
Sistema renina-angiotensina-aldosterona e doenças isquêmicas

Luiz Antonio Machado César

Resumo

Foi feita uma análise dos estudos experimentais iniciais sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, os quais serviram de base para os testes em animais com antagonistas desse sistema em vários de seus níveis de atuação. Os resultados dos vários estudos, em seres humanos, são revistos com especial ênfase naqueles desenhados para avaliar mortalidade e eventos cardiovasculares, realizados de forma randomizada, duplo-cega e controlados com placebo. Esta revisão objetivou desde os primeiros estudos com inibidores da enzima conversora da angiotensina I,

como o estudo CONSENSUS, como também os mais recentes envolvendo pacientes pós-infarto agudo do miocárdio, como o SAVE e AIRE e ressaltando os dados dos mais recentes estudos com antagonistas dos receptores AT₁ da angiotensina II e antagonistas da aldosterona, como o ELITE, o ELITE II e o RALES, além dos estudos com o uso de betabloqueadores, em portadores de insuficiência cardíaca congestiva. Como um todo, houve progressiva redução da mortalidade dos pacientes com lesão miocárdica devida à doença coronária, embora continuemos a conviver com taxas muito altas de mortes por esta causa.

Palavras-chave: Inibidor da enzima conversora da angiotensina I; Infarto agudo do miocárdio; Doença coronária.

Recebido: 20/5/00 – Aceito: 2/7/00

Rev Bras Hipertens 3: 255-60, 2000

Além dos efeitos deste sistema, em vários outros órgãos e tecidos, o que mais se estudou, talvez, sejam seus efeitos no coração e nos vasos depois dos rins. Inicialmente, os estudos no coração foram experimentais, mas muitos outros foram realizados após as observações feitas em estudos com seres humanos, especialmente pelos resultados obtidos com a inibição de

seus efeitos pelos inibidores da enzima conversora da angiotensina I (IECA), exatamente para se tentar elucidar os mecanismos envolvidos nos tecidos miocárdicos e nas artérias coronárias.

O miocárdio e o sistema. Gravas et al.^{1,2}, em estudos experimentais com coelhos, demonstraram que a infusão intravenosa de angiotensina II provocava necrose miocárdica focal,

muito parecida com as observadas com a infusão de catecolaminas². Em outros estudos com doses variáveis de angiotensina II, demonstrou-se haver necrose miocárdica no ventrículo esquerdo mesmo em concentrações similares às encontradas em várias condições clínicas em seres humanos^{3,4}. Quando se conseguiu produzir o bloqueio dos receptores da angioten-

Correspondência:

Luiz Antonio Machado César

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Divisão de Clínica – Unidade de Coronariopatia Crônica – andar AB, São Paulo, SP – 05403-900

Tel.: (0XX11) 3069-5387/535-4208 – Fax: (0XX11) 3069-5348

E-mail: lucesar@uol.com.br e dcllucesar@incor.usp.br

sina II com a saralazina, fármaco não disponível para uso oral, ficaram evidentes os benefícios do seu uso em situações experimentais de ICC⁵. Inclusive com a demonstração de grande melhora hemodinâmica e aumento do fluxo coronário mesmo com a redução da pressão arterial, em um paciente em ICC classe funcional IV. Tem-se demonstrado a existência de concentrações de renina e da enzima conversora da angiotensina I, em células do tecido miocárdico tal qual nos rins, nas glândulas salivares, no cérebro e nas artérias. Já se sabia da existência do sistema tecidual, presente em tecidos outros além das células justaglomerulares e das arteríolas aferentes e eferentes renais. Estudos realizados em experimentos com ratos hipertensos demonstram haver redução da hipertrofia ventricular com a utilização de um IECA, mesmo em doses que não reduzem a pressão arterial de animais com hipertensão arterial, o mesmo não ocorrendo com vasodilatadores arteriais diretos⁶. Também, modelos de experimentos em ratos com pinçamento da aorta abdominal acima das artérias renais, mantendo-se o estímulo para a produção sistêmica de renina e angiotensina II, demonstram haver redução da hipertrofia ventricular esquerda desenvolvida por este mecanismo com o uso de IECA. Posteriormente, experimentos com ratos submetidos a infarto agudo do miocárdio por ligadura da artéria coronária mostram que há altas concentrações da enzima conversora da angiotensina I na região do infarto e no tecido normal próximo da área infartada a partir do quarto dia do evento, avaliação esta feita por técnica de radioimunoensaio com um radio-traçador que se liga à enzima⁷. A dosagem de angiotensina II plasmática após infarto do miocárdio apresenta importante elevação, e o bloqueio do seu efeito com IECA, tanto em experimentos com animais, quanto no

homem, demonstram redução na progressão da dilatação ventricular⁸. Após alguns dias, esses níveis caem e permanecem em faixas normais. Mesmo assim, continua a acontecer hipertrofia ventricular com dilatação da cavidade do ventrículo esquerdo (VE), o que sugere a participação do sistema tecidual neste fenômeno. Quando se desenvolve clinicamente a insuficiência cardíaca, então, volta a haver aumento nas dosagens plasmáticas de renina e de angiotensina II. Quando se estudou os receptores para angiotensina nos miócitos e nas células do tecido conjuntivo, descobriu-se a presença de vários receptores, conhecendo-se bem os receptores AT₁ e AT₂. Esses estudos foram estimulados pela ocorrência do rebote em pacientes hipertensos e inicialmente controlados, em tratamento com IECA. Da mesma forma se pode verificar os efeitos redutores da hipertrofia ventricular esquerda, em vigência de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), com o uso dos antagonistas do receptor AT₁ para angiotensina⁵ bem como para os novos antagonistas da angiotensina do grupo do losartan⁹. Um outro importante efeito descrito por Weber, refere-se ao da aldosterona no estímulo da proliferação celular, especialmente do tecido conjuntivo miocárdico, em situações de ICC em corações de ratos. E mais importante, o conhecimento de que essa proliferação pode ser inibida com o uso de antagonistas da aldosterona, caso da espironolactona. Comentaremos abaixo sobre os estudos clínicos com este antagonista.

As artérias coronárias e o sistema. Os efeitos da angiotensina II, nas artérias coronárias, nem sempre são os mesmos observados em outros territórios arteriais, em especial as arteríolas renais. Mesmo altas concentrações de angiotensina II podem não levar, necessariamente, a alterações arteriolares coronárias quando da

infusão por 24 horas em coelhos¹⁰. Todavia, várias hipóteses têm sido aventadas para explicar achados de estudos clínicos em pacientes seguidos após um evento miocárdico agudo, especificamente infarto agudo do miocárdio com onda Q. Nesses estudos, que posteriormente revisaremos, além da redução da ocorrência do desenvolvimento de ICC ou da progressão desta ou da dilatação da cavidade do VE em assintomáticos, tem-se demonstrado significativa redução de novos eventos isquêmicos do coração. Assim, redução de reinfarto, do desenvolvimento de angina instável e menor número de internações por estas condições são comuns a esses vários estudos em seguimentos de 2 a 6 anos. O mecanismo responsável por esses fatos parece ser a modificação da íntima das artérias coronárias ateroscleróticas. Uma íntima doente tem seu endotélio modificado, que responde inadequadamente a vários estímulos como às catecolaminas, ao tromboxano A₂ plaquetário e mesmo à acetilcolina. Sabe-se, que a inibição da ECA promove restauração de algumas funções deste endotélio doente e assim reduz a possibilidade de complicação da placa aterosclerótica (Figura 1). Esse parece ser um mecanismo de estabilização do endotélio, além daqueles conseguidos com a redução da hipercolesterolemia. É dessa forma, reduzindo novos eventos coronários e protegendo o miocárdio da hipertrofia e dilatação, que os IECA promovem expressivas reduções das mortes observadas em inúmeros estudos, a maioria estudando pacientes após um infarto agudo.

Estudos com IECA. O primeiro estudo com número grande de pacientes foi o CONSENSUS¹¹, publicado em 1987. Pacientes com ICC CF-IV foram tratados com enalapril ou placebo, além da terapêutica de base consistindo de digital e diurético, e seguidos por, pelo menos, 6 meses.

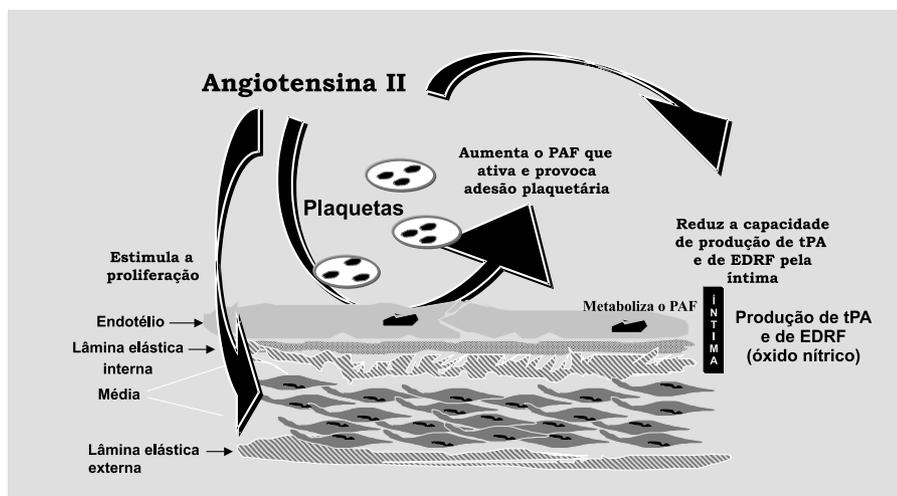


Figura 1 – A angiotensina II atua em vários fatores sanguíneos e vasculares. Atua aumentando o PAF (fator ativador da plaqueta), inibindo a produção do tPA (ativador do plasminogênio tecidual) pelas células endoteliais e induzindo a proliferação de fibroblastos e células da musculatura lisa na camada média. Os dois primeiros efeitos promovem a formação de trombos, ao favorecer a agregação plaquetária e diminuir a capacidade endotelial de promover a lise da fibrina.

Foi demonstrada redução de mortalidade da ordem de 40% ($p = 0,002$) e de 36% em um ano ($p = 0,001$). A partir desse resultado, foi realizado o estudo CONSENSUS II, agora com enalapril intravenoso, em pacientes após infarto agudo em vigência de disfunção ventricular. Não se pode observar diferenças de mortalidade e da evolução no prazo de 6 meses, embora tenha havido redução da dilatação da cavidade do VE nos meses 1 e 6¹². Baseado na premissa do bloqueio do remodelamento ventricular ou pelo menos na modificação deste pela redução da hipertrofia do VE, foi feito o estudo SOLVD¹³, com pacientes em ICC CF-I até IV, sendo que a maioria dos pacientes estava em classe III-IV na entrada no estudo. Em um dos braços deste estudo, avaliou-se os benefícios do tratamento na presença de ICC com manifestação clínica, classe II-IV, comparando-se enalapril contra placebo. Houve redução da mortalidade (-17%), melhora da classe funcional desses pacientes e redução das internações hospitalares por insuficiência cardíaca além de se mostrar, em um subestudo, reduções do tama-

nho da cavidade do VE e melhora da curva pressão/volume do VE¹⁴. Em outro braço deste estudo, chamado de *prevention*, pacientes em classe funcional I também se submeteram ao tratamento *versus* placebo. Embora sem atingir diferença estatisticamente significativa quanto à mortalidade, houve redução da progressão da ICC para classes funcionais II-IV. A maioria desses pacientes participantes nesses estudos, pelo menos 70%, tinham de base a doença aterosclerótica coronária como causa da ICC e quase 50% destes tinha história de infarto do miocárdio, sendo excluídos aqueles com infarto há menos de 3 meses da data da inclusão no estudo. Análises posteriores deste estudo mostraram uma redução significativa da ocorrência de infarto agudo do miocárdio e de internações hospitalares por evento coronário agudo (infarto, reinfarco e angina instável). Esses últimos achados são condizentes com uma melhora da disfunção endotelial e diminuição do risco de ruptura da placa aterosclerótica. Seguindo esta linha de raciocínio, procurou-se avaliar os efeitos dos IECAs logo após um

evento agudo coronário, especificamente infarto com onda Q. O primeiro estudo foi o SAVE¹⁵, que randomizou pacientes assintomáticos, mas com disfunção de VE e com fração de ejeção (FE) < 40% ao exame de ventriculografia radioisotópica, ainda nas primeiras 3 semanas, após o infarto, para receber captopril ou placebo por até 4 anos. Após 2 anos de seguimento, apareceu diferença significativa de mortalidade a favor do captopril (-17%). O tempo para aparecer essa diferença, 2 anos, foi compatível por se tratar de pacientes com menor comprometimento do VE, após o dano causado pelo infarto. Este resultado pode ser comparável ao braço *prevention* do SOLVD, com pacientes assintomáticos, embora neste último não se tenha detectado diferença de mortalidade com significado estatístico. Também se verificou no estudo SAVE redução significativa (-25%) da ocorrência de reinfarco, angina instável e internações por estas causas mais ICC. Vários outros estudos foram realizados para avaliar os efeitos dos IECAs administrado logo após um episódio de infarto. O estudo AIRE¹⁶, com ramipril, estudou pacientes com sinais e/ou sintomas de ICC após poucos dias do infarto e, nessa condição, a diferença de mortalidade aconteceu bem antes, a partir de 6 meses de seguimento e estatisticamente significativa a partir do primeiro ano (-27%). Os estudos GISSI-3¹⁷ e ISIS-4¹⁸ avaliaram, respectivamente, lisinopril e captopril em estudos também duplo-cego, placebo *versus* princípio ativo, administrados tão logo fosse feito o diagnóstico de IAM. Resultados semelhantes foram observados quanto à mortalidade. Em uma análise posterior do estudo GISSI-3, observou-se maior benefício nos pacientes que receberam o IECA nas primeiras 24 horas de infarto¹⁹, independentemente da extensão do infarto. Isto fez com que se avaliasse a possibilidade de se

utilizar um IECA em todo paciente com IAM nas primeiras 24 horas de evolução. Todavia, nas análises destes estudos, fica evidente o maior benefício para os pacientes com disfunção ventricular à avaliação clínica ou por método que mede disfunção, por exemplo o ecocardiograma, em relação à mortalidade. Por esses motivos há a proposta, incluída nas Diretrizes para o Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio da Sociedade Brasileira de Cardiologia, realizada em setembro de 1999, mas ainda não publicada, de se utilizar um IECA em todo paciente com IAM, salvo contra-indicações como hipotensão, insuficiência renal, choque cardiogênico, etc., ou quando se tenha a certeza de que a função ventricular é normal, avaliada por ecocardiograma ou medicina nuclear. Após 30 dias, aqueles que não apresentassem disfunção ventricular deixariam de recebê-lo. Embora sendo uma proposta de terapêutica racional, muito se discute sobre o custo/benefício desta, sendo que a maioria prescreve um IECA quando há evidências de infarto de grande extensão, como costumam ser aqueles ocasionados pela oclusão da artéria interventricular anterior esquerda, ou descendente anterior. Pouco se teria a acrescentar a esta estratégia, não fosse a publicação dos resultados do estudo HOPE²⁰. Nesse, 129.129 pacientes foram randomizados em um esquema 4x4, para receber ramipril 10 mg *versus* placebo e vitamina E *versus* placebo. Os pacientes eram de alto risco para futuros coronários, com diabéticos, hipertensos, portadores de angina do peito e pacientes assintomáticos com teste positivo para isquemia miocárdica. Após dois anos e meio de seguimento se verificou redução da mortalidade e de eventos coronários e acidente vascular cerebral naqueles em uso do ramipril, especialmente os diabéticos. Embora não sendo de todo inesperado, mais uma

vez, um estudo não conseguiu comprovar benefícios com o uso da vitamina E, 400 mg/dia, para reduzir mortes e, neste caso, também não reduziu eventos cardiovasculares. Com esses dados passamos a avaliar de forma muito intensa a validade de se prescrever um IECA para qualquer portador de doença coronária aterosclerótica, ou para aqueles com vários fatores de risco para esta, independentemente de já ter tido ou não um IAM.

Por fim, cabe alguns comentários a respeito dos antagonistas dos receptores da angiotensina II e da espirolactona. Diferentemente dos IECAs, esses fármacos bloqueiam, respectivamente, diretamente o receptor AT₁ da angiotensina II e os receptores da aldosterona. Dessa forma, no caso dos antagonistas da angiotensina II, qualquer rebote devido a outros vasopressores, inclusive as catecolaminas, que podem estimular esse receptor mesmo quando se bloqueia a formação da angiotensina II, seriam impedidos de exercer seu efeito, pois os antagonistas competem diretamente no receptor AT₁. Com essa premissa, e sendo esses fármacos eficazes no controle da pressão arterial com intensidade próxima aos dos IECAs, a hipótese de proteção do miocárdio e de regressão da hipertrofia comprovada experimentalmente fez com que estudos fossem realizados para avaliar seu benefício no tratamento da ICC. O estudo ELITE²¹ foi desenhado para se avaliar similaridade da eficácia e segurança do losartan 50 mg comparado ao captopril, até 150 mg, em pacientes com ICC e com idade maior que 65 anos. Após terminado, confirmou-se a hipótese de ter o losartan perfil até melhor quando se compara a frequência de efeitos colaterais. De forma não esperada houve a metade do número de mortes com o losartan em relação ao observado com o captopril. Como o estudo não havia sido

desenhado para esse fim, o estudo ELITE-II²² o foi para testar se losartan seria melhor que captopril para reduzir o número de mortes em idosos portadores de ICC. Apresentado na sessão do American Heart de 1999, constatou-se serem ambos os fármacos similares em relação à incidência de mortes após 2 anos de seguimento. Outros antagonistas de AT₁ vêm sendo testados contra IECA e contra placebo em condições de ICC e pós-infarto agudo e os resultados são aguardados para breve. Por fim, o estudo RALES²³ comparou os efeitos da espirolactona na dose inicial de 25 mg *versus* placebo, acrescentado à terapêutica convencional para o tratamento da ICC, que consistiu de um IECA sempre, mais um diurético e digital na maioria dos pacientes. Os resultados revelaram um decréscimo da ordem de 27% nas mortes e próximos a 33% nas internações por ICC, similares aos alcançados nas mesmas condições com os betabloqueadores carvedilol²⁴, bisoprolol²⁵ e metoprolol²⁶. Resumindo, ao longo dos últimos anos conseguiu-se expressivo avanço no entendimento da insuficiência cardíaca e da doença isquêmica do coração, bem como grande melhora na evolução dos pacientes, incluindo menos mortes, mais tempo de vida e com melhor qualidade de vida. Todavia, a necessidade da associação de vários fármacos vem tornando este tratamento dispendioso. É verdade que as análises de custo/benefício apontam para vantagens quando se utiliza todo esse arsenal terapêutico, mas ainda continuamos a conviver com altas taxas de mortes e infarto, apesar de todo este progresso, pois ainda só conseguimos desvendar parte dos mecanismos que iniciam e perpetuam esta doença. Pelo menos, mesmo com essas limitações e com a nossa ignorância, muito se tem feito para a melhora da qualidade e do tempo de vida dos acometidos pela doença isquêmica do coração.

Abstract

Renin-angiotensin-aldosterone system and the ischemic diseases

The experimental studies on the renin-angiotensin-aldosterone system is revisited as the basement to the understanding of animals tests with antagonists to that system in relation to the heart. Studies in human-bean suffering of coronary heart disease are also very well reviewed in special those randomised and in a double-blind, placebo controlled and designed to evaluate mortality and cardiovascular events. The results of the very first study focusing angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure, the CONSENSUS, as well as those more recent trials that included post-acute myocardial infarction patients,

like the SAVE and AIRE, are pointed-out. Together with the very new information on the angiotensin-II-receptors (AT₁) antagonists and the aldosterone-antagonist spironolactone brought by the studies ELITE, ELITE-II and RALES that gives rise to a new era in the treatment of heart failure and post-myocardial infarction patients. These data are interpreted together with the studies in which a beta-blocker was used to treat heart failure. Besides the improvement in the quality of life, expectancy of life, and reduced mortality and morbidity concerns exist about the rising costs of these multi-drugs treatments. Although cost-effectiveness supports this approach because of a significant reduction in mortality and morbidity we continue to see a very high number of deaths due to coronary heart disease.

Keywords: Acute myocardial infarction; Coronary heart disease; Angiotensin-converting enzyme.

Rev Bras Hipertens 3: 255-60, 2000

Referências

- Gavras H, Brown JJ, Lever AF, MacAdam RF, Robertson JIS. Acute renal failure, tubular necrosis and myocardial infarction induced in the rabbit by intravenous angiotensin II. *Lancet* 2: 19-22, 1971.
- Gravas H, Kremer D, Brown JJ et al. Angiotensin and nor-epinephrine-induced myocardial lesions: experimental and clinical studies in rabbits and men. *Am Heart J* 89: 329-32, 1975.
- Henriksen JH, Kastrup J, Christensen NJ. Reduced plasma nor-adrenalin during angiotensin II-induced hypertension in men. *Clinical Sciences* 68: 619-24, 1985.
- Brown JJ, Casals-Stenzel J, Cumin AMM et al. Angiotensin II, aldosterone, and arterial pressure: a quantitative approach. Arthur C. Corcoran Memorial Lecture. *Hypertension* 1: 176-9, 1979.
- Liang CS, Gavras H, Hood WB. Renin angiotensin system inhibition in conscious sodium-depleted dogs: effects on systemic and coronary hemodynamic. *J Clin Invest* 61: 881-3, 1978.
- Lins W, Scholkens BA, Ganten D. Converting enzyme inhibition specially prevents the development and induces regression of cardiac hypertrophy in rats. *Clinical and Experimental Hypertension*. Part E, Theory and Practices A11: 1344-50, 1989.
- Jackson B, Mendelsohn FAO, Johnston CI. Angiotensin converting enzyme inhibition: Prospects for the future. *J Cardiovasc Pharmacol* 18 (Suppl 7): S4-S8, 1991.
- Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 319: 81-6, 1988.
- McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomised evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 7: 1056-64, 1999.
- Kremer D, Lindop G, Brown WCB, Morton JJ, Robertson JIS. Angiotensin induced myocardial necrosis and renal failure in the rabbit: distribution of lesions and severity in relation to plasma angiotensin II concentration and arterial pressure. *Cardiovasc Research* 15: 43-6, 1981.
- The CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 316: 1429-35, 1987.
- Bonarjee VV, Carstensen S, Caidahl K, Nilsen DW, Edner M, Berning J. Attenuation of left ventricular dilatation after acute myocardial infarction by early initiation of enalapril therapy. CONSENSUS II Multi-Echo Study Group. *Am J Cardiol* 72: 1004-9, 1993.
- The SOLVD Investigators: effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325: 293-302, 1999.
- Pouleur HG, Konstam MA, Udelson JE, Rousseau MF. Changes in ventricular volume, wall thickness and wall stress during progression of left ventricular dysfunction. The SOLVD Investigators. *Am Coll Cardiol* 22: 43A-8A, 1993.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 327: 669-77, 1992.
- The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators: effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 3: 821-8, 1993.
- Gruppo Italiano per lo Studio della sopravvivenza nell'Infarto Miocardico: GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glycerin trinitrate singly and

- together on 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 343: 1115-22, 1994.
18. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 345: 669-85, 1995.
 19. Latini R, Maggioni AP, Zuanetti G. Myocardial infarction: when and how should we initiate treatment with ACE inhibitors? GISSI-3 Investigators. *Cardiology* 87: 16-22, 1996.
 20. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342: 145-53, 2000.
 21. Pitt B, Segal R, Martinez AS et al. Randomised trial of losartan *versus* captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet* 349: 747-52, 1997.
 22. A multicenter, double-blind, randomised, parallel, captopril-controlled study to evaluate the effects of losartan on mortality in patients with symptomatic heart failure. ELITE-II. Preliminary Results presented at the Scientific Session of American Heart Association, New Orleans-USA Nov, 1999.
 23. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 341: 709-17, 1999.
 24. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al, for the US Carvedilol Heart Failure Study Group: effect of carvedilol on morbidity and mortality in chronic heart failure. *N Engl J Med* 334: 1349-55, 1996.
 25. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 353: 9-13, 1999.
 26. Goldstein S, Hjalmarson A. Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF): an update after completed randomization. The International Steering Committee on behalf of the MERIT-HF Study Group. *Circulation* 98 (Suppl I): I364, 1998.