

Betabloqueador na descompensação cardíaca

Cardoso JN, Ochiai ME, Del Carlo CH, Brancalhão EO, Lima MV, Curiati MC, Martins C, Pereira-Barretto AC

Hospital Auxiliar de Cotoxó - Instituto do Coração HCFMUSP e Hospital Santa Marcelina

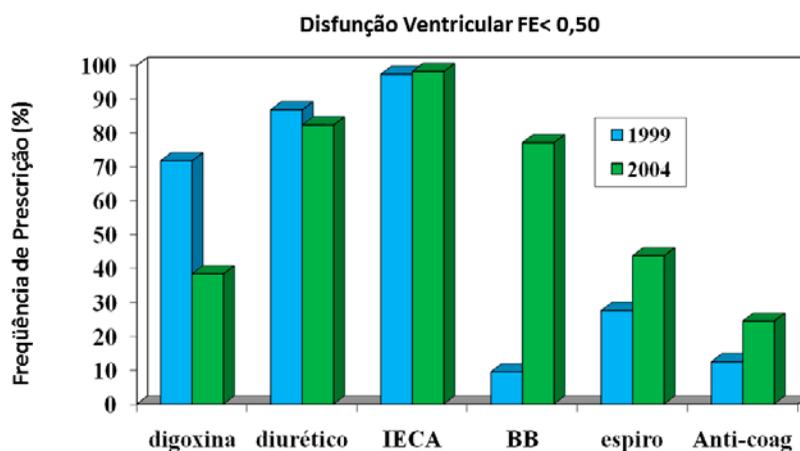
As evidências acumuladas na última década indicam que a prescrição de um betabloqueador no tratamento da Insuficiência Cardíaca (IC) reduz significativamente e importantemente a mortalidade desta doença, mortalidade esta que, nas formas avançadas, supera a de muitos tipos de câncer⁽¹⁻³⁾. Os betabloqueadores, dentre os medicamentos empregados no controle da IC, são aqueles que mais revertem a dilatação cardíaca e mais aumentam a fração de ejeção. Apesar de, há anos atrás, terem sido contra-indicados para os portadores de IC, transformaram-se no principal medicamento para o seu tratamento. Quando não prescrevemos um betabloqueador para os pacientes com IC deixamos de oferecer o fármaco que mais reduz a mortalidade em geral, o que mais previne a morte súbita e o que mais reverte a dilatação cardíaca^(1,3-5).

Desde a documentação de sua eficácia, a prescrição dos BB na IC vem aumentando. Os betabloqueadores eram pouco prescritos no século passado pelo receio do seu efeito inotrópico negativo, mas com a divulgação dos sucessivos ensaios clínicos que comprovaram sua eficácia e segurança, a prescrição cresceu^(1,3-5). No InCor, é possível documentar este aumento, pois em 1999, 9,5% dos pacientes do ambulatório recebiam prescrição do betabloqueador, contra 77,2%

no ano de 2004, um aumento de 8,12 vezes (Figura 1)⁽⁴⁾.

não ocorre quando se aborda pacientes com IC que descompensam

Tratamento ICC no InCor 1999 e 2004



Pereira-BarrettoAC Tratado de Cardiologia da SOCESP 2009: 1065-74

Figura 1. No ambulatório do InCor, de 1999 para 2004, pode-se observar um aumento expressivo na prescrição de betabloqueadores.

Sem dúvida, este aumento da prescrição é um dos responsáveis pela melhor evolução que os portadores de IC vêm apresentando nos últimos anos.

Neste artigo abordaremos a conduta com os betabloqueadores em dois momentos do tratamento da IC, quando o paciente descompensa e é atendido no hospital e imediatamente após sua compensação ainda internado.

Se não há dúvidas sobre o valor do betabloqueador no tratamento da IC crônica, o mesmo

saram⁽⁶⁻⁹⁾. Com o crescente número de pacientes em uso dos betabloqueadores, aumenta também o número de casos que apresentam descompensação cardíaca na vigência do tratamento otimizado e em uso dos betabloqueadores. Nessa circunstância deve-se suspender o betabloqueador ou ele pode ser mantido? Qual a conduta a ser adotada? Em nossa Instituição, com base nos resultados de estudos que sugerem que a suspensão do betabloqueador, ou mesmo sua redução, pode ser acompanhada de aumen-

to da mortalidade, passou-se a não se suspender rotineiramente o medicamento em todos os pacientes que apresentam descompensação de sua IC⁽⁶⁻⁹⁾.

Diante do conceito de que os betabloqueadores têm efeito inotrópico negativo, observa-se que muitos médicos consideram ser melhor suspendê-lo na descompensação cardíaca. No entanto, análises retrospectivas de ensaios clínicos e de Registros de casos com IC, documentam que a evolução dos pacientes nos quais o betabloqueador foi suspenso é acompanhada de maior mortalidade do que aquela observada nos pacientes que tiveram o betabloqueador mantido⁽⁶⁻⁹⁾.

O primeiro deles foi o artigo de Metra et al, com base nos dados do Estudo COMET, que constataram uma redução de 59% na mortalidade para os pacientes que tiveram o betabloqueador mantido na descompensação cardíaca em relação àqueles que tiveram o medicamento suspen-

so ou a dose reduzida (Figura 2)⁽⁶⁾. É interessante observar que no estudo COMET, 8% dos pacientes tiveram o betabloqueador suspenso e 22% redução da dose, tendo sido a dose mantida em 70% dos casos. Na análise dos resultados e da conduta adotada, deve-se considerar que a maioria dos pacientes ao descompensar apresentava quadro congestivo sem sinais de baixo débito (perfil B na classificação clínico hemodinâmica), que é a forma mais freqüente de apresentação clínica da descompensação cardíaca. Os resultados desta análise do estudo COMET, de início chamam a atenção para o fato de que é possível não suspender o betabloqueador na descompensação cardíaca, conduta esta adotada pela maioria dos clínicos do estudo (70% dos pacientes tiveram o betabloqueador mantido). Em segundo lugar nos mostra que a evolução dos pacientes que não tiveram o betabloqueador suspenso ou a dose reduzi-

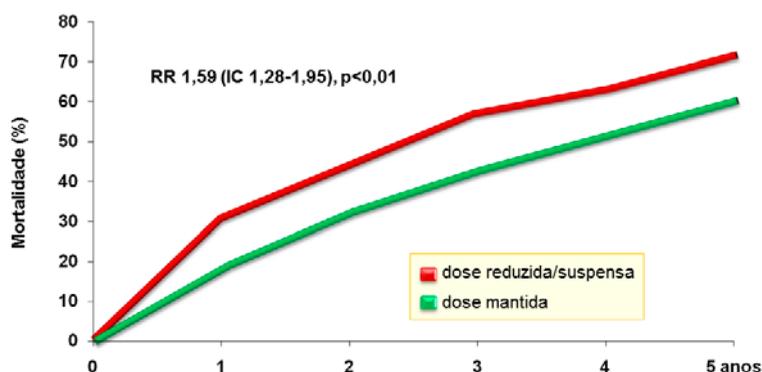
da, foi melhor do que a daqueles nos quais o medicamento foi suspenso ou a dose reduzida. Desde a divulgação deste estudo temos evitado a suspensão rotineira do betabloqueador quando ocorre a descompensação cardíaca.

Orso et al, no Registro Italiano documentaram que não empregar os betabloqueadores no tratamento da IC ou suspendê-los na internação do paciente, foi associado a aumento da mortalidade⁽⁷⁾. Através da análise multivariada verificaram que os pacientes com descompensação cardíaca internados sem o uso de betabloqueador e que não o receberam durante a hospitalização, apresentaram um risco de morte de 3,28 vezes maior do que o grupo que estava em uso do BB e ele foi mantido durante a hospitalização para a compensação. Observaram também que os pacientes que estavam tomando o betabloqueador e ele foi suspenso, tiveram um aumento de 4,20 vezes no risco de morte⁽⁷⁾. Este é outro estudo que aponta dúvidas quanto à segurança de se suspender o betabloqueador por ocasião da descompensação cardíaca e sinaliza a importância de se iniciar o tratamento com o betabloqueador durante a hospitalização em pacientes que não estavam recebendo o medicamento.

Fonarow et al, no Programa OPTIMIZE-HF, identificaram que 56,9% dos pacientes estavam tomando betabloqueador ao descompensar e ele foi suspenso em somente 3,3% dos casos⁽⁸⁾. Na alta 26,6% passaram a receber o medicamento. Constataram que manter o betabloqueador durante a hospitalização para compensação da descompensação cardíaca esteve associado à 40% de redução do risco de morte comparando-se aos que não estavam recebendo um betabloque-

Estudo COMET

Evolução após Hospitalização de acordo com a prescrição de Betabloqueador



Metra M et al. Eur J Heart Fail 2007; 9: 901-909

Figura 2. No estudo COMET, os pacientes que tiveram o betabloqueador suspenso, ou mesmo a dose reduzida, apresentaram mortalidade maior do que os pacientes que tiveram o betabloqueador mantido.

ador. Observaram também que a suspensão do betabloqueador foi associada a um aumento de 2,3 vezes do risco de morte em relação aos que continuaram com a medicação⁽⁸⁾.

Os três estudos sugerem de maneira semelhante que a suspensão do betabloqueador na internação para compensação cardíaca se associa a aumento de mortalidade⁽⁶⁻⁸⁾. Nestes estudos retrospectivos fica sempre a dúvida quanto ao que levou o betabloqueador a ser mantido ou suspenso, não podendo-se afastar a hipótese de que o medicamento teria sido suspenso nos casos mais graves e mantido nos menos graves, o que explicaria, pelo menos em parte os resultados. Vale ressaltar, no entanto, que quando comparado os grupos não se constatou diferenças significantes entre eles.

Em 2009, foi publicado um estudo prospectivo, o B-CONVINCED, que, de maneira randomizada, acompanhou a evolução dos pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, divididos em dois grupos, aqueles nos quais o betabloqueador foi mantido e aqueles em que foi suspenso⁽⁹⁾. Foram estudados 147 pacientes que descompensaram na vigência do tratamento com betabloqueador. Foram incluídos somente pacientes que estavam tomando o betabloqueador há mais de 30 dias e foram excluídos os pacientes que necessitaram de suporte inotrópico com dobutamina. O uso de milrinone não foi critério de exclusão. Não foram observadas diferenças na evolução dos pacientes dos dois grupos. O tempo de internação foi semelhante, sendo 11,5 dias para aqueles que o betabloqueador foi mantido versus 10,4 dias para os que o betabloqueador foi suspenso. Durante a hos-

pitalização ocorreram três mortes, uma no grupo em que o betabloqueador foi mantido e duas no que o betabloqueador foi suspenso. Não houve diferenças quanto à melhora clínica. Houve redução semelhante dos níveis de BNP nos dois grupos (Figura 3). Três meses após a alta a evolução era semelhante. Dos pacientes nos quais o betabloqueador foi mantido 22% foram re-internados nos primeiros três meses após a alta e entre aqueles em que o betabloqueador foi suspenso 32% foram hospitalizados (diferença não significativa). Nesta avaliação, aos 3 meses, o percentual de pacientes que estava recebendo o betabloqueador era maior no grupo em que ele não foi suspenso durante a descompensação cardíaca (90% vs 76%; $p=0,04$), bem como foi também maior o percentual de pacientes que estava tomando a dose plena do medicamento (26% vs 11%; $p=0,04$)⁽⁹⁾.

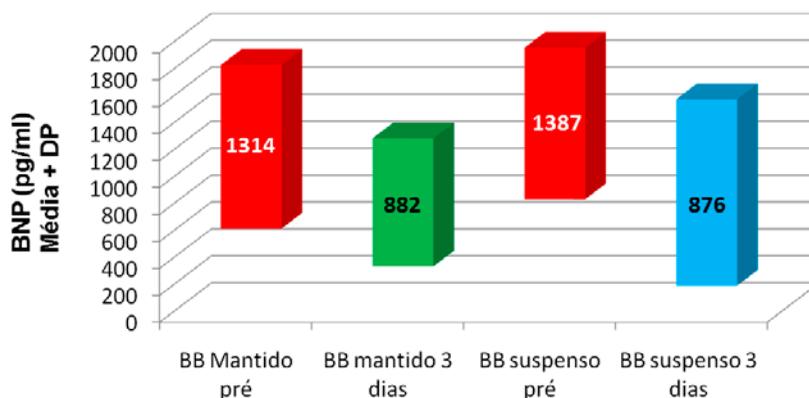
O principal resultado deste estudo foi documentar de manei-

ra prospectiva que a não suspensão do betabloqueador não torna a evolução dos pacientes pior e ao contrário os pacientes tendem a evoluir melhor. Estes resultados dão substrato para que não se suspenda rotineiramente os BB quando os pacientes descompensam, especialmente naqueles que ao descompensar não apresentam sinais de baixo débito. As diretrizes para o tratamento da IC mais atuais propõem que não se suspenda rotineiramente o betabloqueador⁽¹⁰⁾. A critério do médico que atende o paciente, quando julgar que o betabloqueador pode estar contribuindo para a descompensação cardíaca, numa primeira medida sugere que a dose seja reduzida em 50%⁽¹⁰⁾. Não havendo melhora do paciente o medicamento deve ser suspenso.

Esta polêmica sobre manter ou suspender o BB na descompensação cardíaca, é ainda maior quando se discute o tratamento da IC descompensada

B-CONVINCED **BNP e a suspensão do BB**

Níveis de BNP e a suspensão ou não do BB, pré inclusão e no 3º dia



Jondeau G et al. Eur Heart J 2009; 30: 2186-92

Figura 3- A manutenção do betabloqueador não tornou a compensação mais difícil havendo redução semelhante dos níveis de BNP nos pacientes com betabloqueador suspenso ou mantido.

em pacientes que apresentam quadro de baixo débito cardíaco e necessitam de drogas vasoativas injetáveis para sua compensação. Nesta situação as diretrizes propõem que o betabloqueador seja suspenso, especialmente se o inotrópico prescrito for uma droga beta estimulante^(10,11). A dobutamina é o inotrópico mais empregado nos quadros de baixo débito. Considerando-se que a dobutamina é um inotrópico beta estimulante e os betabloqueadores bloqueiam os receptores beta adrenérgicos, a prescrição dos dois concomitantemente poderia resultar em redução do efeito inotrópico da dobutamina, dificultando a compensação e prolongando o tempo necessário de tratamento para se obter a compensação cardíaca⁽¹²⁾.

Suspender o betabloqueador durante a descompensação cardíaca pode aumentar a mortalidade. No entanto, nesta situação em que o paciente apresenta baixo débito torna-se necessário suspender o betabloqueador?

Não havendo respostas conclusivas, mas considerando-se as evidências de que a suspensão poderia promover aumento da mortalidade, passou-se, em nossa Instituição, a não suspender o betabloqueador, mas a reduzir-se a sua dose pela metade. Desta forma, em nosso hospital temos visto um número crescente de pacientes em uso concomitante do betabloqueador e da dobutamina, pois, na presença de baixo débito, prescreve-se a dobutamina, um inotrópico vasopressor, e os pacientes continuam recebendo o betabloqueador em dose reduzida.

Procurando verificar se esta conduta não promoveria piora dos pacientes, realizamos prospectivamente uma pesquisa considerando a manutenção ou não

do betabloqueador para verificar se a evolução dos pacientes com IC descompensada e sinais de baixo débito em uso de inotrópico para compensação seria diferente.

Estudamos 44 pacientes com IC descompensada, atendidos no Pronto Socorro do InCor, dos quais 8 (18,18%) não estavam tomando betabloqueador e 36 (81,81%) o tomavam. Com a prescrição da dobutamina o betabloqueador foi suspenso em 25 (69,44%) e mantido em 11 (30,55%) dos casos⁽¹³⁾.

O primeiro ponto a destacar é que a maioria dos pacientes que descompensaram e procuraram o Pronto Socorro estavam tomando um betabloqueador (81,8%).

Quando comparamos os três grupos, observamos que não houve diferença expressiva entre eles quanto ao tempo de uso do inotrópico e da duração da internação, havendo uma tendência de melhor evolução nos casos em que o betabloqueador foi mantido. Os pacientes que não tomavam betabloqueador ao descompensar ficaram mais tempo hospitalizados para compensar ($28,37 \pm 12,76$ dias VS $22,80 \pm 10,31$ e $20,36 \pm 11,04$) e receberam dobutamina por tempo mais prolongado ($15,37 \pm 4,45$ dias vs $8,44 \pm 3,99$ e $7,90 \pm 6,48$) do que os pacientes em que o betabloqueador foi suspenso ou mantido ao serem hospitalizados. O tempo médio de hospitalização foi 39% maior nos pacientes que não estavam tomando betabloqueador ao descompensar em comparação com os que tiveram o betabloqueador mantido⁽¹³⁾. Quanto ao tempo de uso do inotrópico, nos pacientes que descompensaram e não estavam tomando o BB ele foi o dobro daquele no grupo que continuou tomando o betabloqueador. As dife-

renças não atingiram significância estatística, mas a diferença numérica absoluta foi grande⁽¹³⁾.

Outro achado importante desta pesquisa foi que o grupo que não teve o betabloqueador suspenso durante a descompensação cardíaca teve alta com doses mais elevadas do medicamento. Sabendo-se que esta dose elevada é de grande importância para a obtenção da melhora na evolução, esta maior dose provavelmente promovera melhor evolução nos pacientes uma vez que estarão melhor betabloqueados. É importante ressaltar que neste estudo os pacientes receberam como inotrópico a dobutamina e que portanto esses resultados não documentaram que a manutenção do betabloqueador tenha atenuado o seu efeito ou tenha retardado a compensação dos pacientes. Mostrou sim que a manutenção do betabloqueador foi associada a melhores resultados com menor tempo de necessidade de inotrópico e menor tempo de hospitalização para compensação.

Os dados de nosso estudo reforçam a conduta de que não se deve suspender os betabloqueadores no momento da descompensação cardíaca, mostrando também que em pacientes descompensados com sinais de baixo débito necessitando de tratamento com inotrópicos, é possível manter o BB, não tendo sido esta conduta acompanhada de maior dificuldade na compensação dos pacientes, com os dados aliás sugerindo que os pacientes responderam bem, necessitando de menor tempo de inotrópico e de menor tempo de internação para compensação⁽¹³⁾.

A não suspensão do BB facilita a otimização do tratamento no momento da alta. Considerando-se que muitos médicos continu-

am com receio de prescrevê-los, especialmente em pacientes que descompensaram e necessitaram de suporte inotrópico para compensação, e que quando o prescrevem o fazem com dose baixa, dar alta com o tratamento otimizado é fundamental para que o paciente possa ter o benefício deste tipo de tratamento.

Desta forma, a internação é um momento especial no tratamento da IC e deve ser aproveitada para se esquematizar e iniciar a otimização do tratamento da doença e assim tentar modificar a sua história natural. Em geral são internados os pacientes mais graves, pois os menos graves compensam sem necessidade de internação. E sendo eles mais graves, no ambulatório ou no consultório poderá ser mais difícil esta otimização.

Na literatura há vários trabalhos mostrando que iniciar o betabloqueador durante a internação aumenta o percentual de pacientes com sua prescrição, aumento este acompanhado de melhor evolução^(14,15). Dentre eles temos o estudo IMPACT que comprovou que a conduta de iniciar o betabloqueador na internação promove redução de eventos⁽¹⁴⁾. Na avaliação dos pacientes dois meses após a alta constatou-se que 91,25% dos pacientes que iniciaram o betabloqueador durante a hospitalização continuavam recebendo o medicamento enquanto que daqueles que não iniciaram o tratamento durante a internação apenas 73,4% passaram a recebê-lo durante o seguimento. Em 60 dias, 21,7% dos pacientes com betabloqueador foram re-hospitalizados dos quais 3,2% morreram contra 23,3% e 4,5%, respectivamente, dentre aqueles que não iniciaram o betabloqueador durante a internação⁽¹⁴⁾.

Patel e al analisaram a pres-

crição de betabloqueadores na alta em hospitais de Houston (Texas) e observaram um aumento expressivo de pacientes que tiveram alta com betabloqueador de 1991-2001 para 2003-2004, passando de 38,7% para 82,6%⁽¹⁵⁾. Observaram também uma redução do número de casos em que o betabloqueador foi descontinuado durante a internação (2,7% VS 19%)⁽¹⁵⁾.

Aproveitando o fato do paciente estar internado temos assim que o paciente compensa otimizando o betabloqueador. Naqueles que estão sem betabloqueador iniciamos o tratamento e naqueles já em tratamento já na vigência do medicamento aumentamos a dose. Propomos ainda que este acerto de dose seja realizado mais rápida do que a proposta nas diretrizes. Nas diretrizes o aumento da dosagem deve ser feita com intervalo de 7 a 10 dias, sempre considerando a tolerância ao medicamento. Quando o paciente apresenta intolerância devemos retornar a dose anterior. São sinais de intolerância o aparecimento de piora da IC, hipotensão, bradicardia ou tonturas. É importante ressaltar que a maioria tolera bem a otimização do tratamento.

Temos proposto para os pacientes hospitalizados uma otimização mais rápida, com aumento da dosagem a cada dois dias. Realizamos dois trabalhos com esta metodologia e ambos mostraram que a técnica é segura. No segundo trabalho pudemos verificar, que betabloquear rapidamente o paciente foi acompanhada de redução de mortalidade e de reversão da dilatação cardíaca^(16,17).

Ambos os estudos mostraram que ao aumento da dose foi bem tolerada pela maioria dos pacientes e que a evolução daqueles que tiveram alta com dose de 25

mg 2 x ao dia de carvedilol foi melhor do que a daqueles tomando doses mais baixas. No estudo finalizado em 2010 no qual o grupo controle teve seu tratamento orientado pelos médicos do ambulatório pode-se constatar que a maioria não teve sua dose aumentada no seguimento⁽¹⁷⁾.

Desta forma, os dados nos permitem propor que devemos otimizar o tratamento durante a hospitalização para termos certeza de que ela será realizada e esta otimização é fundamental para que o paciente venha a receber o benefício completo que o tratamento com betabloqueador promove.

Podemos concluir que, sem dúvida faltam estudos mais amplos para definir a conduta, mas o conjunto de dados parece indicar que suspender o betabloqueador durante a descompensação cardíaca pode se associar a piora da evolução. São crescentes as observações de que não suspender o betabloqueador durante a descompensação cardíaca não piora ou torna tormentosa a evolução durante a descompensação, havendo, sim, evidências de que a manutenção do medicamento se associa a melhor evolução, mesmo nos casos que se apresentam com sinais de baixo débito. Considerando o papel do betabloqueador no tratamento moderno da IC, não efetuamos sistematicamente a suspensão do betabloqueador durante os quadros de descompensação cardíaca, inclusive, temos evitado suspendê-lo.

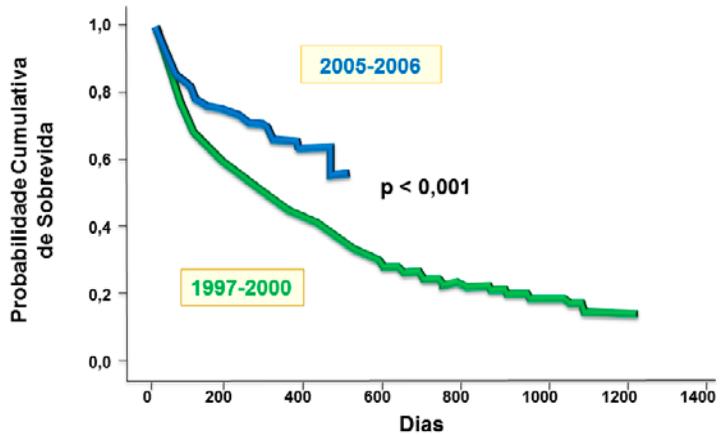
Temos tornado rotina esta conduta de não suspensão dos betabloqueadores bem como de otimizá-lo de maneira rápida após a compensação antes da sua alta hospitalar.

Os dados de nosso grupo, mostraram que a conduta de não suspender o betabloqueador du-

rante a descompensação cardíaca e otimizar o tratamento durante a internação, melhoram a evolução dos pacientes. Estudamos retrospectivamente 333 pacientes com descompensação da ICC. Quando comparamos a evolução dos pacientes hospitalizados antes de 2000 com os hospitalizados em 2005 e 2006 constatamos uma redução de 55% na mortalidade hospitalar e de 50% no seguimento dos pacientes que foram hospitalizados para compensação (Figura 4)⁽³⁾. Na análise multivariada, as variáveis associadas com melhora na sobrevida foram o IECA e o uso de betabloqueador; as variáveis associadas com aumento na mortalidade foram: etiologia chagásica, creatinina $\geq 1,4$ mg/dL e sódio sérico ≤ 135 mEq/L⁽¹⁸⁾. O uso de betabloqueador foi a variável com maior impacto nesta redução de eventos (Tabela 1).

História Natural Insuficiência Cardíaca Avançada

Mortalidade de acordo com período de tratamento



Pereira-Barretto AC et al Arq Bras Cardiol 2008; 91: 335-341

Figura 4- A mortalidade dos portadores de IC avançada tratados no InCor reduziu em cerca de 50% nos últimos 10 anos.

Preditor	Harzard Ratio (HR)	Intervalo de Confiança (IC) 95%	p
Etiologia Chagásica	1,99	1,30 – 3,07	0,002
Creatinina $\geq 1,4$ mg/dL	2,17	1,43 – 3,29	<0,001
Sódio ≤ 135 mEq/L	1,91	1,28 – 2,85	0,002
Betabloqueador	0,22	0,14 – 0,34	<0,001
Inibidor de ECA	0,39	0,26 – 0,59	<0,001

Tabela 1. Análise dos preditores de morte pelo Método dos Riscos e Proporcionais de Cox

REFERÊNCIAS

1. Pereira-Barretto AC. Por que, como e quando usar betabloqueadores no tratamento da insuficiência cardíaca. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*; 2004; 14 (1): 134-46.
2. McMurray JJV, Stewart S. The burden of heart failure. *Eur Heart J* 2002; 4 (suppl D): 50-58.
3. Pereira-Barretto AC, Del Carlo CH, Cardoso JN, e cols. Re-hospitalizações e morte por insuficiência cardíaca. Índices ainda alarmantes. *Arq Bras Cardiol* 2008; 91 (5): 335-341.
4. Pereira-Barretto AC. Tratamento da Insuficiência Cardíaca Crônica (capítulo 5) in Ed. Fernando Nobre e Carlos Vicente Serrano Jr, *Tratado de Cardiologia SOCESP*, Editora Manole Ltda, Barueri São Paulo, 2009: pg 1065-1074.
5. MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-07.
6. Metra M, Torp-Pedersen C, Cleland JGF et al. Should beta-blocker therapy be reduced or withdrawn after an episode of decompensated heart failure? Results from COMET. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 901-9.
7. Orso F, Baldasseroni S, Fabbri G et al. Role of beta-blockers in patients admitted for worsening heart failure in a real world setting: data from the Italian Survey on Acute Heart Failure. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 77-84.
8. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM et al. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure. Findings from the OPTIMIZE-HF program. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 190-99.
9. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC et al. B-CONVINCED: Beta-blocker continuation vs interruption in patients with congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *Eur Heart J* 2009; 30: 2186-92.
10. II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93 (supl 3): 1-65
11. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 933-89.
12. Gheorghide M, Zannad F, Sopko G et al. Acute heart failure syndromes. Current state and framework for future research. *Circulation* 2005; 112: 3958-68.
13. Lima MV, Cardoso JN, Ochiai ME, Grativol KM, Grativol OS, Brancalhão ECO, Munhoz RT, Morgado PC, Scipioni AR, Pereira-Barretto AC. É necessário suspender o betabloqueador na insuficiência cardíaca descompensada com baixo débito? *Arq Bras Cardiol* 2010; 95 (4): 530-35.
14. Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS ET al. Predischarge initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure. Results of the IMPACT-HF trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1534-41.
15. Patel P, White DL, Deswal A. Translation of clinical Trial results into practice: Temporal patterns of Beta-blocker utilization for heart failure at hospital discharge and during ambulatory follow-up. *Am Heart J* 2007; 153: 515-22.
16. 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.
17. Melo D, Pereira-Barretto AC, Ramires JAF. The impact of the rapid use of beta-blockers on ventricular remodeling and mortality in end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (14 - Suppl A): 17.
18. Del Carlo CH, Cardoso JN, Ochiai ME, Oliveira Jr MT, Scipioni AR, Ramires JAF, Pereira-Barretto AC. Tendências no tratamento e resultados clínicos de pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca descompensada - comparação de duas coortes - 1999 e 2005. *Arq Bras Cardiol* 2008; 91:163-163.