolol apresenta uma ação mais intensa na redução da frequência cardíaca.

Os dados mais recentes das diretrizes do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA, 2009) e do Heart Failure Society of America (HFSA, 2001) recomendam o uso de betabloqueador em todos os pacientes com IC crônica com redução da função sistólica, que não tenham contra-indicações para o uso do betabloqueador (HSFA, 1999). Estes dados estão em pleno acordo com a III Diretriz da Sociedade

Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da Insuficiência Cardíaca (SBS, 2009).

Em resumo, o uso dos betabloqueadores no tratamento da IC se tornou um exemplo de terapêutica medicamentosa que evoluiu, em poucas décadas, da contra-indicação para a indicação classe I com nível de recomendação A.

As diretrizes atualmente orientam que não há urgência em se atingir as doses preconizadas, pois a resposta benéfica não é imediata, por outro lado os efeitos deletérios o são. Assim, iniciando-se devagar, com incrementos das doses a cada 10-15 dias, reduzem-se os riscos de deterioração clínica que pode ocorrer nos primeiros dias do uso dos betabloqueadores.

Os usos de betabloqueadores, embora venham aumentando gradativamente nos últimos anos, ainda se observa um baixo índice de utilização dessas drogas para um grande número de pacientes com indicação (Ansari et al., 2003).

Explica-se esse processo, em parte, pelo tradicional e esperado atraso de cerca uma década até que terapias comprovadamente eficazes cheguem de fato à prática clínica. No caso específico dos betabloqueadores, algumas recomendações para o seu uso vão contra a abordagem da prática clínica tradicional, o que gera mais dificuldade para uma recomendação generalizada. Por exemplo: 1) tradicionalmente os tratamentos têm como objetivo a melhora imediata dos sintomas; o tratamento com betabloqueadores tem como objetivo obter benefícios em longo prazo, sem

alívio imediato dos sintomas; 2) tradicionalmente, usa-se uma nova terapia em pacientes mais doentes; com os betabloqueadores, recomenda-se cautela nos pacientes mais graves (classe IV com sobrecarga de volume); 3) tradicionalmente, não se adicionam drogas quando os sintomas melhoram; com os betabloqueadores, adiciona-se uma nova droga justamente quando os sintomas melhoram, como parte de um regime de múltiplas drogas para o tratamento da IC.

Consideradas essas barreiras, embora a dificuldade na generalização do uso dos betabloqueadores não surpreenda, acredita-se que o emprego de diretrizes assistenciais com as devidas atualizações e a busca de novas estratégias que venham a melhorar estes índices de prescrição seja o melhor caminho para traduzir o conhecimento científico para a prática clínica.

Uma dessas estratégias poderia ser uma nova forma de prescrever estes fármacos com início e aumento das doses mais rápido que o convencional em busca da dose máxima suportável ainda durante a internação.

Essa foi a base do desenvolvimento desta tese que teve como estímulo inicial alguns estudos que procuraram verificar se a proposta de iniciar betabloqueadores durante a internação seria benéfica e segura. Um dos estudos mais importantes realizados foi o IMPACT-HF (Gattis et al., 2004) Este foi um estudo prospectivo, aberto, randomizado que avaliou 363 pacientes hospitalizados para compensação da IC. Os pacientes foram randomizados para iniciar a ingestão de carvedilol no período de pré-alta

hospitalar ou iniciá-lo duas semanas após a alta. Ao final de 60 dias, 165 pacientes (91,2%), randomizados para iniciar carvedilol no período pré-alta hospitalar, estavam sendo tratados com beta-bloqueador, comparados com 130 pacientes (73,4%), randomizados para iniciar o betabloqueador no período pós-alta ( $p < 0,0001$ ). Os resultados apresentados mostraram que o uso dessas substâncias no período de pré-alta hospitalar, era seguro, reduziu o número de re-internações e aumentou o índice de prescrição dos betabloqueadores.

Na mesma linha de atuação foi realizado no InCor – HCFMUSP, estudo piloto de aumento rápido das doses de betabloqueadores durante a hospitalização (Oliveira et al., 2004), procurando avaliar o impacto destas drogas em pacientes hospitalizados e já compensados de IC. Trinta e um pacientes entre os 92 da presente casuística foram acompanhados, para verificar se seria possível betabloquear o paciente em tempo mais curto. Os pacientes receberam carvedilol na dose de 3,125mg/dia em duas tomadas e tiveram a dose dobrada a cada 2 dias, até a dose máxima de 50mg/dia, desde que não apresentassem pressão arterial sistólica  $< 90$ mmHg, redução da FC abaixo de 60bpm, sinais clínicos de intolerância como tonturas, síncope ou piora da IC. Pôde-se observar que 75% toleraram a dose de 25mg/dia, ou mais, e 50% toleraram a dose de 50mg/dia. Este trabalho demonstrou que esta forma de betabloquear os pacientes era bem tolerada e poderia ser realizada a intervalos menores do que o atualmente preconizado. Neste grupo específico, entretanto, não havia grupo controle, o que não permitiu verificar se a conduta era segura ou superior à conduta

usual de aumentar a dose do betabloqueador a cada 10 ou 15 dias.

No presente estudo (Fast Carvedilol), 92 pacientes com ICC grau IV da NYHA foram selecionados dentre os internados no Hospital Auxiliar de Cotoxó (anexo InCor-HCFMUSP), já devidamente compensados de seu quadro clínico de descompensação cardíaca, os quais foram divididos em dois grupos denominados grupo controle (GC = 46) e grupo tratamento (GT = 46) para uso de terapia betabloqueadora de forma usual *versus* o betabloqueio rápido. Procurou-se inicialmente verificar se esta nova maneira de tratar era segura, eficaz e se produziria deterioração da função cardíaca ou hemodinâmica nas diversas etiologias avaliadas. Além disso, foi realizada uma análise entre os grupos buscando encontrar diferenças em relação a: morbimortalidade, remodelamento ventricular, capacidade de exercício, qualidade de vida e variáveis laboratoriais.

A população estudada apresentava IC avançada caracterizada por importante comprometimento cardíaco e funcional. A idade média da população de pacientes era de  $62 \pm 14$  anos e 64,1% da amostra do gênero masculino. A etiologia mais frequente foi a miocardiopatia dilatada (idiopática) com 27,17%, seguida pela cardiopatia isquêmica com 26%, chagásica 22,82%, hipertensiva 14,13%, alcoólica 5,43%, secundária a valvopatia 3,26% e periparto 1,08%. A FC média era de  $83,95 \pm 16,91$  bpm, o sódio  $136,36 \pm 4,15$  mEq/L e hemoglobina  $12,58 \pm 2,38$  g/dL. Quanto às manifestações sistêmicas pode-se observar que os pacientes apresentavam pressão arterial sistólica (PAS) média de  $101,85 \pm 20,32$  mmHg e disfunção renal caracterizada por níveis elevados de uréia  $73,11 \pm 39,91$  mg/mL e

creatinina  $1,48 \pm 0,55$  mg/mL. Os pacientes apresentavam também importante elevação dos níveis de BNP  $1373,68 \pm 1177,23$  pg/mL e dos marcadores inflamatórios TNF- $\alpha$   $27,55 \pm 62,34$  pg/mL, IL6  $30,79 \pm 31,94$  pg/mL e norepinefrina (noradrenalina)  $849,86 \pm 486,86$  ng/mL. O ICT médio de 0,61, DDFVE médio de 66,15mm, o DSFVE  $57,04 \pm 9,96$  mm e a FEVE média de 27,24%, todos com pequeno desvio padrão. O conjunto de dados permitiu concluir que esta população apresentava comprometimento cardíaco intenso.

Ao fazer um paralelo com o estudo OPTIMIZE-HF (Fonarow et al., 2007) que também analisou pacientes hospitalizados com IC, pode-se perceber que no grupo estudado pelos autores a idade média era de  $73,2 \pm 14$  anos, ou seja, superior ao verificado no presente estudo. A etiologia mais frequente era a isquêmica com 46%, seguida pela hipertensiva em 23%, e estas etiologias eram mais frequentes do que as aqui verificadas, fato este, que mostra a peculiaridade de nosso país. No estudo de Fonarow et al. a FC com média de  $87 \pm 21,5$  bmp, creatinina com valores médios de  $1,8 \pm 1,6$  mg/mL e taxa de hemoglobina de  $12,1 \pm 2,0$  g/dL foram valores semelhantes aos identificados no presente estudo. Entretanto, o nível da PAS foi de  $143 \pm 32,9$  mmHg e FEVE média de  $39,0 \pm 17,6\%$  superiores aos verificados no grupo estudado por Fonarow et al. (2005) o que denota uma maior gravidade de pacientes envolvidos na presente casuística. Este fato é corroborado por dados oriundos do maior registro americano de IC, o ADHERE (Fonarow et al., 2005) no qual os pacientes apresentavam um FEVE média acima de 40%, tendo este registro



estratificado como maior risco e preditor de alta mortalidade os pacientes com uma uréia  $>64,4 \pm 53,2$ mg/mL e PAS  $<115$ mmHg, mortalidade esta que apresentava-se com valores duas vezes superiores àqueles verificados quando os níveis de PAS se encontravam com valores  $>115$ mmHg. Destes dados pode-se afirmar que no presente estudo Fast Carvedilol os pacientes apresentavam um grau de gravidade bem superior aos verificados na maioria dos estudos com IC descompensada.

O tipo de desenho definido para o estudo Fast Carvedilol reuniu num mesmo grupo, doenças cardíacas com diferentes patogenias e fisiopatologias. Todos os pacientes, porém, encontravam-se na fase avançada da doença, na via final comum que é a insuficiência cardíaca e, portanto com apresentação clínica e evolução semelhante. Na fase hospitalar do estudo foram seguidas recomendações clássicas para o tratamento da ICC como repouso, restrição hidrossalina e prescrição de medicações conforme a necessidade e a tolerância de cada paciente, como os digitálicos, diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA). No momento da alta todos os pacientes estavam usando um IECA ou um BRA, um diurético, espirolactona e outras drogas vasodilatadoras ajustadas para as doses de manutenção suportadas e 38,0% estavam tomando digoxina.

Quando se comparou os dois grupos pode-se observar que eles eram bastante homogêneos, não havendo diferenças quanto ao gênero e etiologia da cardiopatia. O mesmo se observou quanto à disfunção renal, níveis de BNP e dos marcadores inflamatórios. Os grupos diferiram, entretanto,

quanto a idade, e os pacientes do grupo controle eram mais idosos, com diferença de cerca 10 anos. Para fins de análise quanto à mortalidade os resultados foram corrigidos considerando esta diferença na idade. Os grupos diferiram também quanto à dose de carvedilol que os pacientes atingiram durante o seguimento (65,2% do GT contra 17,4% do GC, com dosagem do carvedilol  $\geq 25$ mg/dia,  $p < 0,001$ ).

Este estudo mostrou resultado importante - que apesar dos grupos serem bastante homogêneos evoluíram de maneira diferente. O tempo de história de IC foi semelhante entre os grupos com uma média de 25,1 meses até a entrada no protocolo.

Inicialmente os grupos foram comparados em relação aos exames hematológicos e bioquímicos: hematócrito, hemoglobina, uréia, creatinina, sódio e potássio. Verificou-se que não houve diferença nas médias nos momentos entrada, três meses e um ano entre os grupos.

Sabe-se que vários mediadores estão envolvidos no controle do sistema cardiovascular na IC. Alguns são hormônios circulatórios (efeito endócrino), alguns agem sobre a vizinhança de outros tipos de células (efeito parácrino), ou sobre as células de origem (efeito autócrino). Em resposta à redução do débito cardíaco, um volume arterial inadequado, que é característico da insuficiência cardíaca sistólica, uma série complexa de alterações neuro-hormonais se instala, entre elas, a liberação do peptídeo natriurético cerebral (BNP) como resposta à distensão ventricular, cujo valor será tanto maior, quanto mais grave o grau de disfunção ventricular (Abramson et al., 1999), assim como a noradrenalina e as citocinas

inflamatórias (TNF- $\alpha$ , interleucina-6) que também se apresentam elevadas neste grupo de pacientes. É importante lembrar que estes neuro-hormônios e as citocinas já têm o seu papel documentado na estratificação prognóstica da IC (Kapadia et al., 1998).

Esses marcadores, com apoio nesses dados, foram dosados nos pacientes da presente casuística e em sequência os dois grupos foram comparados com análise das variáveis seguintes: norepinefrina, TNF- $\alpha$ , IL-6 e BNP procurando identificar possíveis diferenças desses valores entre o GT e GC. Na análise aplicada observou-se que os grupos não apresentaram diferenças significativamente importantes entre ambos, se consideradas as médias no momento entrada, três meses e um ano destas variáveis estudadas. Entretanto verificou-se que houve alteração desses marcadores ao longo dos momentos para os dois grupos estudados com diminuição significativa desses valores ( $p < 0,001$ ). Este resultado pode ser que reflita que pacientes dos dois grupos tenham sido tratados de insuficiência cardíaca com as recomendações clássicas e a prescrição de medicações usuais no controle da IC e a diminuição dos níveis séricos desses marcadores possivelmente foi causada por compensação do quadro clínico com o uso de todo o esquema de tratamento da IC e não diretamente relacionada às dosagens utilizadas de betabloqueadores. A idade não parece ter influenciado na resposta a estas dosagens, uma vez que os valores foram semelhantes nos dois grupos.

Nos dados do exame físico, semelhantes na avaliação basal, ocorreram diferenças entre os dois grupos durante o tratamento. A FC foi

maior no GT do que no GC ao longo das avaliações realizadas ( $p < 0,001$ ). O GC não apresentou alteração significativa durante o período avaliado ( $p = 0,650$ ) ao contrário do GT que apresentou um decréscimo significativo nos momentos investigados ( $p < 0,001$ ). Esta diferença pode ter sido causada pelo maior nível de betabloqueio obtido no GT por doses maiores do carvedilol.

Estes dados estão alinhados com os do estudo SHIFT (Swedberg et al., 2010) que mostraram que pacientes com FC maior do que a média apresentavam maior risco de eventos cardiovasculares. Além disso, os resultados do presente estudo estão também em consonância com as conclusões de uma meta-análise com betabloqueadores em IC que sugere haver uma associação entre a redução da FC e a mortalidade (McAlister et al., 2009)

A PAS foi semelhante nos dois grupos estudados e não se verificou diferença entre os grupos ao longo dos momentos, entretanto os dois grupos apresentaram decréscimo significativo ao longo dos momentos investigados ( $p < 0,001$ ). É importante salientar que neste estudo a PAS era bastante reduzida em comparação aos estudos com betabloqueadores, provavelmente relacionada ao grau de comprometimento cardíaco dos pacientes da presente casuística. A PAS reduzida tem sido considerada pelos clínicos como uma dificuldade para otimização do tratamento. Pode-se observar que isto não impediu esta otimização.

No estudo COPERNICUS (Packer et al., 2002) que avaliou os efeitos do carvedilol em pacientes com IC avançada e incluiu pacientes com grande

variação da PAS, incluiu muitos com PA muito baixa (85-100mmHg) e demonstrou que também nestes pacientes o betabloqueador foi bem tolerado, e que foram estes os mais beneficiados apresentando uma maior diminuição de morte e hospitalização. Esta análise poderia ser relevante pelo fato dos efeitos vasodilatadores do carvedilol poderem promover um risco de hipotensão maior e isto não se verificou no estudo COPERNICUS. No estudo Fast Carvedilol os pacientes igualmente apresentavam níveis baixos de PAS, entretanto o aumento do carvedilol no GT não provocou maior queda da PAS em relação ao GC o que contribui para aumentar a segurança do uso deste fármaco nesse grupo de pacientes. Do mesmo modo a PAD não foi diferente ao longo das avaliações nos dois grupos estudados, entretanto diferente da PAS não houve alteração dos seus níveis nos momentos avaliados.

Os dois grupos estudados realizaram um eletrocardiograma nos momentos entrada e um ano, apenas para descrição das características do grupo. Os grupos não foram comparados. Embora fosse possível esperar uma maior incidência de bloqueio átrio-ventricular total (Abraham, 2000) no grupo chagásico e naqueles pacientes que apresentaram FC abaixo de 50bpm por causa uso do betabloqueador, nenhum caso ocorreu durante o período avaliado e também foi semelhante ao restante das etiologias estudadas.

Outra variável utilizada no presente estudo foi o ICT. Não se verificou diferença entre os grupos estudados no início do estudo e no período de seguimento ( $p=0,118$ ). Não houve alteração do ICT ao longo dos momentos

para nenhuma dos grupos estudados ( $p=0,297$ ). O ICT é reconhecido como um marcador de pior prognóstico, como demonstrado pelo estudo VHeFT I (Cohn et al., 1986). Os dados mostraram que com o tratamento, embora tenha-se identificado reversão da remodelação cardíaca ao ecocardiograma, que a magnitude desta reversão possa não ter tido magnitude suficiente para modificar o ICT. Mesmo tendo sido semelhante à evolução do ICT nos dois grupos, a mortalidade foi diferente, de tal forma que não se constatou uma relação entre o ICT e o prognóstico, resultado que foi diferente do descrito no estudo VHeFT, mas semelhante aos estudos que avaliaram pacientes em classe funcional avançada e maior disfunção ventricular na qual o ICT não se mostrou preditor de maior mortalidade (Adams et al., 1996).

O questionário de vida (QDV) de Minnesota é uma ferramenta importante de avaliação da qualidade de vida em pacientes com IC (Rector et al., 1992) com questões de como o paciente percebe os efeitos da doença e de seu tratamento na sua vida diária e é atualmente amplamente usado em todo o mundo. As perguntas enfocam sintomas como dispnéia e fadiga, assim como o estado psicológico e laborativo. Qualidade de vida é uma discrepância entre satisfação ou descontentamento com determinadas áreas da vida, de acordo com a percepção do próprio indivíduo, e essa percepção é considerada o melhor indicador de qualidade de vida (Ferrans, Powers, 1992). Existe o esforço da comunidade científica em quantificar o impacto da insuficiência cardíaca na vida dos pacientes. Apesar de haver a classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA, 1996) e do teste de

caminhada dos seis minutos (Guimarães et al., 2008) criou-se o *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (QM) como mais uma ferramenta no arsenal de exames para avaliar a IC. No presente estudo os dois grupos avaliados foram solicitados a responder ao QDV nos três momentos investigados e observou-se que os grupos diferiram em comportamento ao longo das avaliações realizadas ( $p < 0,001$ ). Na avaliação inicial os pacientes apresentavam um escore médio de 82 pontos nos dois grupos estudados. Durante o período de acompanhamento o GT apresentou melhora nos valores do escore medido, passando para a pontuação 63, enquanto no grupo controle esta redução foi menos expressiva passando para a pontuação 73. Houve então uma redução de 23% do QVD, indicando melhora da qualidade de vida, no grupo tratamento em relação ao controle ( $p < 0,001$ ). É muito provável que a dose mais elevada do betabloqueador alcançada no GT durante a internação tenha sido a responsável por essa melhora. Vale salientar que a literatura vigente mostra que escores altos do QM são indicativos de baixa qualidade de vida e estão associados com maior classe funcional da NYHA (Rector et al., 1987). Traçando um paralelo entre os resultados aqui obtidos e os dados disponíveis mundialmente (Rector, Cohn, 1992) podemos verificar que no presente estudo havia uma correlação direta entre o elevado escore do QM e a classe funcional da NYHA, pois os dois grupos avaliados apresentavam escores acima de 82 e todos se encontravam em classe funcional IV. Adicionalmente e igualmente ao nosso estudo, outros que avaliaram uso do carvedilol em pacientes com ICC e analisaram a melhora na QDV dos pacientes (Metra et al., 1994;

Australian-New Zealand HFRCG, 1995) mostraram uma melhora significativa ( $p < 0,001$ ) na qualidade de vida nos pacientes tratados com o betabloqueador. Nesta linha de pesquisa os estudos MOCHA (Bristow et al., 1996) e PRECISE (Packer et al., 1996) mostraram resultados com o uso do carvedilol e a melhora na QDV semelhantes ao encontrado neste estudo. A resposta com o betabloqueador parece não ser homogênea, havendo pacientes que não apresentam melhora nos índices de QDV (Cohn et al., 1997) com o tratamento com o carvedilol, podendo, no entanto este resultado estar relacionado à falta de poder estatístico do estudo em detectar estas mudanças.

Tradicionalmente, a classificação da NYHA (1994), vem sendo empregada na avaliação da capacidade funcional dos cardiopatas, entretanto, o seu valor é limitado, especialmente entre aqueles com comprometimento leve, por causa da subjetividade dos sintomas. A introdução do teste de esforço tornou a avaliação mais objetiva. Já vai de longe o tempo em que o teste de esforço e a atividade física eram contraindicados nos pacientes com insuficiência cardíaca (Pereira Barreto, Alfieri, 1986). Os testes de exercício em esteira ou cicloergômetro são um instrumento importante para a avaliação da insuficiência cardíaca, bem como de seus principais sintomas (fadiga e dispnéia) diante do esforço. O pico de consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) representa uma medida objetiva da gravidade dos sintomas e é altamente confiável e reproduzível como fator de valor prognóstico (Macini et al., 2000). Entretanto, têm-se questionado que nos pacientes com IC crônica, pela limitação de suas atividades físicas, a



medida do  $VO_2$  pode não representar a capacidade funcional diária de forma confiável. Outro aspecto que deve ser valorizado é que muitos pacientes não são capazes de realizar esses exames por apresentarem co-morbidades (por exemplo, artrites, vasculopatia periférica) ou intolerância ao equipamento (por exemplo, má adaptação à esteira ou ao cicloergômetro). Além disso, não estão disponíveis em todos os centros, equipamentos e especialistas necessários para o procedimento (Sharma, Anker, 2001).

O teste de caminhada em seis minutos (TC6) apresenta-se como uma ótima alternativa, pois pode ser realizado pela maioria dos pacientes com IC, não necessita de equipamentos especializados, é seguro, seu custo é mínimo e pode ser considerada uma representação fidedigna das atividades físicas da vida diária (Guyatt et al., 1985). Usualmente os pacientes com insuficiência cardíaca apresentam sintomas durante o esforço e a tolerância ao exercício é utilizada para avaliar sua capacidade funcional. Vários estudos demonstram que as medidas que avaliam o desempenho cardíaco em repouso não apresentam total correlação com a tolerância ao exercício ou mesmo com sua classe funcional (Francis et al., 1982). O teste mede a distância máxima que um paciente pode andar por conta própria em um corredor durante seis minutos preferivelmente com 30m a 50m de comprimento. Desde que é o paciente quem escolhe a velocidade em que anda, o teste se aproxima mais das atividades normais do que um teste de consumo máximo.

No presente estudo os dois grupos avaliados foram submetidos ao TC6. No momento basal os dois grupos apresentavam importante redução

da distância caminhada, sem diferença entre eles. Houve melhora na distancia caminhada ao longo dos momentos estudados para os dois grupos ( $p=0,002$ ). Os grupos apresentaram aumento significativo nas distâncias caminhadas em relação ao momento inicial ( $p<0,001$ ). Entretanto o comportamento foi diferente entre os grupos durante o período avaliado, e o aumento da distância percorrida no GT era significativamente maior do que aquela encontrada no GC ( $p<0,001$ ) em todos os momentos estudados, sugerindo que um betabloqueio mais efetivo como o alcançado no GT pode proporcionar uma melhora na capacidade funcional dos pacientes, dado este já visto em publicações anteriores (Wu et al., 2003).

Um grande número de estudos vem sendo realizados para avaliar o papel do TC6 na IC. Somente entre 1988 e 2004, 63 estudos randomizados e controlados foram produzidos pela comunidade científica. Destes 46 foram placebo controlados num total de 9861 pacientes investigados (Olsson et al., 2005). Três destes estudos (Krum et al. 1995; Wu et al., 2003; Refsgaard et al., 2000) utilizaram betabloqueadores e igualmente ao resultado aqui encontrado, mostraram melhora na distância caminhada no TC6. Os dados mostraram também que este teste pode ser de grande valor em pacientes com IC avançada e pode funcionar como um teste máximo de exercício (Wu et al., 2003). O estudo SOLVD (Gorkin et al., 1993) demonstrou que a mortalidade diminuía à medida que a distância caminhada aumentava (Beltner et al., 1993). O mesmo se observou quanto ao número de pacientes que necessitaram hospitalização. Durante o estudo, 40% dos pacientes que andaram <300m foram internados, contra 20% dos que andaram >450m.

Quando os resultados do presente estudo foram comparados com os publicados pode-se constatar que a maioria dos pacientes caminhou <450m o que indica um pior prognóstico no grupo aqui estudado. Outro fato verificado no estudo SOLVD foi a excelente correlação com testes de avaliação de qualidade de vida (Gorkin et al., 1993) dado este que foi também observado pacientes aqui estudados. Os resultados do FIRST (Califf et al., 1997) demonstrou forte habilidade prognóstica desse teste; vale salientar, que igualmente o grupo do presente estudo incluiu pacientes extremamente doentes (distância caminhada <200m).

Existem vários métodos de avaliação direta do comprometimento miocárdico e que podem ajudar na avaliação prognóstica em pacientes com IC avançada. Entre eles se incluem o ecocardiograma, técnicas utilizando-se a medicina nuclear como a ventriculografia radioisotópica e a cintilografia de perfusão miocárdica, cateterismo cardíaco e a ressonância nuclear magnética. Todos estes métodos possuem vantagens e limitações na avaliação miocárdica anátomo-funcional e prognóstica de pacientes com IC avançada.

A análise do comprometimento miocárdico por meio da ecocardiografia com Doppler é um dos mais utilizados, pois se tratar de um exame não invasivo, de baixo custo e de fácil execução. Com a utilização desta técnica é possível determinar parâmetros anatômicos e funcionais relacionados à disfunção miocárdica, como os diâmetros e volumes ventriculares, espessura e massa miocárdica, variação percentual dos diâmetros do VE, frações de ejeção ventriculares esquerdas, velocidades de

encurtamento circunferencial, análise da função diastólica a partir do estudo dos fluxos transvalvares ao Doppler, além de diversos índices obtidos quando se relacionam os parâmetros com a superfície corpórea do paciente. A experiência clínica associada aos dados da Medicina Baseada em Evidências, mostra que pacientes com menor fração de ejeção apresentam pior prognóstico, embora não seja incomum pacientes com comprometimento acentuado da função do VE apresentarem pequena repercussão clínica por longo período de evolução (Jessup, Bronzena, 2001).

Na presente amostra foi usada a ecocardiografia para avaliar a função ventricular esquerda, mediante medidas do DDFVE, DSFVE e FEVE. Todos os pacientes realizaram um exame ecocardiográfico nos momentos de entrada do protocolo, com três meses e com um ano. As médias encontradas para estas medidas foram bastante homogêneas em relação aos grupos controle e tratamento no momento de entrada do protocolo.

Na evolução dos dois grupos em relação ao DDFVE pode-se observar que estes apresentaram diferenças de comportamento ao longo das verificações realizadas ( $p=0,028$ ). O GC não apresentou alteração significativa ao longo das avaliações ( $p=0,250$ ), entretanto o GT mostrou uma significativa redução na medida desta variável no período observado ( $p=0,036$ ). Vale ressaltar, que neste grupo a comparação das medidas realizadas no momento de entrada e com três meses foram significativamente diferente ( $p=0,026$ ), embora não tenha apresentado diferença na avaliação de um ano.

Em relação a avaliação do DSFVE verificou-se que os grupos também apresentaram diferença de comportamento ao longo das avaliações realizadas ( $p=0,025$ ). O GC não apresentou modificações desse diâmetro no período avaliado ( $p=0,337$ ), porém o GT desenvolveu modificação significativa desta variável nos momentos três meses ( $p=0,004$ ) e um ano ( $p<0,001$ ), embora não tenha apresentado diferença significativa na comparação dos momentos três meses e um ano ( $p=0,735$ ).

No contexto da reversão da remodelação cardíaca a diferença de idade pode ter certa influência, uma vez que os pacientes do grupo tratamento eram mais jovens e poderiam responder mais intensamente ao tratamento do que o grupo mais idoso do grupo controle. Entretanto, os estudos com betabloqueadores têm mostrado que a idade não parece ser um fator importante na resposta ao medicamento ((Packer et al., 2002).

O remodelamento ventricular esquerdo (Mann, Bristow, 2005) exerce um importante papel na progressão da doença cardiovascular. Um entendimento no processo de remodelação do ventrículo esquerdo tem permitido um maior conhecimento da fisiopatologia da insuficiência cardíaca. A remodelação do ventrículo esquerdo ocorre em resposta a vários eventos fisiopatológicos, comumente após o infarto do miocárdio em resposta a perda de massa muscular, no cenário da miocardite ou cardiomiopatia idiopática como resposta a disfunção contrátil intrínseca do cardiomiócito ou perda aguda de miócitos, ou ainda, como resultado de uma pós-carga aumentada devido a uma hipertensão crônica (Sutton, Sharpe, 2000).

Estes eventos produzem uma modificação na forma e tamanho do

ventrículo esquerdo e cada alteração no ambiente miocelular pode provocar uma resposta adaptativa entre os elementos constituintes da parede ventricular esquerda. Neste sentido pode-se supor que uma abordagem terapêutica medicamentosa que diminua ou reverta o processo de remodelamento apresentaria efeitos favoráveis sobre a história natural da doença em curto e longo prazo. Já é de conhecimento de todos, que em pacientes com disfunção sistólica sintomática, que os betabloqueadores melhoraram a sobrevida, diminuíram as hospitalizações e aliviaram os sintomas (Wang et al., 2003). A melhora destes resultados está associada com a melhora do remodelamento do VE caracterizada pela diminuição dos volumes diastólico e sistólico final (Udelson, 2004), e este benefício tem sido encontrado quase que exclusivamente em pacientes sintomáticos na classe funcional II, III ou IV da NYHA (1996). Os betabloqueadores têm mostrado um forte impacto no processo de remodelação sendo as drogas desta classe muito efetivas na redução dos volumes ventriculares (RESOLVD, 2000). Estudos prévios (Packer et al., 1996; CIBIS II, 1999; MERIT-HF, 1999; Packer et al., 2002) mostraram que os betabloqueadores melhoram o remodelamento ventricular em pacientes sintomáticos com IC por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (DSVE). Um dos mais recentes, o estudo REVERT (Colucci et al., 2005) confirmou estes achados, porém com dados mais contundentes mostrando em seus resultados que o betabloqueador exerce efeitos anti-remodelamento em pacientes com IC por DSVE. Este estudo avaliou as variáveis ecocardiográficas dos pacientes nos momentos entrada, seis meses e um ano e estudou pacientes assintomáticos (CF I

NYHA). Estes dados diferiram do presente estudo pelo fato de termos estudado pacientes mais graves (CF IV da NYHA) e realizado o segundo ecocardiograma no terceiro mês de evolução. Entretanto, neste estudo também foram verificados significativos sinais de anti-remodelamento ventricular por ter-se observado importante redução nos diâmetros sistólico e diastólico do VE observada no GT no qual ocorreu reversão da remodelação cardíaca, não se verificando o mesmo resultado no GC. É interessante destacar que esta reversão ocorreu nos três primeiros meses sem grande variação após este período. Como os grupos eram semelhantes nas diferentes variáveis estudadas, diferindo quase que exclusivamente somente quanto à dose do betabloqueador administrada, pode-se concluir que a dosagem da medicação foi um dos principais balizadores desta reversão. É importante também ressaltar que a reversão da dilatação cardíaca parece ocorrer precocemente, e mais precoce do que a literatura vem propondo, uma vez que na avaliação com três meses de tratamento já tinha ocorrido. Este resultado difere dos artigos publicados que em geral analisam a remodelação após seis meses de tratamento.

Em seguida, foi analisada no presente estudo a terceira variável ecocardiográfica: a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Os resultados mostraram que os grupos não diferiram em comportamento ao longo das avaliações realizadas ( $p=0,125$ ) e não apresentaram diferenças significativas nas médias dos momentos entrada, três meses e um ano ( $p=0,130$ ). Houve alteração da FEVE ao longo dos momentos para os dois grupos estudados ( $p=0,002$ ). O momento entrada (pré) diferiu

significativamente do momento três meses ( $p=0,007$ ) mas não diferiu do momento um ano ( $p=0,675$ ). Quando os resultados deste estudo foram comparados com aqueles provenientes do estudo MOCHA (Bristow et al., 1996) verificou-se que foram diferentes em relação a FEVE observada. Neste estudo a maior dose do carvedilol apresentou uma relação direta com melhora da FEVE em pacientes com cardiomiopatia dilatada o que não foi constatado neste estudo, embora no estudo MOCHA tenha se estudado pacientes em classes funcionais de II-IV e o grupo aqui estudado era composto apenas por pacientes CF IV da NYHA, além do fato deste estudo ter comparado carvedilol com placebo e no presente estudo os dois grupos estavam usando carvedilol. Vale ressaltar que, embora não tenha havido diferença significativa, o grupo tratamento teve tendência de melhora da fração de ejeção, fato não observado no grupo controle. É possível que uma casuística maior, mostrasse que associado a redução da dilatação ventricular ocorresse melhora da fração de ejeção.

Dados combinados de quatro estudos multicêntricos, US carvedilol (Packer et al., 1996), PRECISE (Colucci et al., 1996) e MOCHA (Bristow et al., 1996), abrangendo 1.094 pacientes com insuficiência cardíaca crônica, mostraram que o tratamento com carvedilol associou-se à redução de 27% no risco de hospitalização por causas cardiovasculares ( $p = 0,036$ ) e de 38% no risco combinado de hospitalização ou morte ( $p < 0,001$ ).

No presente estudo o parâmetro internação foi utilizado como balizador para comparação dos grupos. Inicialmente considerou-se como reinternação uma nova internação após o paciente ter sido alocado para



entrar no programa. Dos 92 pacientes aqui avaliados, 42(45,7%) necessitaram de alguma reinternação após a alta. Destes, 20 pacientes (43,5%) eram do grupo controle e 22 (47,8%) do grupo tratamento. Os grupos não apresentaram diferença em relação à porcentagem de internações (teste Qui-quadrado,  $p=0,675$ ). É importante, no entanto considerar que a mortalidade no grupo controle foi maior e que, portanto menos pacientes foram seguidos durante o acompanhamento. Entretanto a curva referente à livre de internações de Kaplan-Meier mostrou uma diferença significativamente importante entre os grupos em relação ao tempo até a primeira internação, tendo o GT apresentado probabilidade livre de internação significativamente maior que a do grupo controle no período avaliado ( $p=0,045$ ). Traçando um paralelo ao estudo COPERNICUS (Packer et al., 2002), observar que neste estudo o grupo carvedilol requereu internação em 32,2% dos pacientes, valor inferior ao por encontrado no presente estudo (45,7%), entretanto no estudo COPERNICUS os pacientes incluídos eram ambulatoriais o que denota uma menor gravidade em relação aos pacientes por nós avaliados incluídos devido a descompensação cardíaca. O resultado do atual estudo pode sugerir que mesmo havendo necessidade em alguns casos de maior tempo de internação para se conseguir oferecer a dose máxima do betabloqueador tolerada, o período livre de internação possivelmente diminuirá o custo final total, uma vez que o tratamento reduz as re-internações, associadas ao aumento das despesas.

No presente estudo foi verificado que o betabloqueador quando administrado de forma rápida aos pacientes com insuficiência cardíaca que

se encontravam ainda internados, mas com quadro clínico já compensado, não produziu deterioração da função cardíaca ou hemodinâmica nas diferentes etiologias, inclusive em pacientes com a doença de Chagas. Estes dados são congruentes com as publicações vigentes que mostram que os betabloqueadores são bem tolerados nos vários estudos clínicos a exemplo dos estudos CIBIS II Investigators and Committees (1999), MERIT-HF (Wikstrand, 2000), US Carvedilol (Packer, 1996), COPERNICUS (Packer et al., 2002) e CAPRICORN (CAPRICORN, 2001). O carvedilol apresentou menor probabilidade de suspensão do que o placebo no estudo U.S carvedilol **Erro! Indicador não definido.** e no estudo COPERNICUS, enquanto nenhuma diferença significativa na segurança foi observada no CIBIS II **Erro! Indicador não definido.** ou MERIT-HF, Iguamente ao presente estudo que avaliou pacientes muito graves. A tolerabilidade aparentemente maior do carvedilol no estudo COPERNICUS (Packer et al., 2001), provavelmente está relacionada à menor gravidade de seus pacientes em relação aqueles aqui estudados. Considerou-se que doses mais elevadas do betabloqueador seriam mais eficazes, e os pacientes teriam melhora clínica mais expressiva e tolerariam essas doses maiores. Outro estudo que avaliou a segurança do betabloqueador foi o IMPACT-HF **Erro! Indicador não definido.** (2004). Semelhante ao presente estudo os resultados do IMPACT-HF mostraram que administrar o betabloqueador no período de pré-alta hospitalar, era seguro e reduzia o número de re-internações.

As várias publicações citadas mostram que o uso do betabloqueador para os pacientes com IC e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo

apresentaram importante impacto na sobrevida desses pacientes. Um dos mais importantes, o estudo COPERNICUS<sup>Erro! Indicador não definido.</sup> 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 de 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 recomendou o término do ensaio devido às evidências consistentes de efeitos favoráveis do carvedilol na sobrevida.

No presente estudo, foram avaliados dois grupos de pacientes todos em classe funcional IV da NYHA (1996) na tentativa de identificar diferenças na mortalidade durante o período de seguimento que variou de três dias a 38 meses (média de  $11,55 \pm 9,70$  meses e mediana de 9,38 meses). Na curva de sobrevida destes pacientes observou-se diferença significativa entre os grupos em relação à sobrevida (teste Log-rank:  $p=0,003$ ), e o GT apresentou sobrevida significativamente maior que a do GT no período avaliado. A razão de risco de morte foi de 0,28 com intervalo de confiança (IC) a 95% (0,213 a 0,719) demonstrando um menor risco de morte no GT. O modelo de Cox foi ajustado para verificar se essa diferença na sobrevida não estava recebendo influencia da diferença de idade dos grupos tendo-se observado que mesmo após o ajuste a diferença entre os grupos permanecia ( $p=0,011$ ; razão de risco = 0,43; índice de confiança a 95%: 0,23 a 0,83).

Como foi possível observar os dados aqui obtidos são compatíveis com aqueles publicados mundialmente, revelando que o paciente que usa

betabloqueador para tratamento de IC apresenta uma mortalidade menor, tanto maior quanto maior a dose utilizada buscando sempre a dose máxima possível. Entretanto, o modo de aplicação do betabloqueador ao utilizar uma maneira mais rápida de aumento na dosagem da medicação e com início ainda durante o período de hospitalização, é inédito, pois compara duas formas de tratar esse grupo de pacientes. A grande vantagem desta nova forma de administração do carvedilol é que os pacientes em curto prazo de tempo tem sua dosagem aumentada e podem ter alta com o tratamento otimizado. Ao contrario, quando os pacientes têm alta com a dose inicial do betabloqueador e o aumento da dose deveria ser realizada pelos seus clínicos no ambulatório, pode-se observar que isto não foi feito. O fato desta nova abordagem mais agressiva ter provocado impacto na sobrevida pode vir a ser tornar uma abordagem importante no tratamento de uma doença tão grave e com característica maligna.

Como a resposta aos medicamentos parece não ser homogênea, foi analisado o possível papel do polimorfismo genético como resultado a terapia betabloqueadora. Atualmente ainda são muitas as dúvidas em relação ao tratamento com os betabloqueadores, pois a resposta ao tratamento parece não ser semelhante, havendo pacientes que toleram melhor a droga do que outros. Alguns estudos foram realizados buscando o polimorfismo dos receptores beta-adrenérgicos (Houssman, 1995) no intuito de identificar quais os pacientes que apresentariam um maior benefício com o uso do fármaco. Estes estudos sobre o sistema adrenérgico vêm fortalecendo a hipótese de que variantes genéticas dos adrenoreceptores

centrais ou periféricos têm um papel na fisiologia de doenças cardiovasculares como a insuficiência cardíaca (McNamara, 2008). Outros (Flannery et al., 2008) sugerem que existe uma variabilidade interindividual no prognóstico da IC, com alguns pacientes apresentando mais eventos cardíacos, a despeito da estabilidade clínica, moderada disfunção ventricular e preservada capacidade de exercício. Inversamente, alguns pacientes classificados clinicamente como portadores de IC severa evoluem com uma prolongada e não esperada sobrevida. O estudo mais recente (Cresci et al., 2009) sugere que grande parte das diferenças percebidas na eficácia dos betabloqueadores, bem como a variabilidade de respostas aos mesmos pode ser atribuída a algumas variações genéticas que afetam os receptores beta e suas vias de sinalização. Quando existe o controle para esses polimorfismos, as supostas distinções raciais na resposta aos betabloqueadores desaparecem.

No presente estudo foi proposto a analisar se os polimorfismos ID-BK2R e ID-ADRA2B com verificação dos genótipos DD, ID e II poderia identificar pacientes com diferente evolução, de maneira geral e após o tratamento. O polimorfismo de inserção (I) e deleção (D) pode estar associado com a resposta do paciente ao tratamento farmacológico. Portadores de insuficiência cardíaca e disfunção sistólica com o alelo D que não foram tratados com betabloqueadores apresentaram pior sobrevida livre de transplante (McNamara et al., 2001). Os benefícios do tratamento com doses elevadas de inibidores da enzima conversora da angiotensina associados com betabloqueadores foram maiores em pacientes DD

(McNamara et al., 2004). Esses dados indicam que o alelo D pode ser um marcador de resposta farmacológica aos betabloqueadores. Portanto, a determinação do polimorfismo de inserção/deleção pode ajudar a orientar a terapia de pacientes com insuficiência cardíaca. Além disso, apenas portadores de insuficiência cardíaca com genótipos ID e II demonstraram melhora na função sistólica ventricular esquerda após tratamento com espironolactona (Cicoira et al., 2004). Os resultados divergentes observados nesses estudos são causados, em parte, às diferenças genéticas das populações analisadas, ao número de pacientes estudados e às diferentes classes de medicamentos avaliados, com sítios e mecanismos de ação distintos.

Na presente análise as frequências absolutas e relativas dos polimorfismos ID-BK2R e ID-ADRA2B nos grupos estudados não apresentaram diferenças estatisticamente significativas. Entretanto quando foi analisada a sobrevida utilizando a curva de Kaplan-Meier segundo o grupo e o polimorfismo BK2R comparando os genótipos DD-ID e II no GC e DD-ID e II no GT, o GC II apresentou valores de sobrevida significativamente menores do que os dos demais grupos e foi seguido pelos alelos DD-ID também do GC. Através do modelo de Cox foram calculadas as razões de chances (HR) que se apresentaram do modo seguinte: GT II (HR=1,0), GT DD-ID (HR=1,48), GC II (HR=5,8) e GC DD-ID (HR=2,78). Pode-se concluir que o GC II apresenta aproximadamente seis vezes maior chance de óbito do que o GT II ( $p < 0,001$ ) e que os demais grupos não apresentam diferença significativa da sobrevida em relação ao GT II.

Quando a curva de sobrevida de Kaplan-Meyer foi analisada segundo o grupo e o polimorfismo ADRAB2 e foram comparados os mesmos genótipos observou-se que os grupos apresentam diferenças significativas na sobrevida e que o GT DD-ID apresenta valores de sobrevida superior aos demais grupos. Seguindo os mesmos critérios e utilizando o modelo de Cox foram calculadas as razões de chances (HR) que se apresentaram do modo seguinte: GT II (HR=2,58), GT DD-ID (HR=1,0), GC II (HR=4,4) e GC DD-ID (HR= 3,25). Pode-se concluir que o GC II apresentou aproximadamente quatro vezes maior chance de óbito do que o grupo tratamento DD-ID ( $p=0,004$ ) e o GC DD-ID três vezes maior chance. O GT II não apresentou diferença significativa em relação ao GT DD-ID.

Os dois polimorfismos envolvidos foram testados com a modulação do balanço neuro-hormonal e que poderiam, assim, modular desfechos clinicamente importantes em insuficiência cardíaca. De maneira interessante, a presença do genótipo II para o polimorfismo de inserção/deleção do gene do receptor de bradicinina esteve associado a um maior risco de morte na presente casuística. A presença desse genótipo já foi descrita como associada à hipertensão arterial e indicadores de maior gravidade de insuficiência cardíaca em outras publicações (Fonarow et al., 2007).

É interessante notar que o maior risco de óbito associado à presença do genótipo II neste polimorfismo foi fundamentalmente observado apenas nos indivíduos do grupo controle. No grupo tratamento não foi possível observar associação com mortalidade. Este dado pode sugerir que o valor

preditor deste marcador (assim como de outros) pode e deve ser modulado pelo tratamento com betabloqueador recebido.

Os achados deste estudo contribuem para a compreensão da modulação dos polimorfismos dos receptores beta-adrenérgicos na resposta clínica de pacientes com insuficiência cardíaca em tratamento com betabloqueadores. No entanto, deve-se ressaltar que a amostra testada é pequena e estudos confirmatórios são necessários para a verificação desta hipótese no intuito de demonstrar se as variantes genéticas dos receptores beta-adrenérgicos podem ajudar a identificar os pacientes com insuficiência cardíaca mais propensa a apresentar uma maior resposta aos betabloqueadores e, como consequência, uma melhor evolução clínica.

A proposta de aperfeiçoar o tratamento durante a internação mostrou-se eficaz, segura e apresentou impacto no prognóstico. O estudo mostrou que mesmo num hospital universitário, os pacientes tratados de maneira usual por seus clínicos nos ambulatórios não receberam a dose do betabloqueador otimizada e que esta otimização não resultou em pior evolução dos pacientes.

O estudo mostrou que mesmo em pacientes com IC avançada, que necessitaram de inotrópicos para compensação de seu quadro clínico, é possível atingir-se a dose alvo dos betabloqueadores na maioria dos casos e que estando o paciente hospitalizado esta dose alvo pode ser alcançada em oito dias. Sem dúvida esta conduta aumenta os custos de hospitalização, entretanto é possível que seja farmacoeconômica, uma vez que os pacientes



tratados com esta nova metodologia foram menos hospitalizados no seguimento.

Os principais resultados estão provavelmente relacionados às maiores doses dos betabloqueadores atingidas no GT, e muitos podem considerar que isto seria possível atingir-se no ambulatório. O GC neste estudo mostrou que isto não ocorreu. De modo que, a proposta de otimizar o tratamento na enfermaria se mostra como uma medida eficaz, segura e modifica a evolução dos pacientes. O conjunto de dados ao lado das conclusões principais permitiu uma série de outras conclusões secundárias, mas não de menor importância e que merecem também destaque. Pode-se observar que os níveis dos marcadores inflamatórios de noradrenalina e do BNP estavam bastante aumentados no início do estudo. No seguimento, houve redução dos elevados níveis destes marcadores de maneira semelhante nos dois grupos. Estes achados permitem considerar que a elevação é fortemente influenciada pela descompensação cardíaca e que com a compensação ocorre redução dos valores. Para estas variáveis a dose do betabloqueador não se mostrou importante. Por outro lado, a qualidade de vida, a reversão da remodelação cardíaca, a taxa de re-hospitalização e a mortalidade foram fortemente influenciadas pelas doses dos betabloqueadores que os pacientes receberam. É possível que a reversão da remodelação cardíaca tenha sido o principal elemento na melhora observada. O estudo do polimorfismo, ainda que a resposta dos pacientes possa ser diferente conforme sua constituição genética, os nossos

resultados indicaram que há um grupo de pacientes que responde melhor ao tratamento instituído do que outro.

Quanto aos resultados, não se pode deixar de considerar a diferença de idade entre os grupos estudados. A mortalidade maior, a taxa de re-hospitalização e as diferenças quanto à qualidade de vida ao lado de selecionadas doses do betabloqueador poderiam decorrer também da diferença de idade. Para reduzir o impacto desta diferença foi feita a correção dos dados considerando a idade e mesmo com esta correção continuou-se observando a melhor evolução relacionada ao tratamento.

## 6 CONCLUSÕES

## 6 CONCLUSÕES

1. O uso de betabloqueadores aplicados de forma rápida, em pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca avançada, clinicamente compensada é seguro e efetivo.
2. O uso de betabloqueadores aplicados de forma rápida durante a hospitalização resultou em redução da mortalidade, reversão do remodelamento ventricular, prolongou o tempo necessário para re-hospitalização, aumentou a capacidade funcional dos pacientes e produziu melhora na qualidade de vida.
3. Foram identificados marcadores genéticos preditores de evolução terapêutica que permitiram quantificar uma resposta ao tratamento.

ANEXO



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS<sup>1</sup>

- Abraham WT. Beta-blockers: The new standard of therapy for mild heart failure. *Arch Internal Med.* 2000;160(9):1237-47.
- Abramson BL, Ando S, Notarius CF, et al. Effect of atrial natriuretic peptide on muscle sympathetic activity and its reflex control in human heart failure. *Circulation.* 1999;99:1810.
- Adams KF, Dunlap SH, Sueta CA, et al. Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1781-8.
- Albanesi Filho FM. - O que vem ocorrendo com a insuficiência cardíaca no Brasil? *Arq Bras Cardiol.* 2005;85:155-6.
- Alter DA, Manuel DG, Gunraj N, Anderson G, Naylor CD, Laupacis A. Age, risk-benefit trade-offs, and the projected effects of evidence-based therapies. *Am J Med.* 2004;116:540-5.
- American Heart Association. AHA 2005. Heart Disease and Stroke Statistics–2005 Update. Dallas, TX: American Heart Association; 2005.

---

<sup>1</sup> De acordo com:

Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. **Estrutura e apresentação de dissertações e teses.** Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo, Serviço de biblioteca e Documentação, 1996.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus.*



American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Focused Update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1343– 82.

Ansari M, Alexander M, Tutar A, Bello D, Massie BM. Cardiology participation improves outcomes in patients with new-onset heart failure in the outpatient setting. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:62-8.

Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of carvedilol, a vasodilator-beta-blocker in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Circulation.* 1995;92:212-18.

Beltner V, Weiner DH, Yussuf S et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6 minut walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA.* 1993;270:1702-7.

Bickel PJ, Doksum KA. Mathematical Statistics - Basic Ideas and Select Topics. Ed. Holden-Day, Inc. 1977;Cap.5:153-191.

Bocchi EA, Guimarães G, Tarasoutshi F, Spina G, Mangini S, Bacal F. Cardiomyopathy, adult valve disease, and heart failure in South America. *Heart* 2008; (Electronic publication ahead of print).

Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR et al..Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(1;supl.1):1-71.

Bristow MR, O'Connell JB, Gilbert EM, French WJ, Leatherman G, Kantrowitz NE, Orie J, Smucker ML, Marshall G, Kelly P, et al. Dose-response of chronic beta-blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. Bucindolol Investigators. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: The cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). *Circulation*. 1994;89(4):1632-42.

Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation*. 1996;94:2807-16.

Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Frolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J*. 1997;134:44-54.

CAPRICORN Investigators. Effects of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet*. 2001;357:1385–90.

Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.

Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105:539-42.

- CIBIS-II Investigators and Committee. The Cardiac insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9–13.
- Cicoira M, Rossi A, Bonapace S, Zanolla L, Perrot A, Francis DP, et al. Effects of ACE gene insertion/deletion polymorphism on response to spironolactone in patients with chronic heart failure. *Am J Med*. 2004;116:657-61.
- Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, Goldman S, Cobb SR, Shah PM, Saunders R, Fletcher R, Loeb HS, Hughes VC, Baker B. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986;314:1547–1552.
- Cohn JN, Fowler MB, Bristow MR, et al. Safety and efficacy of carvedilol in severe heart failure. *J Card Failure*. 1997; 3(3):173-9.
- Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1984;311(13):819-23.
- Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation*. 1996;94(11):2800-6.
- Colucci WAS, Koliaas TJ, Adams KR, et al. Metoprolol reverses LV remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: The REVERT trial. Recent and late breaking clinical trials. Program and abstracts from the 9th Annual Scientific Meeting of the Heart Failure Society of America, September 18-21, 2005, Boca Raton, Florida

Costa Neto PLO. *Estatística*. Editora Edgar Blucher Ltda.1977; pág.78.

Cox DR. Regression models and life tables. *J Royal Stat Soc Series B*. 1972;34(2):187-220.

Cowie MR. The epidemiology of heart failure – An epidemic in progress. In: Coats A, Cleland JGF (ed). *Controversies in the management of heart failure*. Churchill Livingstone, 1997, p.11-23.

Cresci S, Kelly RJ, Cappola TP, et al. Clinical and genetic modifiers of long-term survival in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:432-44. (DOI:10.1016/j.jacc.2009.05.009. Available at: <http://content.onlinejacc.org>)

Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, MacMahon S, Sharpe N. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(5):1060-6.

Ferrans CE, Powers MJ. Psychometric assessment of the quality of life index. *Res Nurs Health*. 1992;15:29-38.

Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol*. 2008;101(6):865-9.

Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Carvedilol use at discharge in patients hospitalized for heart failure is associated with improved survival: an analysis from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) *Am Heart J*. 2007;153:82.e1-e11.

Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ, ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005;293:572-580.pmid:15687312

Francis GS, Goldsmith SR, Cohn JN. Relationship of exercise capacity to resting left ventricular performance and basal plasma norepinephrine levels in patients with heart failure. *Am Heart J*. 1982

Gattis Wendy A., O'Connor CM, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghide M, IMPACT-HF Investigators and Coordinators. Predischage initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the Initiation Management Predischage: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) trial. American College of Cardiology Foundation *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1534–41.

Giesecke J. Modern Infectious Disease Epidemiology. Editora Arnold, London, Treat Britain. 1994, 251pp.

Gorkin L, Norvel NK, Rosen RC, et al. Assesment of quality of life as observed from the baseline data of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) Trial quality of life substudy. *Am J Cardiol*. 1993;71:1069-73.

Guimarães GV, Carvalho VO, Bocchi EA. Reproducibility of the self-controlled six-minute walking test in heart failure patients. *Clinics*. 2008;63(2):201-6.

Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PI, et al. The 6 minutes walk: a new measure of exercise capacity in patients with heart failure. *Can Med Assoc J*. 1985;132:919-23.

Heart Failure Society of America Guideline Committee (HFSA). Guidelines for the management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction: pharmacologic approaches. *J Card Fail*. 1999;5:357-82.

Heckbert SR, Hindorff LA, Edwards KL, Psaty BM, Lumley T, Siscovick DS, Tang Z, Durda JP, Kronmal RA, Tracy RP. Beta2-adrenergic receptor polymorphisms and risk of incident cardiovascular events in the elderly. *Circulation*. 2003;107:2021-4.

Herrmann V, Büscher R.  $\beta$ 2-adrenergic receptor polymorphisms at codon 16, cardiovascular phenotypes and essential hypertension in whites and african americans. *Am J Hypertens*. 2000;13:1021-26.

Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(Suppl A):6A-13A.

Housman D. Human DNA polymorfism. *N Engl J Med*. 1995 332:318-20

Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995, Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2001;104:2996-3007.

Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). 2001. Available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/hf.htm> Acessado em: 1 de março de 2001.

Jessup M, Bronzema S. Medical progress heart failure. *N Engl J Med*. 2003;348:2001-18.

Kapadia S, Dibbs Z, Kurrenmyer K. et al. The role of cytokines in the failing human heart. *Cardiol Clin*. 1998;16:645-56.

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.

Lee DS, Tu JV, Juurlink DN, et al. Risk-treatment mismatch in the pharmacotherapy of heart failure. *JAMA*. 2005;294(10):1240-7.

- Liggett SB, Wagoner LE, Craft LL, Hornung RW, Hoit BD, McIntosh TC, Walsh RA. The Ile164 beta2-adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure. *J Clin Invest.* 1998;102:1534-9.
- Macini D, Lejentel T, Aaronson K. Peak VO<sub>2</sub> : a simple yet enduring standart. *Circulation* 2000;101:1080-2.
- Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation.* 2005;111(21):2837–49.
- Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM. The burden of chronic congestive heart failure in older persons: magnitude and implications for policy and research. *Heart Fail Rev.* 2002;7:9 –16.
- McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta analysis beta blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med.* 2009;150:784-94.
- McMurray JJV, Pfeffer MA. New therapeutic options in congestive heart failure: part I. *Circulation.* 2002;105:2099-106.
- McNamara DM. Emerging role of pharmacogenomics in heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2008; 23(3):261-8.
- McNamara DM, Holubkov R, Janosko K, Palmer A, Wang JJ, MacGowan GA, et al. Pharmacogenetic interactions between beta-blocker therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 2001;103:1644-8.



McNamara DM, Holubkov R, Postava L, Janosko K, MacGowan GA, Mathier M, et al. Pharmacogenetic interactions between angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2019-26.

MERIT-HF Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure. *Lancet.* 1999;353(9169):2001-7.

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 idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:1678--87.

Ministério da Saúde. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), 2007

Ministério da Saúde/DATASUS. 2007 Disponível em: [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br)  
Acessado em: 2009

Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, 1994, p.1

National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) Department of health and human Services. National Institute of Health. National High Blood pressure Education Program. 2010 Disponível em: [www.nhlbi.nih.gov/metings/references.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/metings/references.htm) Acessado em: 2010

New York Heart Association (NYHA) 1994 Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994:253-256.

- O'Connell JB, Bristow MR. Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. *J Heart Lung Transplant*. 1994;13Suppl:S107–12.
- Olsson LG, Swedberg K, Clark, AL, Witte KK, John GF. Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: a systematic review. *Eur Heart J*. 2005;26:778–793
- Oliveira Jr MT, Cardoso JN, Gonzales LM, Moreno IB, Scipioni AR, Pereira-Barretto AC, Ramires JAF. Safety and tolerability of fast up-titration of carvedilol in patients with heart failure. 53rd Annual Scientific Session, American College of Cardiology, New Orleans, USA 2004; *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(suppl A):158.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996;334:1349-55.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651-8.
- Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al. 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.
- Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106:2194–87.
- Pereira Barretto AC, Alfieri RG. Teste de esforço na insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 1986;46:149-61.

- Pereira AC, Floriano MS, Mota GF, Cunha RS, Herkenhoff FL, Mill JG, Krieger JE. Beta2 adrenoceptor functional gene variants, obesity, and blood pressure level interactions in the general population. *Hypertension*. 2003;42:685-92.
- Poole-Wilson PA. COMET: Results from the Largest and Longest HF Study—Part 1. Presented as part of the Symposium “Following COMET’s Trail—Results and implications of the Largest Head-to-Head Mortality Trial of  $\beta$ -Blockers in Heart Failure” during the 7th Annual Scientific Meeting of the Heart Failure Society of America, September, Las Vegas, Nevada. 22-23, 2003
- Port JD, Bristow MR. Altered  $\beta$ -adrenergic receptor gene regulation and signaling in chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33:887-905.
- Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. *Am Heart J*. 1992;124:1017-25.
- Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patients' self-assessment of their congestive heart failure. *Heart Failure*. 1987;3:198-209.
- Refsgaard J, Andreasen F, Gotsche O. Divergent outcome between six minute walking test and maximal bicycle test during treatment with carvedilol in patients with mild to moderate heart failure. *Eur J Heart Fail* 2000;2:95.
- RESOLVD Investigators: Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. *Circulation*. 2000;101(4):378–84.

- Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. Boston, PWS Publishers, 2nd edition, 1986.
- Santos JJA, Plewka JEA, Brofman PRS. Qualidade de vida e indicadores clínicos na insuficiência cardíaca: análise multivariada. *Arq Bras Cardiol*. [online]. 2009;93(2):159-66.
- Senni M, Tribouilloy C, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community. Trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med*. 1999;159:29-34.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. SBC. Revisão II das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da Insuficiência Cardíaca. 2002.
- Sharma R, Anker SD. The 6-minute walk test and prognosis in chronic heart failure – the available evidence. *Eur Heart J*. 2001;22(6):445-8.
- Stukel TA, Lucas FL, Wennberg DE. Long-term outcomes of regional variations in intensity of invasive vs medical management of medicare patients with acute myocardial infarction. *JAMA*. 2005;293:1329-37.
- Sutton MGSJ, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000;101:2981-88.
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). *Eur J Heart Fail*. 2010;12:75-81.

Udelson JE. Ventricular remodeling in heart failure and the effect of beta-blockade. *Am J Cardiol.* 2004;93:43B–48B.

Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J.* 1975;37(10):1022-36.

Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, Leroy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation.* 2003;108:977–82.

Wu G, Sanderson B, Bittner V. The 6-minute walk test: how important is the learning effect? *Am Heart J.* 2003;146:129-33.

## APÊNDICES

## APÊNDICE 1

### CARTA DA COMISSÃO DE ÉTICA

2806/06/050



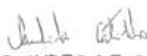
#### APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 27.07.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 503/06, intitulado: " - Impacto do Beta-bloqueio rápido sobre a morbi-mortalidade e sobre variáveis clínicas e laboratoriais na insuficiência cardíaca avançada." apresentado pela Comissão Científica do Instituto do Coração, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX, 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: Dr(a): Antonio Carlos Pereira Barreto  
Pesquisador(a) Executante: Sr(a): Domingos Sávio Barbosa de Melo

CAPPesq, 27 de Julho de 2006.

  
PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO  
Presidente da Comissão de Ética para Análise  
de Projetos de Pesquisa

## APÊNDICE 2

### HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

#### I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M  F   
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....  
BAIRRO: ..... CIDADE .....  
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....
2. RESPONSÁVEL LEGAL .....  
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M  F   
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....  
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....  
BAIRRO: ..... CIDADE: .....  
CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

#### II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Impacto do beta-bloqueio rápido sobre a morbi-mortalidade e sobre variáveis clínicas e laboratoriais na Insuficiência Cardíaca Avançada.  
PESQUISADOR: Domingos Sávio Barbosa de Melo  
CARGO/FUNÇÃO: .Médico Cardiologista. Médico Universidade de Pernambuco-UPE. Professor da Pós-Graduação  
FCMMG  
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CREMEPE 9494  
UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração-InCor.
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
- |             |                          |              |                                     |             |                          |
|-------------|--------------------------|--------------|-------------------------------------|-------------|--------------------------|
| SEM RISCO   | <input type="checkbox"/> | RISCO MÍNIMO | <input checked="" type="checkbox"/> | RISCO MÉDIO | <input type="checkbox"/> |
| RISCO BAIXO | <input type="checkbox"/> | RISCO MAIOR  | <input type="checkbox"/>            |             |                          |
- (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 48 meses



### III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. Desconfortos e riscos esperados; 4. Benefícios que poderão ser obtidos; 5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

**1. Justificativa e objetivos da pesquisa:** A Insuficiência Cardíaca é uma doença grave, muito limitante que pode evoluir com alta mortalidade. O uso do betabloqueador nesta patologia já está consagrado, contudo alguns estudos sugerem que um aporte mais agressivo em relação ao seu uso, poderia trazer maiores benefícios do que a terapia padrão atualmente preconizada. Devido a este fato, nós estudaremos o impacto do betabloqueio rápido sobre a morbidade(conjunto de causas capazes de produzir uma doença) e a mortalidade nesta doença,comparando se o tratamento com aumento rápido da dosagem de betabloqueador durante a hospitalização é melhor do que o tratamento usual com acerto da dosagem pelo médico no ambulatório.

**2.Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:**

**Uso do betabloqueador com incremento rápido de sua dosagem:** O betabloqueador será administrado por via oral, iniciando-se com dose padrão e aumentando até máxima dosagem tolerada..

**Teste de Glicose, uréia, creatinina, colesterol total e frações, ionograma, hemograma, ácido úrico, transaminases :** Conhecer o padrão bioquímico do paciente

**ECG :** Definir o padrão elétrico do coração previamente ao uso da medicação, identificando alterações de diâmetro ventricular, ritmo cardíaco, distúrbios de condução etc.

**Rx de Tórax:** avaliação da relação coração-pulmão, verificação de área cardíaca, derrame pleural, etc.

**ECOCARDIOGRAMA:** Identificação de padrões relacionados à função ventricular.

**Peptídeo natriurético tipo B, Fator de Necrose Tumoral (TNF- $\alpha$ ), Interleucina-6, Adrenalina :** dosagem sanguínea obtida através de punção em veia periférica.

**Avaliação do Polimorfismo genético :** teste que identifica em um grupo de pessoas aquelas que poderiam apresentar uma melhor resposta ao uso de uma determinada medicação

**3 Desconfortos e riscos esperados:** Não é comum o desconforto os pacientes poderão apresentar sinais de intolerância ao esquema terapêutico, caracterizado através da síndrome de baixo débito cardíaco (diminuição da pressão arterial, tonturas). Os pacientes poderão ainda apresentar distúrbios do ritmo cardíaco apresentados como distúrbios da condução elétrica (bloqueios cardíacos), mas neste caso, o médico reduzirá ou suspenderá dos medicamentos.

**4 Benefícios que poderão ser obtidos:** Uma melhora mais rápida dos sintomas assim como uma diminuição do número de indivíduos que morrem devido a esta doença.

**5 Para você:** Aumento da quantidade de vida por diminuição da mortalidade e da qualidade de vida devido a uma mais rápida estabilização do quadro clínico traduzidos por diminuição da sintomatologia.

**Para os pesquisadores:** Melhor compreensão da ação desta medicação, possibilitando um maior aproveitamento do seu uso.

**6 Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo: nenhum**

---

**IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:**

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

---

**V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.**

**Intituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**

**Av. Dr.Enéas de Carvalho Aguiar,44 Cerqueira Cesar São Paulo/SP**

**Pesquisador Responsável :Prof.Dr.Antonio Carlos Pereira Barretto. Telefone: (11) 3069 5417**

**Pesquisador Executante: Domingos Sávio Barbosa de Melo.Telefone: (011) 30695417**

---

**VI - OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES**

---

**VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo,                      de                      de 20

---

assinatura do sujeito da pesquisa  
ou responsável legal

---

assinatura do pesquisador  
(carimbo ou nome Legível)

## **INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO**

**(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)**

1. Este termo conterá o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa -CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.

## APÊNDICE 3

### MINNESOTA LIVING WITH HEART FAILURE<sup>\*</sup> QUESTIONNAIRE

The following questions ask how much your heart failure (heart condition) affected your life during the past month (4 weeks). After each question, circle the 0, 1, 2, 3, 4 or 5 to show how much your life was affected. If a question does not apply to you, circle the 0 after that question.

Did your heart failure prevent you from living as you wanted during the past month (4 weeks) by	No	Very little				Very much
1. causing swelling in your ankles or legs?	0	1	2	3	4	5
2. making you sit or lie down to rest during the day?	0	1	2	3	4	5
3. making your walking about or climbing stairs difficult?	0	1	2	3	4	5
4. making your working around the house or yard difficult?	0	1	2	3	4	5
5. making your going places away from home difficult?	0	1	2	3	4	5
6. making your sleeping well at night difficult?	0	1	2	3	4	5
7. making your relating to or doing things with your friends or family difficult?	0	1	2	3	4	5
8. making your working to earn a living difficult?	0	1	2	3	4	5
9. making your recreational pastimes, sports or hobbies difficult?	0	1	2	3	4	5
10. making your sexual activities difficult?	0	1	2	3	4	5
11. making you eat less of the foods you like?	0	1	2	3	4	5
12. making you short of breath?	0	1	2	3	4	5
13. making you tired, fatigued, or low on energy?	0	1	2	3	4	5
14. making you stay in a hospital?	0	1	2	3	4	5
15. costing you money for medical care?	0	1	2	3	4	5
16. giving you side effects from treatments?	0	1	2	3	4	5
17. making you feel you are a burden to your family or friends?	0	1	2	3	4	5
18. making you feel a loss of self-control in your life?	0	1	2	3	4	5
19. making you worry?	0	1	2	3	4	5
20. making it difficult for you to concentrate or remember things?	1	2	3	4		5
21. making you feel depressed?	1	2	3	4		5

\* ©1986 Regents of the University of Minnesota, All rights reserved. Do not copy or reproduce without permission. LIVING WITH HEART FAILURE® is a registered trademark of the Regents of the University of Minnesota.