



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA  
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



---

## MONOGRAFIA

# **Tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: uma revisão sistemática**

**André Chateaubriand Campos**

Salvador (Bahia)  
Março, 2013

**UFBA- SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira**

Campos, André Chateaubriand

C198 Tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção  
p reservada:

uma revisão sistemática / André Chateaubriand Campos. Salvador : 2013.

43 p.: il. [tab.].

Anexos.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Adriana Lopes Latado Braga.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia,  
Faculdade de Medicina,  
Salvador, 2013.

1. Insuficiência cardíaca. 2 Testes de função cardíaca. 3. Mortalidade. I.  
Braga, Adriana



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA  
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



## MONOGRAFIA

# Tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: uma revisão sistemática

**André Chateaubriand Campos**

Professor orientador: **Adriana Lopes Latado Braga**  
Coorientador: **Edmundo José Nassri Câmara**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60, pré-requisito obrigatório e parcial à conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

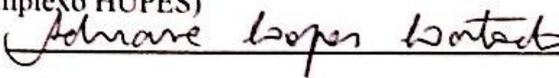
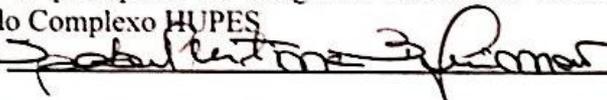
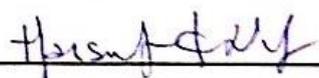
Salvador (Bahia)  
Março, 2013

**Monografia:** *Tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: uma revisão sistemática*, de **André Chateaubriand Campos**.

Professor orientador: **Adriana Lopes Latado Braga**

Coorientador: **Edmundo José Nassri Câmara**

### **COMISSÃO REVISORA**

- **Adriana Lopes Latado Braga** (Presidente), Doutora em Cardiologia, preceptora do Programa de Residência Médica em Cardiologia da Comissão de Residência Médica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (Complexo HUPES)  
Assinatura: 
- **Isabel Cristina Brito Guimarães**, Doutora em Cardiologia Pediátrica, supervisora e preceptora do Programa Residência Médica em Cardiologia Pediátrica do Complexo HUPES  
Assinatura: 
- **Clotario Neptali Carrasco Cueva**, Mestre em Cirurgia Cardiovascular, Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia  
Assinatura: 
- **Mansueto Gomes Neto**, Pós-Graduando do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia  
Assinatura: 

#### **Membro suplente**

**Marco Antonio Vasconcelos Rego**, Doutor em Saúde Pública, Professor Associado II do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Bahia e do Programa de Pós-Graduação em Saúde, Ambiente e Trabalho da Universidade Federal da Bahia

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IV Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2013.

Aos Meus Pais, João de Deus Andrade Campos e Aurea  
Chateaubriand Andrade Campos

## **EQUIPE**

- **ANDRÉ CHATEAUBRIAND CAMPOS**, estudante da graduação de medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia(UFBA)  
**Informações para contato:** Rua Humberto de Campos, Edifício Graça Top Life, ap 801, Graça, Salvador (Bahia), Brasil. Correio-e: andrecampos90@gmail.com
- **ADRIANA LOPES LATADO BRAGA**, doutora em cardiologia, preceptora do Programa de Residência Médica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos
- **EDMUNDO JOSÉ NASSRI CÂMARA**, doutor em cardiologia, professor associado da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

### **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (Complexo HUPES)

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

1. Recursos próprios do professor orientador
2. Recursos próprios do graduando

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer à minha professora orientadora, Adriana Lopes Latado Braga, pela sua prestatividade, paciência e tranquilidade infinitas. Agradecer a ela significa também agradecer a João de Deus Andrade Campos, meu pai, por ter me orientado a buscar a melhor orientadora.

## ÍNDICE

<b>ÍNDICE DE QUADROS E FIGURAS .....</b>	<b>2</b>
<b>I. RESUMO .....</b>	<b>3</b>
<b>II. OBJETIVOS .....</b>	<b>4</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>	<b>5</b>
<b>IV. METODOLOGIA .....</b>	<b>7</b>
<b>V. RESULTADOS .....</b>	<b>9</b>
<b>VI. DISCUSSÃO .....</b>	<b>22</b>
<b>VII. CONCLUSÕES.....</b>	<b>29</b>
<b>VIII. SUMMARY .....</b>	<b>30</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>31</b>

## ÍNDICE DE QUADROS E FIGURAS

<b>QUADRO 1.</b> Características gerais dos artigos incluídos na revisão sistemática	11-12
<b>QUADRO 2.</b> Características basais das amostras totais dos artigos revisados	14-15
<b>QUADRO 3.</b> Principais resultados dos artigos revisados	20-21
<b>FIGURA 1.</b> Fluxograma ilustrativo da busca realizada	10

## I. RESUMO

Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é responsável por quase 50% dos casos de insuficiência cardíaca diagnosticados na atualidade e tem prognóstico desfavorável. Diferentemente da insuficiência cardíaca sistólica, ensaios clínicos randomizados no contexto de ICFEP são limitados. **Objetivo e Método:** Realizar uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados que avaliem a eficácia da terapia farmacológica em pacientes portadores de ICFEP. Realizou-se busca de artigos no MEDLINE/PubMed e na lista de referências das principais diretrizes clínicas para tratamento de insuficiência cardíaca, por dois investigadores. De acordo com a adequação ao tema, fez-se uma seleção inicial por título e, posteriormente, pela leitura dos resumos. Os artigos lidos integralmente foram selecionados para revisão final, conforme os critérios de inclusão: avaliação de desfechos de mortalidade ou morbidade maior (internação, classe funcional, tolerância ao esforço), seguimento clínico mínimo de seis meses. **Resultados:** Nove (9) artigos foram incluídos, sendo estudados betabloqueadores (BB), inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA) e digoxina. Nenhum dos estudos demonstrou benefício clínico independente na redução do desfecho primário isolado ou combinado de mortalidade ou internação em pacientes com ICFEP. Apenas o ensaio *CHARM-preserved* encontrou redução do desfecho secundário isolado de hospitalização no grupo candesartana em relação ao placebo. **Discussão:** A terapia farmacológica habitual para o tratamento da insuficiência cardíaca não se associou à melhora da sobrevida ou da morbidade em indivíduos com ICFEP, independentemente do controle das enfermidades associadas. Pacientes com ICFEP tem inúmeras doenças coexistentes, como hipertensão arterial, diabetes melito, fibrilação atrial, doença isquêmica do coração, as quais devem ser tratadas de modo efetivo para melhorar o prognóstico. Os estudos revisados apresentam limitações, em geral, relacionadas a pequenas amostras, total de desfechos aquém do valor estimado e heterogeneidade na definição dos critérios para ICFEP, em especial, o valor mínimo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. A avaliação de desfechos primários relacionados à morbidade deve ser privilegiada em pesquisas futuras, visto que indivíduos com ICFEP compõem uma população predominantemente idosa para a qual a melhora de qualidade de vida adquire importância maior. **Conclusões:** A presente revisão sistemática não encontrou efeito clínico independente do tratamento com IECA, BRA, BB ou digoxina na redução de morte, internação ou tolerância ao esforço em pacientes com ICFEP. O tratamento da ICFEP deve basear-se no controle adequado das condições clínicas associadas, as quais geralmente interagem no processo de causação da síndrome.

**Palavras-chave:** 1. Insuficiência Cardíaca; 2. Diastólica, insuficiência cardíaca; 3. Mortalidade; 4. Tratamento; 5. Hospitalização

## **II. OBJETIVOS**

### **PRINCIPAL**

Revisar ensaios clínicos randomizados disponíveis quanto ao efeito independente de diferentes tratamentos farmacológicos na redução de mortalidade e morbidade, conforme definidos como desfechos primários, em pacientes portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

### **SECUNDÁRIO**

1. Revisar ensaios clínicos randomizados quanto ao efeito de diferentes tratamentos farmacológicos sobre os desfechos secundários relacionados à morte e morbidade, em indivíduos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A insuficiência cardíaca é a via final comum da maioria das doenças que acometem o coração, sendo um dos mais importantes desafios clínicos atuais. É uma síndrome sistêmica caracterizada por uma incapacidade do coração em bombear sangue em quantidade satisfatória para suprir as necessidades metabólicas dos tecidos, ou fazê-lo sob elevadas pressões de enchimento. A prevalência da insuficiência cardíaca tem aumentado universalmente, associando-se a fatores como envelhecimento da população, aumento da sobrevivência de pacientes que sofreram eventos coronarianos e à prevenção primária e secundária de novos eventos cardiovasculares em pessoas de alto risco cardiovascular (1–4).

Recentemente, tem ganhado ênfase a classificação da insuficiência cardíaca quanto à fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (2,5). Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), ou insuficiência cardíaca diastólica, corresponde a uma síndrome clínica geralmente congestiva, na qual a função sistólica ventricular esquerda é normal ou quase normal (6). A maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca tem tanto disfunção sistólica quanto disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, o que pode tornar difícil a tarefa de distinguir entre insuficiência cardíaca sistólica e diastólica(6,7).

Insuficiência cardíaca diastólica é responsável por quase 50% dos casos de insuficiência cardíaca diagnosticados na atualidade (8). Pacientes com insuficiência cardíaca diastólica são geralmente mais idosos, há uma maior frequência do gênero feminino e uma maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica e sobrepeso/obesidade (9–11). Ao contrário do que se pensava no passado, o prognóstico da insuficiência cardíaca diastólica não é benigno e apresenta taxas de mortalidade e morbidade a longo prazo bastante similares àquelas que acompanham os pacientes com insuficiência cardíaca sistólica (8,9,12,13).

Para o diagnóstico de ICFEP, três condições devem ser atendidas: presença de sintomas ou sinais de insuficiência cardíaca; presença de função sistólica normal, ou quase normal, e evidência de disfunção diastólica de ventrículo esquerdo. O ecodopplercardiograma é o principal exame complementar para esse fim (14). O valor da FEVE acima do qual se determina a presença de insuficiência cardíaca diastólica tem variado nos diversos estudos clínicos (15–17). Mais recentemente, tem-se adotado a

FEVE > 45-50% ao ecocardiograma como critério para função sistólica normal ou quase normal (14).

O tratamento da insuficiência cardíaca diastólica tem se baseado no tratamento dos fatores de risco cardiovasculares e das comorbidades associadas, ajustando-se os esquemas terapêuticos conforme a apresentação clínica da síndrome. São utilizados medicamentos para controle da hipertensão arterial sistêmica, doença isquêmica do coração, dislipidemia, diabetes melito, dentre outras condições (1,2,18,19). Diferentemente da insuficiência cardíaca predominantemente sistólica, ensaios clínicos randomizados no contexto de ICFEP são limitados, e, pelo menos até então, não houve demonstração consistente de benefício independente dos agentes farmacológicos investigados na redução da incidência de desfechos clínicos importantes, como morte ou reinternação (13,20). O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e controlados, publicados até novembro/2011, que tenham avaliado a eficácia da terapia farmacológica cardiovascular no risco de eventos clínicos indesejáveis importantes, como morte e reinternação, em pacientes portadores de ICFEP.

## IV. METODOLOGIA

Foi realizada uma busca eletrônica no MEDLINE/PubMed por artigos publicados até novembro de 2011, que tenham avaliado os efeitos a longo prazo de diferentes tratamentos farmacológicos no risco para os desfechos mortalidade e morbidade (hospitalização, piora de classe funcional, tolerância ao esforço), em pacientes diagnosticados com ICFEP. Os descritores utilizados foram: (*diastolic heart failure OR heart failure with preserved ejection fraction OR heart failure with preserved left ventricle ejection fraction OR preserved ejection fraction heart failure*) AND (*treatment OR treatments*). Utilizamos como limites: ensaios clínicos randomizados, em humanos e em idioma inglês. A partir dos títulos dos artigos encontrados, excluímos aqueles que claramente não estavam relacionados ao assunto, e os resumos dos estudos restantes foram lidos de forma independente pelos dois autores. Após esta etapa, foram selecionados para leitura na íntegra os artigos que obedeceram aos seguintes critérios de inclusão adicionais pré-definidos: amostra constituída de indivíduos diagnosticados com ICFEP, tempo de seguimento igual ou superior a 6 meses e avaliação de desfechos clínicos robustos (mortalidade, reinternação, classe funcional da insuficiência cardíaca). As referências desses artigos foram também analisadas na busca por publicações elegíveis para análise que pudessem não ter aparecido em nossa estratégia de busca eletrônica.

Foram utilizadas também, como fontes de busca de artigos, as listas de referências das diretrizes clínicas nacionais e internacionais mais recentes sobre diagnóstico e tratamento de insuficiência cardíaca crônica, tais como os documentos do *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, 2010) (1), *European Society of Cardiology* (ESC, 2008) (2), *American Heart Association/ American College of Cardiology* (AHA/ACC, 2009) (3) e da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2009) (4,19). Neste outro braço da busca, a mesma sequência lógica de seleção descrita acima foi seguida e com os mesmos critérios de inclusão.

A qualidade dos ensaios clínicos selecionados foi avaliada conforme o escore de Jadad (21), o qual define os estudos como de boa qualidade (escore >2) ou de má qualidade (escore ≤ 2).

Tabelas foram elaboradas resumindo as características dos estudos incluídos, as características basais dos indivíduos investigados e os resultados principais de cada pesquisa.

## V. RESULTADOS

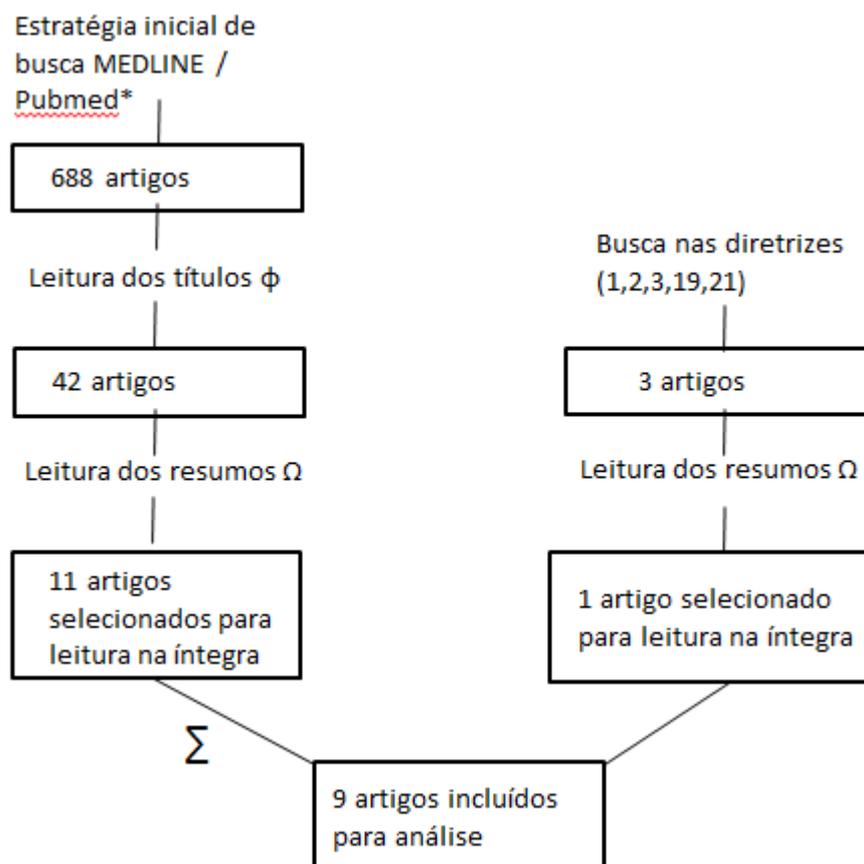
Na busca *online*, inicialmente obtivemos 688 artigos, dentre os quais excluímos 646 pela leitura dos títulos, que evidenciavam clara inadequação ao tema. Quarenta e dois artigos foram considerados inicialmente elegíveis, sendo os seus resumos lidos independentemente pelos dois autores. Após esta etapa, onze artigos foram finalmente selecionados para leitura completa, pois estavam explícitos em seus respectivos resumos os critérios de inclusão supra-citados. No outro braço da busca, constituído pela busca de artigos nas listas de referências das diretrizes clínicas, três artigos que não constaram na pesquisa *online* foram elegíveis para a leitura do resumo, sendo somente um deles selecionado para leitura integral do texto, conforme os critérios de inclusão.

Dos doze estudos lidos na íntegra, nove se adequaram plenamente aos critérios de inclusão, sendo seus resultados compilados na presente análise. Três artigos foram excluídos pelas razões a seguir: um estudo avaliou uma intervenção não farmacológica de monitoramento de tratamento (implante de monitor hemodinâmico) (22) e, em dois estudos, os desfechos primários foram aferição de dados ecocardiográficos como indicadores de melhora dos pacientes com insuficiência cardíaca (desfechos substitutos) (23,24). A Figura 1 esquematiza a busca realizada. Dentre os estudos selecionados para esta revisão, três avaliaram os efeitos de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) (15,16,26), dois testaram a eficácia de bloqueadores do receptor da angiotensina (BRAs) (27,28), dois estudaram os efeitos de betabloqueadores (BBs) (17,29) e, finalmente, dois estudos avaliaram a eficácia da digoxina em pacientes com ICFEP (30,31).

Os nove estudos incluídos na revisão foram classificados de acordo com o escore de Jadad (21), visando avaliar a qualidade metodológica. Seis estudos foram considerados como de boa qualidade (15, 17, 26-28, 30), com escore médio de 4,16. Três estudos obtiveram escore igual a 2, sendo então classificados como de má qualidade (16,29,31). A média geral do escore de Jadad foi 3,4.

O Quadro 1 traz as principais características dos estudos incluídos na presente revisão. O Quadro 2 sumariza as características basais dos pacientes estudados nos artigos revisados, e o Quadro 3 resume os resultados principais desses estudos.

**Figura 01. Fluxograma ilustrativo da busca realizada**



\*Os descritores utilizados foram: (*diastolic heart failure OR heart failure with preserved ejection fraction OR heart failure with preserved left ventricle ejection fraction OR preserved ejection fraction heart failure*) AND (*treatment OR treatments*). Utilizamos como limites: ensaios clínicos randomizados, em humanos e em idioma inglês.

φ: Nessa etapa foram excluídos 646 artigos com títulos que claramente não tratavam do tema estudado.

Ω: Para leitura na íntegra, utilizamos os seguintes critérios de inclusão: amostra de indivíduos com ICFEP, tempo de seguimento mínimo de 6 meses, avaliação de desfechos clínicos de mortalidade, reinternação, classe funcional da insuficiência cardíaca.

Σ: Nesta etapa, três artigos foram descartados: um, por avaliar intervenção não farmacológica (22) e dois, por avaliar desfechos substitutos (parâmetros ecocardiográficos) (23,24).

**Quadro 1 – Características gerais dos artigos revisados**

<b>Artigo</b>	<b>Delineamento</b>	<b>Amostra (n)/ Seguimento médio</b>	<b>Crítérios de inclusão</b>	<b>Intervenção (versus placebo ou controle)</b>
<b>Zi M et al. (2003)</b> (15)	ECR duplo cego	74/ 6 meses	Insuficiência cardíaca sintomática, $\geq 65$ anos, FEVE $\geq 40\%$ , pós-alta hospitalar	Quinapril (até 40mg) versus placebo
<b>Cleland JGf et al. (2006)</b> (26)	ECR duplo cego	850/ 26,2 meses	Insuficiência cardíaca por disfunção diastólica do VE (FEVE entre 40-50%) tratada com diurético, $>70$ anos, $\geq 1$ internação por causa cardiovascular nos últimos 6 meses	Perindopril (até 4mg) versus placebo
<b>Yip GWK et al. (2008)</b> (16)	ECR aberto (cegamento na aferição desfechos)	150/ 12 meses	Insuficiência cardíaca $<2$ meses da seleção (NYHA II-IV, congestão pulmonar ao Rx e FEVE $>45\%$ ), $>18$ anos, terapia diurética em dose estável em $>14$ dias	Ramipril (até 10mg) versus irbesartana (até 75mg) versus placebo
<b>Yusuf S et al. (2003)</b> (27)	ECR duplo cego	3023/ 36,6 meses (mediana)	Insuficiência cardíaca $\geq 4$ semanas, NYHA II-IV, $\geq 18$ anos, internação prévia por cardiopatia, FEVE $>40\%$	Candesartana (até 32mg) versus placebo
<b>Massie BM et al. (2008)</b> (28)	ECR duplo cego	4128/ 49,5 meses	Insuficiência cardíaca II-IV (NYHA), $\geq 60$ anos, internação por insuficiência cardíaca $<6$ meses, FEVE $\geq 45\%$	Irbesartana (até 300mg) versus placebo
<b>Van Veldhuisen DJ et al. (2009)</b> <sup>1</sup> (17)	ECR duplo cego	2111/ 21 meses	Insuficiência cardíaca crônica + internação por insuficiência cardíaca $<12$ meses ou FEVE $\leq 35\%$ nos últimos 6 meses, $\geq 70$ anos <sup>1</sup>	Nebivolol (até 10mg) versus placebo
<b>Nodari S et al. (2003)</b> (29)	ECR Cegamento não descrito	26/ 6 meses	Insuficiência cardíaca II-IV (NYHA) $> 6$ meses e HAS “leve”, com disfunção diastólica do VE <sup>2</sup> , FEVE $\geq 50\%$ e DDVE $<32\text{mm/m}^2$	Atenolol (até 100mg) versus nebivolol (até 5mg)
<b>Ahmed A et al. (2006)</b> <sup>3</sup> (30)	ECR duplo cego	988/ 37 meses	Insuficiência cardíaca crônica, ritmo cardíaco sinusal, FEVE $>45\%$	Digoxina (0,125 a 0,5mg) † versus placebo
<b>Meyer P et al. (2008)</b> <sup>4</sup> (31)	ECR duplo cego, amostra pareada	1832/ 37 meses	Insuficiência cardíaca crônica, ritmo cardíaco sinusal, FEVE $>45\%$ comparado com FEVE $\leq 45\%$ (em pares)	Digoxina (0,125 a 0,5mg) † versus placebo, conforme FEVE $>45\%$ ou $\leq 45\%$

ECR: ensaio clínico randomizado; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; Rx: radiografia de tórax  
FEVE medida por ecocardiograma ou ventriculografia por radionuclídeo.

<sup>1</sup> Subanálise do estudo SENIORS <sup>27</sup> com objetivo de comparar efeito do betabloqueador nebivolol (versus placebo) em pacientes com FEVE <35% e FEVE ≥35%.

<sup>2</sup> Velocidade E<A ao doppler mitral (ecocardiograma) e/ou pressão em cunha pulmonar >12mmHg em repouso ou >20mmHg no pico do exercício (medida hemodinâmica invasiva por cateter de Swan-Ganz).

<sup>3</sup> Estudo *auxiliar* do ensaio clínico DIG <sup>28</sup> cuja amostra principal foi composta de pacientes com insuficiência cardíaca e FEVE ≤45%.

† Dose de digoxina conforme idade, gênero, peso e creatinina sérica do paciente.

<sup>4</sup> Subestudo do ensaio clínico DIG <sup>28</sup>, avaliando grupos pareados de pacientes com FEVE ≤45% e FEVE >45%

O sistema renina-angiotensina-aldosterona está envolvido em muitos dos processos associados com a insuficiência cardíaca, independentemente da fração de ejeção ventricular esquerda. A avaliação do impacto da inibição desse eixo, sob diferentes formas, se justifica e foi realizada no contexto de insuficiência cardíaca diastólica. O estudo europeu PEP-CHF (*The perindopril in elderly people with chronic heart failure*) avaliou a eficácia do uso do perindopril *versus* placebo em pacientes portadores de ICFEP na redução de morte por qualquer causa e hospitalização relacionada à falência cardíaca (desfecho primário composto) (26). O diagnóstico de ICFEP foi feito pelas características clínicas da síndrome associada à demonstração de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e FEVE entre 40 e 50%. Foram randomizados 850 pacientes, idade ≥70 anos, dos quais 424 alocados para perindopril (4mg/dia) e 426 pacientes para o grupo placebo. O tempo médio de seguimento foi 2,1 anos. Os autores não encontraram diferença na incidência do desfecho primário entre os grupos perindopril e placebo [Hazard Ratio (HR) 0,92; Intervalo de Confiança (IC) 95% 0,70-1,21]. Em análise secundária dos resultados principais após o primeiro ano de seguimento, houve uma redução de morte total e internação por falência cardíaca no grupo perindopril em relação ao placebo, com significância estatística marginal (p=0,055). Esse estudo apresentou limitações metodológicas importantes como tamanho amostral final inferior ao planejado, baixa taxa de eventos, além de elevado percentual de utilização aberta (não cega) do inibidor da ECA após 1 ano. Tudo isso comprometeu a validade interna do trabalho e contribuiu para que, ao final do seguimento, o poder do estudo para detectar diferença estatisticamente significativa entre os grupos, quanto ao desfecho primário, fosse de apenas 35%. Como análises secundárias, os autores chamam atenção para a melhora na classe funcional da insuficiência cardíaca (p<0,03) e no teste de caminhada de 6 minutos (P<0,011) no grupo perindopril em relação ao placebo.

Na Inglaterra, Zi et al (15) estudaram o uso de quinapril *versus* placebo em pacientes com perfil clínico semelhante aos do estudo PEP-CHF. Esse trabalho utilizou o teste de caminhada de 6 minutos (TC6) e questionário de qualidade de vida (QOL) para avaliar o estado funcional e a qualidade de vida dos pacientes. Foram randomizados 74 indivíduos com idade média de 78 anos, em seguimento clínico de 6 meses. Como resultado, os autores não encontraram diferença entre os grupos em relação aos eventos aferidos. Esse foi um estudo pequeno, avaliando desfecho clínico menor e, portanto, considerado limitado para inferências. Posteriormente, Yip et al (16) compararam o uso de diurético (furosemida ou tiazídico) *versus* diurético e irbesartana (BRA) *versus* diurético e ramipril (IECA) em 150 pacientes (50 para cada grupo) portadores de ICFEP (definida por diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca e FEVE >45%), com idade média de 75 anos, durante seguimento de um ano. O objetivo primário foi avaliar os efeitos das diferentes estratégias na qualidade de vida/sintomas dos pacientes e na função ventricular esquerda. Para tal, foram utilizados QOL, TC6 e ecocardiogramas seriados. Este foi um estudo aberto no qual a aferição dos desfechos foi feita de modo cego. Não houve demonstração de efeito benéfico da adição de ramipril ou irbesartana na melhora dos sintomas ou da qualidade de vida dos indivíduos, diferente daquele já verificado pelo emprego isolado de diuréticos.

Quadro 2 – Características basais das amostras totais dos artigos revisados

Variáveis	Zi M et al. (2003)(15)	Cleland JGf et al. (2006) (26)	Yip GWK et al. (2008)(16)	Yusuf S et al. (2003)(27)	Massie BM et al. (2008)(28)	Van Veldhuisen DJ et al. (2009)(17)	Nodari S et al. (2003)(29)	Ahmed A et al. (2006)(30)	Meyer P et al. (2008)(31)
<b>Idade em anos (média±DP)</b>	77,5±7,0	75 (72-79)*	74±7,7	67,2±11,1	72,0±7,0	76,1±4,7	64,5±11,0	66,8±10,3	66,7±10,5
<b>Gênero masculino (%)</b>	35,25	44,5	38,7	60,0	40,0	63,0	57,7	59	74,8
<b>Tempo de sintomas (meses)</b>	17,0±19,1	9,5 (2-39)*	-----	-----	-----	-----	-----	15,5	26,5±31,7
<b>Classe funcional (NYHA) (%)</b>									
<b>I</b>	2,7	75 (I e II)	0	0	0	2,9		19,8	18,2
<b>II</b>	75,7		70	60,7	21,1	56,2	2,42±0,51	58,1	58,7
<b>III</b>	21,6	25 (III e IV)	30	37,7	76,2	38,8	(apenas II e III)	20,8	21,7
<b>IV</b>	0		0	1,6	2,7	2,0		1,2	1,2
<b>IMC kg/m<sup>2</sup> (média±DP)</b>	27,77	27,5 (25,1-30,7)*	26,9±4,0	29,1±5,7	29,7±5,3	-----	-----	-----	-----
<b>PAS mmHg (média±DP)</b>	-----	139 (128-150)*	145±21,3	136,1±18,4	137,0±15,0	139±20,6	149±21	-----	-----

<b>PAD mmHg (média±DP)</b>	-----	80 (73-88)*	80,0±12,0	77,8±10,7	79,0±9,0	80,5±11,1	92±7	-----	-----
<b>FC bpm (média±DP)</b>	-----	73 (66-82)*	77±12	71,3±12,4	72,0±11,0	79±13,7	79±11	-----	-----
<b>Hipertensão arterial sistêmica (%)</b>	29,7	79	73	64,3	88	61,8	-----	58,8	58
<b>Diabetes melito (%)</b>	14,8	21,0	20,0	28,3	28	26	-----	28,8	29,2
<b>Doença arterial coronariana (%)</b>	56,7	27 (IAM)	16 (IAM/angina)	44,3 (IAM)	31 (IAM/angina instável)	68,6	0	79,3	81,7 (IAM/angina)
<b>Fibrilação atrial (%)</b>	35,2	20,5	15,9	29,1	29,4	34,8	0	-----	-----
<b>TC6 em metros (média±DP)</b>	227,9±123,25	294 (200-380)*	297±11,9	-----	-----	-----	-----	-----	-----
<b>FEVE (%) (média±DP)</b>	58,65±11,5	65 (56-66)*	67,0±2,0	54,1±9,4	59,5±9,0	36±12,3	57±7	55,4±8,1	43,2±8

\*Valores mínimo e máximo

----: Não há referência

DP: desvio padrão; NYHA: *New York Heart Association*; IMC: Índice de Massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: Frequência; cardíaca; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IAM: Infarto agudo do miocárdio; TC6: Teste de Caminhada em 6 minutos

O estudo *CHARM-preserved* (27) comparou os efeitos de candesartana *versus* placebo em pacientes portadores de ICFEP (diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca e FEVE>40%) na incidência do desfecho primário combinado de morte cardiovascular ou hospitalização secundária à insuficiência cardíaca. O tempo de seguimento (mediana) foi de 36,6 meses. Ao início do estudo, 20% dos pacientes do grupo candesartana e 19% do grupo placebo faziam uso de IECA, e 56% dos indivíduos de ambos os grupos faziam uso de betabloqueadores. Foram randomizados 3023 pacientes em 26 países, 1514 indivíduos para candesartana (dose alvo de 32mg/dia) e 1509 para placebo. Ocorreram 333 (22%) eventos primários no grupo candesartana e 366 (24%) no grupo placebo, não havendo diferença estatística entre os grupos (HR = 0,89; IC 95% 0,77–1,03, p=0,118). Mortalidade cardiovascular foi similar entre os grupos (p=0,92). Houve menor número de hospitalizações por insuficiência cardíaca no grupo do BRA em comparação ao placebo (p=0,017), em análise secundária pré-especificada. Em 6% (33) dos pacientes do grupo candesartana, a creatinina sérica elevou-se duas ou mais vezes em relação ao basal, enquanto que o mesmo ocorreu em apenas 3% (15) dos pacientes do grupo placebo (p=0,007).

O estudo multicêntrico *Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction (I-Preserve)* (28), ensaio clínico randomizado e duplo cego, avaliou o efeito de irbesartana *versus* placebo em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática e fração de ejeção ventricular esquerda mínima de 45%. Foram randomizados 4128 pacientes com idade ≥60 anos, sendo 2061 para grupo placebo e 2067 indivíduos para o grupo irbesartana (dose alvo de 300mg/dia). O tempo médio de seguimento foi de 49,5 meses. O desfecho primário foi uma composição de morte por qualquer causa e hospitalização por causa cardiovascular; os desfechos secundários foram os componentes isolados do desfecho primário, desfecho combinado relacionado à insuficiência cardíaca, escore de qualidade de vida, nível sérico de NT-proBNP, outro composto de desfechos cardiovasculares e morte por causas cardiovasculares. A idade média dos pacientes foi 72 anos, com 60% de mulheres e 94% de caucasianos. A etiologia primária da insuficiência cardíaca foi hipertensão arterial em 64% dos pacientes e doença arterial coronariana em 25% dos casos. O desfecho primário (morte total e internação por causa cardiovascular) ocorreu em 742 pacientes (36%) no grupo irbesartana e 763 (37%) no grupo placebo (HR 0,95; IC 95% 0,86-1,05, p=0,35). Esse

efeito neutro do tratamento também foi constatado em todos os subgrupos pré-especificados. Da mesma forma, não foram observadas diferenças entre os grupos de tratamento quanto aos desfechos secundários.

Veldhuisen et al, em subanálise pré-especificada do estudo SENIORS (*Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure*) (17), comparou os desfechos deste ensaio clínico, que avaliou uso do BB nebivolol *versus* placebo, conforme a fração de ejeção do ventrículo esquerdo categorizada para esta análise em dois grupos:  $\leq 35\%$  (“fração de ejeção reduzida”) e  $>35\%$  (“fração de ejeção preservada”) <sup>23</sup>. Foram avaliados 2111 indivíduos com idade  $>70$  anos, dos quais 1359 (64%) tinham “fração de ejeção reduzida” e 752 (36%) tinham “fração de ejeção preservada”. O tempo de seguimento foi de 21 meses, o desfecho primário foi mortalidade por qualquer causa ou hospitalização por causa cardiovascular, e o desfecho secundário principal foi mortalidade por todas as causas. Nos pacientes com  $FE \leq 35\%$ , o *hazard ratio* (HR) para nebivolol *versus* placebo foi 0,86 (IC 95% 0,72-1,04;  $p=0,117$ ); nos indivíduos com  $FE > 35\%$ , HR foi 0,81 (IC 95% 0,63-1,04;  $p=0,104$ ). Os autores concluíram que não houve diferença (interação) do efeito do tratamento (nebivolol *versus* placebo) nos grupos com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida ou preservada, conforme definida pelo trabalho, nessa amostra de pacientes idosos com insuficiência cardíaca sintomática. A análise dos desfechos secundários demonstrou resultados similares, ou seja, ausência de diferença do efeito de nebivolol *versus* placebo conforme a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Em análise adicional, o estudo avaliou outro corte de FEVE para definir fração de ejeção ventricular esquerda preservada ou reduzida, equivalente a 40%. Os resultados dessas análises foram semelhantes às anteriores.

Em pequeno ensaio clínico, Nodari et al. compararam diretamente os efeitos de dois betabloqueadores, atenolol e nebivolol, em pacientes com hipertensão arterial sistêmica e sintomas de insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada (definida por  $FEVE > 50\%$ ) (29). Após 6 meses de seguimento, ambos os BB mostraram benefício em melhorar sintomas. A melhora da tolerância ao exercício após 6 meses, em relação ao estado basal, observada no grupo nebivolol não apresentou significância estatística quando comparada à magnitude da mudança observada no grupo atenolol, no mesmo período. Esse foi um estudo pequeno, no qual

eventos de morbidade clínica (tolerância ao esforço e classe funcional) compuseram apenas parte dos desfechos secundários.

Finalmente, o uso de digitálicos (digoxina) em pacientes com insuficiência cardíaca diastólica foi analisado em dois trabalhos até o presente momento, ambos utilizando o banco de dados “auxiliar” do ensaio clínico DIG (32), publicado em 1997 (28). Ahmed et al (2006) (30) avaliaram a eficácia da digoxina *versus* placebo em 988 pacientes ambulatoriais portadores de insuficiência cardíaca com FEVE >45%, em ritmo sinusal, durante tempo médio de seguimento de 37 meses. A maioria dos indivíduos tinha FEVE ≥50% (73%) e estava em classe funcional II/NYHA (58%). Ao final do estudo, ocorreram 102 desfechos primários (morte ou internação por insuficiência cardíaca) no grupo digoxina *versus* 119 no grupo placebo (HR 0,82; IC 95% 0,63-1,07; p=0,136). Em análise de seguimento de 2 anos (pré-especificada no estudo DIG), digoxina associou-se a redução de 29% no risco do desfecho primário, em relação ao placebo (HR 0,71; IC 95% 0,52-0,98; p=0,034) nesta amostra de pacientes. Digoxina não demonstrou benefício estatisticamente significativo, em relação placebo, quando se avaliou o desfecho combinado de morte cardiovascular/hospitalização por insuficiência cardíaca (similar ao desfecho primário do ensaio *CHARM-preserved* (27) ou mortalidade isoladamente. Quanto ao evento hospitalização por insuficiência cardíaca, digoxina associou-se a uma redução de sua ocorrência após 3 anos, porém sem alcançar significância estatística (p=0,094). Importante chamar atenção que todas as análises além daquela que avaliou o desfecho primário no tempo de seguimento planejado são secundárias e, portanto, difíceis de ser interpretadas pela maior chance de erros. Em 2008, Meyer et al. (31) reavaliaram o mesmo banco de dados acima descrito (do estudo DIG), porém realizaram uma comparação do efeito da digoxina entre pacientes com FEVE >45% e ≤45%, após pareamento da amostra, de modo a equilibrar potenciais diferenças nas características basais de indivíduos com insuficiência cardíaca diastólica e sistólica. Através de modelos de regressão logística multivariada, foram configurados 916 pares de pacientes portadores de insuficiência cardíaca “sistólica” e “diastólica”, balanceados em todas as covariáveis basais aferidas. O efeito da digoxina foi similar em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica e diastólica para o desfecho primário de morte ou internação pela síndrome (HR 0,85; IC 95% 0,67-1,08; p=0,188). Não houve interação entre grupo de tratamento e a FEVE. Os resultados foram similares quando

realizaram análise isolada do desfecho hospitalização e em avaliação dos desfechos após 2 anos de seguimento (análise pré-especificada).

**Quadro 3 – Resultados principais dos estudos avaliados na revisão sistemática**

<b>Desfechos</b>	Morte total + internação cardiovascular/por insuficiência cardíaca	Morte cardiovascular + internação por insuficiência cardíaca	Tolerância ao esforço/qualidade de vida	Morte cardiovascular	Internação por insuficiência cardíaca
<b>Zi M et al. (2003)(15)</b> (quinapril vs placebo) n Distância em TC6 (metros) Valor p	-----	-----	36 vs 38 267,3±124 vs 267,6±117 0,94	-----	-----
<b>Cleland JGf et al. (2006)(26)</b> (perindopril vs placebo) n RR IC 95% Valor p	424 vs 426 0,92 0,70 – 1,21 0,54	-----	-----	-----	0,86 0,61 – 1,20 0,37
<b>Yip GWK et al. (2008)(16)</b> (ramipril vs irbesartana vs placebo, além de diurético) n Distância em TC6* (metros) Valor p	-----	-----	45 vs 56 vs 50 313,4 vs 307,0 vs 319,5 0,8	-----	-----
<b>Yusuf S et al. (2003)(27)</b> (candesartana vs placebo) n RR IC 95% Valor p	-----	1514 vs 1509 0,86 0,74 – 1,00 0,051	-----	0,99 0,80 – 1,22 0,92	0,84 0,70 – 1,00 0,047
<b>Massie BM et al. (2008)(28)</b> (irbesartana vs placebo) n RR IC 95% Valor p	2067 vs 2061 0,95 0,86 – 1,05 0,35	-----	-----	1,01 0,86 – 1,18 0,92	0,95 0,81 – 1,1 0,50

<b>Van Veldhuisen DJ et al. (2009)(17)</b> (nebivolol vs placebo em pacientes com FEVE>35% e ≤35%)* n RR IC 95% Valor p	380 vs 372 vs 678 vs 681* 0,86 vs 0,81* 0,72-1,04 vs 0,63-1,04* 0,72*	-----	-----	0,82 vs 0,84* 0,52-1,3 vs 0,63-1,12* 0,93*	-----
<b>Nodari S et al. (2003)(29)</b> (atenolol vs nebivolol)  VO2 pico (ml/kg/min)	-----	-----	NS	-----	-----
<b>Ahmed A et al. (2006)# (30)</b> (digoxina vs placebo; FEVE>45%) n RR IC 95% Valor p		988 0,88 0,70-1,11 0,27		1,00 0,73-1,36 0,98	
<b>Meyer P et al. (2008)†(31)</b> (digoxina vs placebo; FEVE>45% e ≤45%) N (pares) RR IC 95% Valor p		916 0,79 vs 0,85† 0,60-1,03 vs 0,67-1,00 0,65 (interação)			0,77 vs 0,80 0,57-1,03 vs 0,62-1,03 NS (interação)

TC6=teste de caminhada em 6 minutos; RR=risco relativo (alguns estudos descrevem o *hazard ratio*); IC=intervalo de confiança; FEVE=fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NS=diferença não estatisticamente significativa

\*Os grupos de comparação estão listados na ordem: FEVE>35% + nebivolol; FEVE>35% + placebo; FEVE≤35% + nebivolol; FEVE≤35% + placebo. Os RR (ouHR) e IC 95% correspondem ao efeito de nebivolol *versus* placebo em cada grupo de FEVE; o valor p é derivado do teste para interação entre efeito de tratamento e FEVE.

#Para o desfecho primário do estudo de Ahmed A et al. (morte e internação por insuficiência cardíaca), o HR foi 0,82 (IC 95% 0,63-1,07; p=0,14)

†Amostra pareada de pacientes com insuficiência cardíaca diastólica (FEVE>45%) e sistólica (FEVE≤45%), comparando efeito da digoxina *versus* placebo, testando interação entre FEVE e tratamento. O desfecho primário foi um combinado de internação ou morte por falência cardíaca.

## VI. DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados avaliou potenciais efeitos benéficos de diferentes tratamentos farmacológicos na mortalidade e morbidade de pacientes portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção ventricular esquerda preservada ou, simplesmente, insuficiência cardíaca diastólica. De um modo geral, não foram encontrados benefícios independentes e significantes da utilização de IECA, BRA, betabloqueadores ou digoxina, em comparação a placebo ou diuréticos, na redução de desfechos primários, os quais, em geral, correspondiam à composição de morte total ou cardiovascular e internação por falência cardíaca, ou avaliações de tolerância ao esforço.

A síndrome de ICFEP é mais difícil de ser diagnosticada do que a insuficiência cardíaca com fração de ejeção ventricular reduzida. Os limites de fração de ejeção adotados nos critérios diagnósticos de ICFEP, em diferentes sociedades e organizações ou em pesquisas científicas, variam de 35% a 50%, o que demonstra a heterogeneidade dessa população (14–16,19,29,33,34). Variações entre observadores e o uso de diferentes métodos para definição da FEVE acrescentam limitações ao agrupamento desses indivíduos. Etiologias não cardíacas para os sintomas apresentados por tais pacientes também precisam ser excluídas, como doenças pulmonares crônicas ou anemia, para que ICFEP possa ser considerada com a causa provável do quadro clínico (2,3,11,12). Os pacientes portadores de ICFEP tem um maior índice de hospitalizações e morte por causas não cardiovasculares do que os pacientes com ICFER, o que reflete o importante papel que as comorbidades têm no prognóstico desses pacientes (9,11,12,35). Todos esses fatores contribuem para as dificuldades enfrentadas no planejamento e na interpretação de estudos que avaliam intervenções terapêuticas em ICFEP.

Ensaios clínicos em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica já demonstraram benefícios clínicos consistentes do tratamento farmacológico (IECA, betabloqueadores, BRA, espirolactona, hidralazina e nitrato) (36–46) na redução de mortalidade (total e por causa cardiovascular) e reinternação (total, por causa cardiovascular ou por insuficiência cardíaca), além de melhora na tolerância ao esforço e qualidade de vida. Estes estudos avaliaram apenas pacientes com insuficiência

cardíaca crônica e FEVE abaixo de 35-40%, sintomáticos ou não. Pacientes com insuficiência cardíaca fora deste perfil (FEVE>40%) não foram, portanto, originalmente avaliados nestas pesquisas.

O perfil da população portadora de ICFEP difere dos pacientes com ICFER. De forma geral, a ICFEP está mais fortemente associada ao sexo feminino, idade mais avançada e comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, fibrilação atrial e obesidade, enquanto a ICFER associa-se mais ao sexo masculino, doença arterial coronariana e uma idade mais precoce de instalação (8-13). As coortes dos três maiores ensaios clínicos incluídos nesta revisão retratam um perfil de pacientes com ICFEP similar ao descrito (10,27,28,30). Até recentemente acreditava-se que a mortalidade por ICFEP era semelhante à da ICFER, porém metanálise recente baseada em dados individuais de mais de 40 mil pacientes mostrou que o risco de morte dos pacientes com ICFEP é em geral menor do que pacientes com ICFER.(9) Entretanto, a mortalidade da ICFEP é ainda elevada (8,9,13,35).

Diferentemente do que ocorre nos ensaios clínicos em ICFER (36–38,43,47), os estudos com fármacos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA ou BRA) falharam em demonstrar benefício clínico no desfecho primário de morte ou internação nos pacientes com ICFEP (15,16,26–28). A inibição do eixo renina-angiotensina-aldosterona é um alvo terapêutico bem consolidado em pacientes com ICFER. No entanto, apesar de se acreditar que a exacerbação desse eixo neuro-humoral tenha seu papel na fisiopatologia da ICFEP, ainda há carência de evidências acerca do benefício independente da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona no contexto da falência cardíaca diastólica (48). Em nossa revisão, três estudos avaliaram o uso de IECA em ICFEP, e não houve demonstração de diferença entre os grupos de tratamento ou controle nos desfechos clínicos avaliados (15,16,26). É possível que o poder de tais estudos para detectar diferenças entre grupos tenha sido limitado por amostras pequenas (15,16) e/ou por total de desfechos ocorridos abaixo do que foi planejado (26). Outra possibilidade é que simplesmente um benefício clínico independente dos IECAs, que antagonizam o eixo renina-angiotensina-aldosterona em nível mais proximal, realmente não exista (ou seja, além do efeito favorável obtido através controle adequado das enfermidades associadas e provavelmente envolvidas na

etiologia da ICFEP). Não houve demonstração de benefício nem quanto a desfechos menores, como qualidade de vida ou melhora no teste de caminhada de 6 minutos.

Da mesma forma, os ensaios clínicos com BRA (27,28), os maiores que abordaram tratamento da ICFEP até então, também não mostraram benefício da inibição do eixo renina-angiotensina-aldosterona em nível mais distal na redução de mortalidade (por insuficiência cardíaca, por causas cardiovasculares ou total) nem de reinternações. Apenas o estudo *CHARM-preserved*, que testou a candesartana *versus* placebo, demonstrou redução no número de internações isoladamente, porém como um desfecho secundário. Novamente, é possível que o racional fisiopatológico do bloqueio de uma ativação neuro-humoral exacerbada talvez não se aplique de forma a ser um alvo terapêutico em pacientes com ICFEP, justificando os resultados do *CHARM-preserved* e do *I-Preserve*. Limitações relacionadas ao poder estatístico dos estudos com BRA não parecem uma explicação plausível para a ausência de detecção de efeito benéfico dessa classe de medicamentos, visto que os dois ensaios clínicos foram bem desenhados e conduzidos, e contaram com grande tamanho amostral. Vale ressaltar, entretanto, que, no estudo *I-Preserve*, a amostra avaliada, inclusive o grupo placebo, teve uma evolução melhor do que a prevista, resultando em número de desfechos inferior ao esperado. O papel dessa inconsistência do total de desfechos nos resultados primários do *I-Preserve* é difícil de avaliar. Todavia, analisando o conjunto de estudos com BRA ou IECA em ICFEP, até o momento, não há evidências que sustentem a prescrição destes agentes para motivo além do adequado controle das condições clínicas associadas, e potencialmente causadoras, da síndrome de ICFEP (15,16,26–28).

O uso de BBs na insuficiência cardíaca passou de uma projeção teórica para um dos pilares terapêuticos nas últimas décadas (42,49–52). Entretanto, na população concebida como portadora de ICFEP, há ainda inconsistência importante nos estudos, sem evidências que provem benefício independente significativa. Uma subanálise do estudo SENIORS (*Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure*) (17), ao comparar pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida ( $\leq 35\%$ ) e outro grupo com fração de ejeção dita “preservada” ( $> 35\%$ ), sugeriu que os efeitos do BB nebivolol são semelhantes nos dois grupos. No entanto, a fração de ejeção adotada como referência para a divisão em grupos (35%) neste estudo verdadeiramente diferencia disfunção

sistólica grave de não grave (ou seja, leve ou moderada). Apesar de a maioria dos ensaios clínicos testando BB em ICFER ter usado, como critério de inclusão, pacientes com FEVE<35% (sintomáticos ou não), o MERIT-HF (39), que avaliou succinato de metoprolol *versus* placebo, selecionou indivíduos com FEVE<40%, portanto com gravidade da doença relacionada à FEVE que variou de moderada a severa. É possível que parte dos pacientes classificados como “fração de ejeção preservada” no subestudo do SENIORS tenha, na verdade, um perfil de doença mais compatível com a ICFER, justificando o achado de resultados benéficos similares em pacientes com FEVE abaixo ou acima de 35%. Além disso, adotar o corte de FEVE em 35% (no caso, FEVE>35%) para discriminar grupo de indivíduos nos quais a falência cardíaca está sendo atribuída primariamente à disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (já que a função sistólica é considerada como quase normal) não parece realmente adequado à luz dos conhecimentos atuais. Outra análise dos dados, utilizando o limite de 40% como referência para separar os grupos pela FEVE, foi feita pelos autores, e os resultados foram relatados como similares aos anteriores, ou seja, quando o corte da FEVE foi de 35%. A interpretação desses achados deve ser bastante cuidadosa pelas limitações inerentes às próprias análises do estudo (validade interna), o que dificulta ou impossibilita a generalização dos resultados. Nodari et al. (29), em pequeno ensaio clínico, concluíram que o nebivolol mostrou-se superior ao atenolol, em pacientes hipertensos portadores de ICFEP (FEVE≥50%), no que diz respeito à melhora de parâmetros hemodinâmicos, da tolerância ao esforço e dos parâmetros ecocardiográficos. Este achado está de acordo com o encontrado em outros ensaios (53,54), o que pode ser atribuível à ação vasodilatadora do nebivolol. Este é um estudo pequeno, com limitada capacidade inferencial, devendo ser interpretado como gerador de hipótese sobre um potencial papel benéfico do BB nebivolol em pacientes com ICFEP, independente do controle da pressão arterial. Ensaios clínicos mais amplos devem ocorrer para confirmar ou não os achados apontados pelo ensaio de Nodari et al., além de testar hipóteses de efeito benéfico do nebivolol na redução de desfechos clínicos robustos (mortalidade, hospitalização).

A digoxina é certamente a droga mais antiga utilizada no tratamento da insuficiência cardíaca (32). O avanço do conhecimento ao longo de décadas fez com que a digoxina, exemplar do grupo de digitálicos que alcançou uso mais amplo na

prática médica, passasse a fazer parte do arsenal terapêutico dos pacientes com ICFER (FEVE<50-55%), especialmente se portadores de fibrilação atrial. (55,56) No entanto, os resultados do estudo DIG (32), em parceria com a publicação de ensaios clínicos com IECA e BB (36–40), restringiram bastante as indicações de digoxina, que passou a constituir terapia de segunda ou terceira linha para pacientes com ICFER, especificamente, os sintomáticos apesar do tratamento padrão atual e aqueles com fibrilação atrial que necessitam de controle da frequência cardíaca. O uso de digitálicos no cenário de ICFEP, independente do ritmo cardíaco do paciente, seria uma conduta considerada, a princípio, como inapropriada.

Os estudos que avaliaram o uso da digoxina em pacientes com ICFEP valeram-se do banco de dados do ensaio DIG (32), que demonstrou que o uso de digoxina (*versus* placebo) não reduziu mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica crônica. Os dois estudos que avaliaram secundariamente parte dos pacientes do DIG (30,31) têm sérias limitações na interpretação de seus resultados. Os autores, em análises independente e pareada que concluem não haver interação entre efeito de tratamento e FEVE, realizam cálculos estatísticos repetidos e em diferentes momentos do período de seguimento, sem os ajustes necessários, além de utilizar desfechos secundários para elaborar as suas conclusões. Tudo isto compromete sobremaneira a validade interna dos resultados. Apesar disso, de fato, não seria plausível esperar efeitos diferentes de digoxina em pacientes com ICFEP ou ICFER; ou seja, esperar-se-ia realmente a ausência de efeito da digoxina na redução do desfecho primário de mortalidade e internação por falência cardíaca em ambos os subgrupos. O resultado secundário do estudo DIG sobre o efeito benéfico da digoxina na redução de reinternações, verificado em amostra classificada globalmente como portadora de ICFER, deve ser considerado com menor força de evidência e não se presta a outras subanálises originadas da separação posterior desta amostra em subgrupos, conforme a FEVE. Portanto, entendemos que o emprego de digoxina em pacientes com ICFEP deva ser restrito aos casos que necessitem de controle adicional da frequência cardíaca por fibrilação atrial, uma condição presente em até 27% desse grupo de indivíduos (9).

Uma consideração parece importante. Pacientes com ICFEP são geralmente mais idosos do que aqueles com ICFER, além de apresentar elevada prevalência de morbidades que afetam sua qualidade de vida e justificam internações recorrentes (8–

11,35). Os maiores ensaios clínicos em insuficiência cardíaca foram desenhados para avaliar o efeito de intervenções em mortalidade ou mortalidade combinada com hospitalização. Sem dúvida, estes são os desfechos clínicos mais robustos e, quando ensaios clínicos metodologicamente bem conduzidos demonstram redução desses desfechos por alguma terapia, atinge-se a grande força de evidência a favor da intervenção avaliada. No entanto, em pacientes com ICFEP que apresentam, por idade média mais avançada, uma expectativa de vida possivelmente menor do que pacientes com ICFER identificar terapias que consistentemente melhorem qualidade de vida, índices de reinternação ou tolerância ao esforço pode ser considerado como uma estratégia de grande impacto clínico, capaz de afetar positiva e significativamente a vida dos indivíduos acometidos. Estudos futuros devem privilegiar desfechos de morbidade durante sua fase de planejamento e delineamento, especialmente os eventos passíveis de uma definição mais objetiva, como número de internamentos, teste de caminhada para avaliação de tolerância ao esforço, etc. Nos estudos revisados, observamos que os desfechos relacionados à internação e qualidade de vida foram avaliados, de forma isolada, como desfechos secundários ou em estudos metodologicamente limitados, e não houve benefício clínico consistente no emprego dos diferentes agentes farmacológicos testados em comparação aos controles. Exceção ocorreu para o desfecho relacionado à internação, no ensaio *CHARM-preserved*, que foi reduzido no grupo candesartana versus placebo (27).

A presente revisão sistemática apresenta limitações. A busca eletrônica de artigos limitada ao Medline/Pubmed pode ter restringido os resultados; no entanto, entendemos que ensaios clínicos randomizados com impacto científico realizados para o tratamento de ICFEP estejam publicados em periódicos indexados no Medline, minimizando a chance deste viés. Além disso, buscamos manualmente a lista de referências dos artigos selecionados para leitura integral do texto e das principais diretrizes clínicas nacionais e internacionais publicadas até então, o que diminui a possibilidade de não termos incluído em nossa análise estudos relevantes. O tema analisado traz outra limitação que envolve os critérios diagnósticos para ICFEP. Diferentes conceitos e padrões ecocardiográficos foram utilizados pelos estudos, o que certamente introduz em nossa análise um grupo heterogêneo de pacientes, cujas comparações podem ficar comprometidas. Além disso, erro de classificação do

diagnóstico de ICFEP pode ter ocorrido, já que se trata de síndrome com amplo diagnóstico diferencial com outras enfermidades. Esta é, no entanto, uma limitação dos artigos originais, inerente à análise do assunto.

Diante da ausência de evidências que mostrem benefício primário independente das terapias farmacológicas estudadas, o tratamento da ICFEP deve permanecer baseado no controle efetivo das morbidades, que são muito frequentes nesse grupo constituído predominantemente por mulheres, idosos e hipertensos. Ainda que o prognóstico desse grupo seja, em geral, mais favorável do que o de pacientes com ICFER (8,9), a elevada prevalência de ICFEP justifica a busca continuada de novas estratégias terapêuticas que consigam reduzir hospitalização e aumentar a sobrevida dos afetados, independente da abordagem das doenças associadas. Um grande ensaio clínico randomizado e multicêntrico, testando o antagonista do receptor da aldosterona espironolactona *versus* placebo em pacientes com ICFEP (FEVE  $\geq 45\%$ ), está em andamento (estudo TOPCAT) (57), com resultados previstos para o final de 2013. A expectativa é de um resultado promissor em mortalidade e internação, decorrente da inibição do eixo renina-angiotensina-aldosterona em seu nível mais distal, baseando-se no racional fisiopatológico das ações da aldosterona no coração insuficiente e das evidências científicas a favor do bloqueio de seu receptor em indivíduos com ICFER (47).

## VII. CONCLUSÕES

- 1- Na presente revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (nove estudos) em pacientes com ICFEP, com seguimento mínimo de seis meses, não foram encontrados benefícios clínicos independentes em mortalidade, internação ou tolerância ao esforço, associados ao uso de IECA, BRA, BB ou digoxina.
- 2- No estudo *CHARM-preserved*, reinternação por insuficiência cardíaca foi menor no grupo candesartana em relação ao placebo, porém este foi um desfecho secundário.
- 3- Os estudos revisados foram heterogêneos em vários aspectos: tamanho amostral, intervenção testada (previsto no planejamento da revisão), definição de ICFEP (conforme a FEVE), desfechos avaliados, origem dos dados (primários ou provenientes de outros estudos). Isto interfere na interpretação dos resultados, porém representa o material científico disponível no momento sobre ICFEP.
- 4- O tratamento de pacientes com ICFEP deve basear-se no controle efetivo das doenças associadas, e frequentemente causadoras da síndrome, tais como hipertensão arterial sistêmica, doença isquêmica do coração, sobrepeso/obesidade, diabetes melito, além do controle dos fatores de risco, como dislipidemia.

## VIII. SUMMARY

### **Heart failure with preserved ejection fraction treatment: a systematic review.**

Heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF) is currently observed in nearly 50% of heart failure patients and its outcomes are similar to those observed in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFREF). In spite of that, randomized clinical trials with HFPEF patients are rare. **Objective and Methods:** Here, we systematically review randomized clinical trials that evaluate the efficacy of pharmacological interventions on HFPEF patients. MEDLINE/Pubmed and main guidelines for heart failure treatment were searched by two independent investigators. We initially selected studies which titles matched the topic; then, we read their abstracts. After reading selected abstracts, inclusion criteria for final selection were: evaluation of mortality of major morbidity outcomes, such as rehospitalization, NYHA functional class or exercise tolerance, and, a follow-up time of at least 6 months. **Results:** Nine trials were included in our analyses. Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin receptor blockers (ARBs), beta blockers (BBs) and digoxin were studied. None of the trials showed independent clinical benefit on isolated primary outcome reduction or hospitalization in HFPEF patients. CHARM-preserved trial was the only one that showed isolated secondary outcome reduction of rehospitalization on candesartan group vs placebo. **Discussion:** Usual pharmacologic therapy for heart failure was not associated to improvement in mortality or morbidity, independently of comorbidities control. HFPEF patients have numerous coexisting diseases, such as hypertension, diabetes, atrial fibrillation, coronary artery disease, that must be effectively treated to improve prognosis. Reviewed studies limitations are mostly related to small samples, less than expected outcomes, and heterogeneity on the diagnostic criteria for HFPEF, specially the left ventricle ejection fraction adopted as a limit. The evaluation of morbidity related outcomes should be focused on next trials, since HFPEF patients are predominantly an elderly population, to whom life quality improvement acquires special relevance. **Conclusion:** This systematic review did not find any independent clinical benefit of ACEI, ARB, BB or digoxin treatment on mortality, hospitalization or exercise tolerance in HFPEF patients. HFPEF treatment should continue focused on associated clinical conditions, which are usually involved in this syndrome etiology.

**Keywords:** 1. Heart failure; 2. Diastolic, Heart Failure; 3. Mortality; 4. Treatment; 5. Hospitalization

## REFERÊNCIAS

1. Royal College of Physicians (UK). National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. Rehabilitation. 2010 Aug; 108
2. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the 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. European heart journal. 2008 Oct;29(19):2388–442.
3. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 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 : Developed in Collaboration. Heart Failure. 2009;
4. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. Arq Bras Cardiol 2009;92(6 supl.1):1-71;
5. Kazik A, Wilczek K, Poloński L. Management of diastolic heart failure. Cardiology journal. 2010 Jan;17(6):558–65.
6. Caruana L, Petrie MC, Davie AP, et al . Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from " diastolic heart failure" or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. General Practice. 2000;321(July). 215p.
7. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Annual review of medicine. 2004 Jan;55:373–94p.
8. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. The New England journal of medicine. 2006 Jul 20;355(3):251–9.
9. Group MG, Failure H. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. European heart journal. 2012 Jul;33(14):1750–7.
10. Campbell RT, Jhund PS, Castagno D, et al. What Have We Learned About Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction From DIG-PEF, CHARM-Preserved, and I-PRESERVE? Journal of the American College of Cardiology . American College of Cardiology Foundation; 2012 Oct 25

11. Ho JE, Gona P, Pencina MJ, et al. Discriminating clinical features of heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in the community. *European heart journal*. 2012 Jul;33(14):1734–41.
12. Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 Mar 13;59(11):998–1005.
13. Senni M, Redfield MM. Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *Journal of the American College of Cardiology*. 2001 Nov 1;38(5):1277–82.
14. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2007 Oct;28(20):2539–50.
15. Zi M, Carmichael N, Lye M. The effect of quinapril on functional status of elderly patients with diastolic heart failure. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2003 Mar;17(2):133–9.
16. Yip GWK, Wang M, Wang T, et al. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. *Heart (British Cardiac Society)*. 2008 May;94(5):573–80.
17. Van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *Journal of the American College of Cardiology*. American College of Cardiology Foundation; 2009 Jun 9;53(23):2150–8.
18. Mesquita ET, Socrates J, Rassi S, et al. Insuficiência cardíaca com função sistólica preservada. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2004 May;82(5):494–500.
19. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol* 2012; 98(1 supl. 1): 1-33
20. Hogg K, McMurray J. The treatment of heart failure with preserved ejection fraction (“diastolic heart failure”). *Heart failure reviews*. 2006 Jun;11(2):141–6.

21. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary?. *Controlled Clinical Trials* 1996;17 (1): 1–12.
22. Zile MR, Bourge RC, Bennett TOMD, et al. Clinical Trial Application of Implantable Hemodynamic Monitoring in the Management of Patients With Diastolic Heart Failure : A Subgroup Analysis of the COMPASS-HF Trial. *Journal of Cardiac Failure*. Elsevier Inc.; 2008;14(10):816–23.
23. Andersson B, Edner M, Nylander E, et al. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function . Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study ( SWEDIC ) . *European Journal of Heart Failure*. 2004;6:453–61.
24. Palazzuoli A. Effects of carvedilol therapy on restrictive diastolic filling pattern in chronic heart failure. *American Heart Journal*. 2004 Jan;147(1):73–9.
25. Zile MR, Bourge RC, Bennett TD, et al. Application of implantable hemodynamic monitoring in the management of patients with diastolic heart failure: a subgroup analysis of the COMPASS-HF trial. *Journal of cardiac failure*. Elsevier Inc.; 2008 Dec;14(10):816–23.
26. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *European heart journal*. 2006 Oct;27(19):2338–45.
27. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):777–81.
28. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *The New England journal of medicine*. 2008 Dec 4;359(23):2456–67.
29. Nodari S, Metra M, Cas LD. b-Blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension . A prospective , randomized , comparison of the long-term effects of atenolol vs . nebivolol. *Science*. 2003;c:621–7.
30. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*. 2006 Aug 1;114(5):397–403.
31. Meyer P, White M, Mujib M, et al. Digoxin and reduction of heart failure hospitalization in chronic systolic and diastolic heart failure. *The American journal of cardiology*. 2008 Dec 15;102(12):1681–6.

32. Gheorghiade M. Digoxin therapy in chronic heart failure. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*. 1997 May;11 Suppl 1:279–83.
33. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *European heart journal*. 2005 Feb;26(3):215–25.
34. Leong DP, De Pasquale CG, Selvanayagam JB. Heart failure with normal ejection fraction: the complementary roles of echocardiography and CMR imaging. *JACC. Cardiovascular imaging*. Elsevier Inc.; 2010 Apr;3(4):409–20.
35. Bhatia RS, Tu J V, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *The New England journal of medicine*. 2006 Jul 20;355(3):260–9.
36. Sharpe DN, Murphy J, Coxon R, et al. Enalapril in patients with chronic heart failure: a placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Circulation*. 1984 Aug 1;70(2):271–8.
37. Cleland JG, Dargie HJ, Hodsman GP, et al. Captopril in heart failure. A double blind controlled trial. *British heart journal*. 1984 Nov;52(5):530–5.
38. Jay NC, Gary J, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 1991;325(05):303–10.
39. Group MS. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999 Jun 12;353(9169):2001–7.
40. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Jul 5;362(9377):7–13.
41. Lechat P, Packer M, Chalon S, et al. Clinical Effects of  $\beta$ -Adrenergic Blockade in Chronic Heart Failure : A Meta-Analysis of Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trials. *Circulation*. 1998 Sep 22;98(12):1184–91.
42. Brunhuber KW, Hoffman R, Kuhn P, et al. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999 Jan 2;353(9146):9–13.
43. Granger CB, McMurray JJ V, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):772–6.

44. Sharma D, Buyse M, Pitt B, et al. Meta-Analysis of Observed Mortality Multiple-Dose Studies of Losartan in Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 2000;85:187–92.
45. Carson P, Ziesche S, Johnson G, et al. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group. *Journal of Cardiac Failure*. 1999;5(3):178–87.
46. Ferdinand K, Taylor M, Adams K, et al. Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 2004;351(20):2049–57.
47. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The Effect Of Spironolactone On Morbidity And Mortality In Patients With Severe Heart Failure. *N England J Med* 1999;341: 709–17.
48. Hogg K, McMurray J. Neurohumoral pathways in heart failure with preserved systolic function. *Progress in cardiovascular diseases*. 2005;47(6):357–66.
49. Waagstein F, Hjalmarson a, Varnauskas E, et al. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *British heart journal*. 1975 Oct;37(10):1022–36.
50. Shibata MC, Flather MD, Wang D. Systematic review of the impact of beta blockers on mortality and hospital admissions in heart failure. *European journal of heart failure*. 2001 Jun;3(3):351–7.
51. Packer M. Beta-blockade in the management of chronic heart failure. Another step in the conceptual evolution of a neurohormonal model of the disease. *European heart journal*. 1996 Apr;17 Suppl B:21–3.
52. Packer M. Current Role of Beta-Adrenergic Blockers in the Management of Chronic Heart Failure *The American Journal of Medicine*. 2001; May 7; (110): 81s-92s.
53. Fici F, Mascagni F, Van Bortel LM. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis. *American Journal of Cardiovascular Drugs* 2008; 8.1 p35.
54. Kirichenko AA, Mironova E V. Antihypertensive efficacy and tolerability of nebivolol. *Kardiologiya*. 2002 p. 35–7.
55. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation*. 2009 May 12;119(18):2516–25.
56. Vidaillet H, Greenlee RT. Rate control versus rhythm control. *Current Opinion in Cardiology*. 2005;20(1):15–20.

57. Desai AS, Lewis EF, Li R, et al. Rationale and design of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial: a randomized, controlled study of spironolactone in patients with symptomatic heart failure and preserved ejection fraction. *American heart journal* . Mosby, Inc.; 2011 Dec;162(6):966–972.e10.