

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: O BENEFÍCIO DA TERAPIA COM BETABLOQUEADORES

HEART FAILURE: THE BENEFIT OF BETABLOCKER THERAPY.

**Renan Vieira Murad¹; Sara Kaizer Galo Perusso¹; Vanessa Teófilo da Silva ¹;
Vinícius de Jesus Stutz¹; Vitor de Ávila Haddad¹.**

Descritores: hipertensão; insuficiência cardíaca; betabloqueador; diastólica.

Keywords: hypertension; heart failure; betablocker; diastolic.

*"O conhecimento torna a alma jovem e diminui a amargura
da velhice. Colhe, pois a sabedoria armazena suavidade para o
amanhã."*

Leonardo da Vinci

RESUMO

Na síndrome de insuficiência cardíaca, há uma disfunção do miocárdio estimulando a ativação do sistema neuro-hormonal, que consiste em um mecanismo de adaptação e compensação da diminuição do débito cardíaco. Quando este estímulo se torna crônico há promoção do remodelamento cardíaco, característica fundamental na fisiopatologia desta síndrome. Desta forma, o objetivo do trabalho foi verificar a eficácia do uso crônico dos betabloqueadores, que são fármacos de primeira escolha no tratamento da insuficiência cardíaca, no remodelamento cardíaco. Foram utilizados artigos disponíveis no Scielo (Scientific Electronic Library Online) e PUBMED (US National Library of Medicine National Institutes of Health), procurados através dos descritores: heart failure, diastolic; hypertension; adrenergic beta-antagonists; betabloqueador; insuficiência cardíaca e selecionados a partir do ano do artigo, estudos realizados apenas com humanos, disponibilidade do texto na íntegra, idioma e assunto principal.

Através dos estudos, foi evidente que há ação benéfica do tratamento feito com o uso de betabloqueadores, com consequente impacto na sobrevida do paciente.

¹ Alunos do curso de graduação em medicina do UNIFESO: renanvieiramurad@hotmail.com

ABSTRACT

In heart failure syndrome, there is a myocardial dysfunction that stimulates the neurohormonal system activation, consisting of a mechanism of adaptation and compensation of decreased cardiac output. When this stimulus becomes chronic there is promotion of cardiac remodeling, a fundamental characteristic in the pathophysiology of this syndrome. In this way beta-blockers, which are drugs of first choice in the treatment of heart failure, were studied in order to verify the impact of their chronic use on cardiac remodeling. We used articles available in Scielo (Scientific Electronic Library Online) and PUBMED (National Library of Medicine National Institutes of Health), searched through the descriptors: heart failure; diastolic; hypertension; adrenergic beta-antagonists; betabloqueador; insuficiência cardíaca and selected from the year of the article, studies conducted only with humans, availability of the full text, language and main subject. Through the studies, it was evident that there is beneficial action of the treatment done with the use of beta-blockers, with consequent impact on the patient's survival.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é definida como uma complexa síndrome caracterizada pela falência do coração e incapacidade deste de propiciar suprimento sanguíneo adequado para atender às necessidades metabólicas dos tecidos na presença de pressões de enchimento normais ou fazê-lo somente com pressões de enchimento elevadas¹. A insuficiência cardíaca é a causa mais frequente de internações por doenças do aparelho cardiovascular em brasileiros acima de 20 anos de idade, representando 3% do total de internações gerais e 23% das internações por doenças cardiovasculares².

Segundo dados do DATASUS, existem cerca de dois milhões de pacientes brasileiros com IC, com 240 mil casos diagnosticados anualmente no mundo. Múltiplos fatores de riscos estão presentes de forma simultânea e precedem o surgimento da IC, o que dificulta selecionar a causa básica e definir ações específicas de planejamento de saúde, de modo a reduzir sua incidência¹.

A síndrome de insuficiência cardíaca é uma patologia de elevada prevalência, morbidade e mortalidade na atual sociedade, especialmente na faixa etária acima dos 60 anos. Essa doença possui um prognóstico ruim, com redução da qualidade de vida e sobrevida em 5 anos menor que 50%³.

Ela consiste como consequência de várias doenças, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e coronariopatias¹. Reconhece-se que a hipertensão arterial sistêmica é um precursor da insuficiência cardíaca crônica em aproximadamente 75% dos casos. Em países subdesenvolvidos, a hipertensão arterial sistêmica é a causa principal de insuficiência cardíaca

crônica com associação com doença arterial coronariana. A insuficiência cardíaca crônica com hipertensão arterial sistêmica pode se dar por disfunção sistólica ventricular esquerda ou disfunção diastólica ventricular esquerda⁴.

O remodelamento cardíaco ocorre principalmente pela ação de três hormônios, aldosterona, angiotensina-II e noradrenalina, portanto, o pilar do tratamento está relacionado à inibição desse eixo. A noradrenalina gera injúria do miócito, pois, com o tempo o estímulo excessivo leva ao alongamento da fibra e hipofuncionamento dos receptores⁵. O aumento muscular reduz a reserva coronariana e conseqüentemente aumenta o risco de isquemia nesse tecido⁶. Com isso os betabloqueadores são fundamentais para evitar o remodelamento cardíaco. Existem receptores beta-adrenérgicos tipo 1, que estão no miocárdio e possuem a função de controlar o cronotropismo e inotropismo, e existem receptores beta-adrenérgicos tipo II, que possuem a função de regular a musculatura lisa vascular e portanto influenciam a resistência vascular periférica⁷.

A diminuição do sistema simpático–adrenérgico pelo tratamento crônico com betabloqueadores, cujos resultados não são os mesmos do uso na administração aguda, levou à mudança do paradigma da contra-indicação para o uso desses agentes na IC, demonstrando grande avanço na terapêutica da IC. Uma grande quantidade de estudos têm documentado que os betabloqueadores reduzem a morbidade e mortalidade dos portadores de IC⁸.

Os betabloqueadores constituem uma classe terapêutica que possui o mecanismo de ação de bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos, contudo possuem perfis farmacológicos diferentes, visto que uma parte possui seletividade de receptores beta-adrenérgicos gerando efeitos diferentes na circulação periférica. O carvedilol é um bloqueador não seletivo beta e alfa-adrenérgico sendo geralmente associado a melhora da fração de ejeção ventricular. Já o metoprolol, é cardioseletivo, portanto possui um efeito focado na redução do cronotropismo e inotropismo gerando melhora na fração de ejeção⁹.

OBJETIVO

Primário: Fazer uma revisão da fisiopatologia da insuficiência cardíaca com ênfase no mecanismo de ação dos betabloqueadores de uso crônico.

Secundário: Considerar os benefícios à longo prazo dos betabloqueadores na remodelação cardíaca.

MÉTODOS

As pesquisas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados do Scielo (Scientific

Eletronic Library Online) e PUBMED (US National Library of Medicine National Institutes of Health), com os seguintes descritores: heart failure; heart failure, diastolic; hypertension; adrenergic beta-antagonists; betabloqueador; insuficiência cardíaca; A partir dessas descrições foram encontrados 154 artigos, onde foram empregados filtros dos mesmos a partir de: (I) conter o assunto principal, (II) disponibilidade da versão completa, (III) idioma português e inglês, (IV) conter as palavras chaves, (V) conter comparações entre os métodos e (VI) estudos feitos com humanos. Os artigos foram pré-selecionados através da leitura do título e do resumo – de modo a encaixar nos filtros propostos. A partir disso, os mesmos foram lidos na íntegra.

Ao analisar a pré-seleção dos artigos, foram selecionados 15 artigos que abrangiam o tema e as descrições necessárias.

	PubMed	Scielo	Total
Insuficiência cardíaca AND Betabloqueador	-	20	20
Adrenergic beta-antagonists AND heart failure	52	-	52
Heart Failure diastolic AND hypertension	77	5	82
Utilizados na produção científica	7	8	15

DISCUSSÃO

A síndrome de insuficiência cardíaca é uma doença de prevalência, morbidade e mortalidade muito alta na atualidade, principalmente em idosos. Essa doença tem um mal prognóstico, com redução da qualidade de vida e sobrevida em 5 anos menor que 50%³. Há prevalência importante de hipertensão arterial sistêmica (48,6%), doença arterial coronariana (19,4%), dislipidemias (17,3%) e diabetes melito (16,6%), em pacientes com IC, que evidencia a presença de uma variedade de combinações de doença isquêmica e hipertensão ou outras alterações concomitantes em pacientes com IC¹.

A idade, dimensão diastólica do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma e terapia com betabloqueadores são preditores independentes de mortalidade da insuficiência cardíaca sistólica crônica secundária à hipertensão arterial sistêmica, na ausência de coronariopatia obstrutiva⁴.

A relação entre hipertensão e insuficiência cardíaca diastólica é complexa e incompletamente compreendida. Do ponto de vista epidemiológico, a hipertensão é claramente o fator de risco predominante para insuficiência cardíaca em geral e insuficiência cardíaca diastólica em particular. No banco de dados de *Framingham*, uma história de hipertensão estava

presente em 91% dos pacientes que desenvolveram insuficiência cardíaca de qualquer tipo. Estatisticamente, a fração de casos de insuficiência cardíaca atribuíveis à hipertensão arterial foi de 39% nos homens e de 59% nas mulheres¹⁰.

O principal mecanismo pelo qual a hipertensão promove a insuficiência cardíaca diastólica é através do desenvolvimento da hipertrofia do ventrículo esquerdo. A hipertrofia do ventrículo esquerdo é uma resposta cardíaca adaptativa ao aumento da carga de trabalho e a massa do ventrículo esquerdo está diretamente relacionada à PA sistólica. A hipertrofia patológica associada à hipertensão inclui a fibrose perivascular e miocárdica e o espessamento medial das artérias coronárias intramiocárdicas, bem como a hipertrofia dos miócitos. A hipertrofia dos miócitos ocorre principalmente em resposta à deformidade mecânica, mas também é influenciada por hormônios estimuladores, incluindo norepinefrina, endotelina e angiotensina II. A hipertrofia dos miócitos sem fibrose é vista em atletas que desenvolvem hipertrofia fisiológica e parecem benignos. As biópsias de pacientes com hipertensão e hipertrofia de ventrículo esquerdo, demonstram aumento do conteúdo de colágeno e fibrosidade extensiva em comparação com corações normais. O grau de fibrose é um determinante crítico da gravidade da disfunção diastólica¹⁰.

A dilatação do ventrículo esquerdo pode levar a morte súbita cardíaca, bem como falha irreversível na bomba cardíaca secundária a taxa de aumento de consumo de oxigênio levando a isquemia e morte celular⁴. A diabetes mellitus é fator de risco para insuficiência cardíaca crônica em pacientes com hipertensão arterial sistêmica. Um estudo de coorte de 5.143 pacientes durante 14 anos, mostrou que a presença de diabetes mellitus aumenta o risco de aparecimento de insuficiência cardíaca em homens (razão de risco = 1,78, intervalo de confiança de 95% 1,23-2,59) e mulheres (razão de risco = 3,57, 95% de confiança 2,59-4,94) com hipertensão arterial sistêmica. Porém o presente estudo aponta que após o aparecimento de insuficiência cardíaca sistólica crônica, diabetes mellitus não tem impacto sobre o desfecho de pacientes com essa condição⁴.

O ano 2000 é considerado uma nova fase para o tratamento da IC crônica. Em 1999, dois estudos importantes sobre betabloqueadores na IC foram publicados, o estudo MERIT-HF e o CIBIS-II, que alicerçaram a indicação dos betabloqueadores para o tratamento da IC crônica. A prescrição de betabloqueador era em cerca de 10% dos pacientes antes de 2000, passando para 70% na avaliação em 2004. A sobrevida de portadores de Insuficiência Cardíaca tem aumentado e a otimização do tratamento com bloqueadores neuro-hormonais tem papel importante nessa melhora do prognóstico¹¹.

Estudos demonstraram que os betabloqueadores diminuem a morbidade e a mortalidade dos portadores de IC. Os mecanismos de ação pelos quais os betabloqueadores produzem efeitos benéficos nos pacientes com IC não são totalmente esclarecidos. Alguns mecanismos propostos são: diminuição dos níveis de noradrenalina plasmática e tecidual por redução da atividade simpática; elevação do *clearance* de noradrenalina e bloqueio dos efeitos tóxicos das catecolaminas sobre os miócitos com redução de apoptose e morte celular; diminuição da densidade dos beta-receptores restabelecida, em consequência da ativação adrenérgica crônica, dando ao miocárdio capacidade de responder à estimulação das catecolaminas endógenas, resultando em melhora sintomática e maior tolerância ao exercício; considerável elevação dos níveis de proteína G estimuladora (Gs), com maior atividade da adenilciclase, maior produção de ATP e maior eficiência das unidades contráteis; diminuição dos níveis de secreção de renina pelo bloqueio simpático, copiando a ação dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina e prevenindo o escape da supressão de angiotensina II pelos inibidores da enzima de conversão da angiotensina; melhora da função barorreflexa, redução da impedância aórtica (pós-carga) e melhora da eficiência circulatória; queda da falência cardíaca, com menor consumo de oxigênio pelo miocárdio, melhora da função diastólica, aumento de fluxo nas coronárias e redução de isquemia, arritmias ventriculares e morte súbita⁸.

Comparação de eficiência entre os betabloqueadores

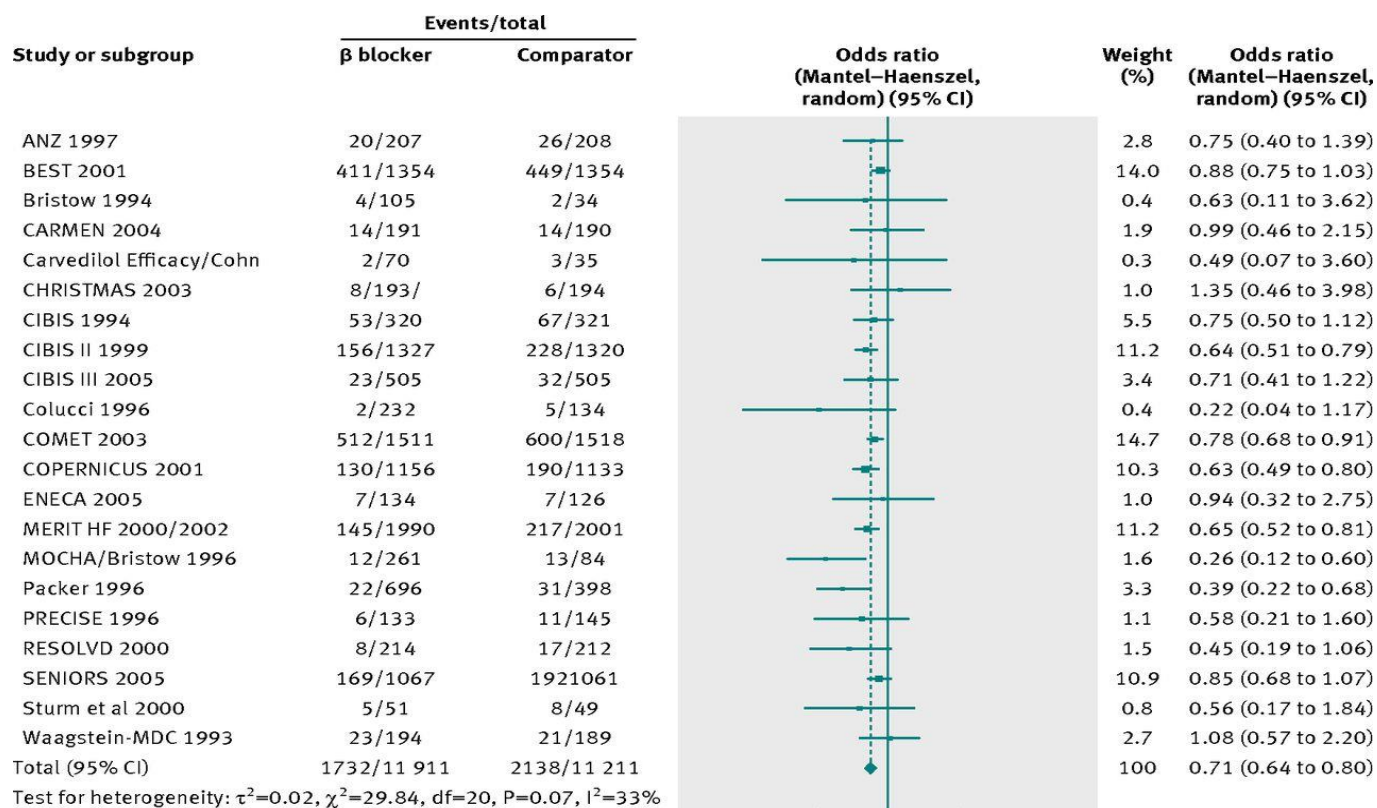


Figura 3 - Benefits of beta-blockers in patients with heart failure and reduced ejection network meta-analysis

A eficiência de um betabloqueador depende de uma variação genética dos receptores β_2 agonistas, usualmente são encontrados 2 genes (*Arg16Gln27 and Gly16Glu27*) que estão relacionados ao *downregulation* dos receptores¹². Foi realizado uma metanálise para comparar a eficácia dos betabloqueadores (Figura 1).

Todos betabloqueadores demonstraram uma diminuição da mortalidade, sendo que o efeito foi mais observado com o Carvedilol, *oddsratio* mais baixo. O Carvedilol também apresentou melhor tolerabilidade demonstrada por uma descontinuação menor do uso da medicação. O Bucindolol apresentou melhora na fração de ejeção contudo, não foi significativamente superior as outras drogas. Carvedilol também foi considerado superior ao metoprolol na manutenção de um perfil glicêmico favorável em pacientes com diabetes, melhora da sensibilidade à insulina e diminuição da progressão para a microalbuminúria, que mostrou ter efeitos cardioprotetores. A análise também mostrou que diferentes dosagens alvo de betabloqueadores individuais utilizados nos ensaios randomizados, bem como as doses médias alcançadas, não influenciaram o logaritmo do *oddsratio* de mortalidade, conforme determinado pela análise de meta-regressão ponderada¹³. O metoprolol é um betabloqueador seletivo,

lipofílico, sem atividade simpaticomimética intrínseca. Entre os betabloqueadores, metoprolol foi o primeiro e mais estudado para a IC. Em pacientes com IC, o metoprolol melhora a função cardíaca, o remodelamento ventricular esquerdo, a capacidade de exercício físico e diminuição os sintomas de IC⁸.

É importante ressaltar que a longo prazo, 10 anos, o Carvedilol se mostrou mais eficiente, apresentando uma sobrevida maior em comparação com o Metoprolol (Figura 2). Sendo considerado nível de evidencia 1A na melhora da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida¹⁴.

Sobreviventes em 10 anos de pacientes com tratamento ambulatorial recebendo Carvedilol e Succinato de metoprolol

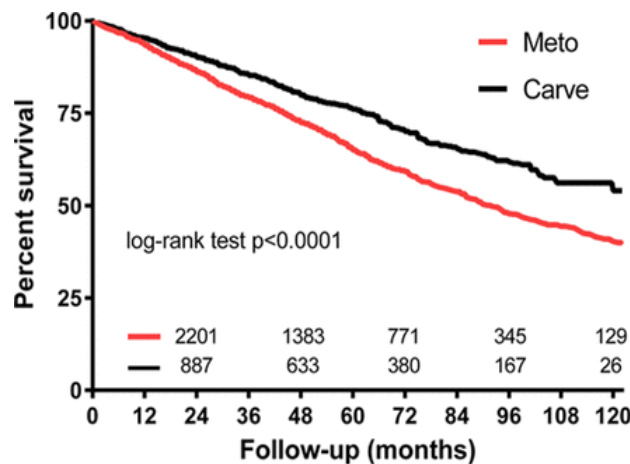


Figura 4 - Carvedilol compared with metoprolol succinate in the treatment and prognosis of patients with stable chronic heart failure

Já comparando o Carvedilol com o Nebivolol chegou-se a conclusão que ambos melhoram igualmente a fração de ejeção (de $33\pm 4\%$ para $36\pm 5\%$, $p < 0.01$ e de $34\pm 5\%$ para $37\pm 5\%$, $p < 0.01$ respectivamente). Ambos também diminuem a quantidade de peptideo natriurético atrial reafirmando o efeito protetor cardíaco visto que esse marcador, quando elevado, está associado a um maior remodelamento cardíaco⁹.

O estudo HF-ACTION foi realizado de forma randômica e multicêntrica com 2.331 pacientes em ambulatórios de insuficiência cardíaca com disfunção sistólica (classe funcional NYHA II a IV), fração de ejeção do ventrículo esquerdo $< 0,3$ evidenciou que o benefício do uso de grandes doses de betabloqueadores superam os efeitos colaterais.¹⁵.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A insuficiência cardíaca é uma doença altamente grave, pois pode permanecer por longos anos de forma assintomática gerando apenas alterações estruturais. A maioria dos pacientes que procuram ajuda médica já se encontram em fases avançadas da doença, piorando a sobrevida. Visto que a expectativa de vida do brasileiro aumenta ao longo dos anos, o número de pacientes com insuficiência cardíaca tende a se elevar nos próximos anos. No início do século XXI, surgiu um novo paradigma no tratamento dessa doença, a recomendação da comunidade científica para prescrição de betabloqueadores no tratamento da insuficiência cardíaca para a grande maioria dos pacientes.

Por esse motivo, o presente estudo visa avaliar a importância da terapêutica farmacológica com uso de betabloqueadores, assim como comparar seus diferentes fármacos, para criar uma hierarquia de eficiência. Sabe-se que insuficiência cardíaca é uma disfunção neuro-hormonal, portanto é necessário maiores estudos em relação a associação de fármacos, contudo, comparado com o placebo os betabloqueadores se mostraram eficientes em aumentar a sobrevida. Em curto prazo, epidemiologicamente, não houve significativa distinção entre os fármacos utilizados, apesar de o Carvedilol apresentar melhor controle glicêmico e maior aderência ao tratamento. Contudo em longo prazo houve diferença significativa na sobrevivência, em 10 anos, dos pacientes que realizaram o uso de Carvedilol e Metoprolol, sendo que o Carvedilol apresentou maior eficiência

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer ao professor Carlos Pereira Nunes pelo incentivo, paciência e dedicação na orientação deste trabalho, o qual só foi realizado devido a sua contribuição.

REFERÊNCIAS

1. Nogueira F., Rassi S., Corrêa K. Perfil epidemiológico, clínico e terapêutico da insuficiência cardíaca em hospital terciário. Arq. Bras. Cardiol. [Internet]. 2010 [citado 2017 Nov 17]; 95 (3): 392-398. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010001300016&lng=pt&nrm=iso
2. Corrêa A., Makdisse M., Katz M., Santana T., Yokota P., et al. Análise de diretriz de tratamento *versus* protocolo assistencial em pacientes internados por insuficiência cardíaca. Arq. Bras. Cardiol. [Internet]. 2016 [citado 2017 Nov 16]; 106 (3): 210-217. DOI: 10.5935/abc.20160018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2016000300210&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
3. Latado A., Passos L., Braga J., Santos A., Guedes R., Moura S., et al. Preditores de Letalidade Hospitalar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Avançada. Arq. Bras. Cardiol. [Internet] 2006

[citado 2017 Nov 15]; 87 (2): 185-192. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2006001500018

4. Rolande D., Fantini J., Neto A., Cordeiro J., Bestetti R. Determinantes prognósticos de pacientes com insuficiência cardíaca sistólica crônica secundária à hipertensão arterial sistêmica. *Aqr. Bras. Cardiol.* [Internet]. 2012 Dez [citado 2017 Nov 16]; 98 (1): 76-83. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2012000100012&lng=pt&nrm=iso

5. Filho J., Cardoso J., Cardoso C., Pereira-Barreto A., Reverse Cardiac Remodeling. *Arq. Bras. Cardiol.* [Internet] 2015 [citado em 2017 nov 17]; 104 (6): 502-506. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4484683/>

6. Roscani M., Matsubara L., Matsubara B. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal. *Arq. Bras. Cardiol.* [Internet] 2010 [citado em 2017 nov 15]; 94 (5): 694-702. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010000500019

7. Al Gohari M., El Khatib C., Pillon F., Gueyffier F. β Blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC cardiovasc disord.* [Internet] 2013 [citado 2017 Nov 13]; 13:52. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23848972>

8. Neto J., Mady C., Grupi C. Efeitos do Tartarato de Metoprolol em Pacientes Portadores de Insuficiência Cardíaca. *Arq. Bras. Cardiol.* [Internet]. 2006 [citado 2017 Nov 13]; 87 (3): 329-335. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2006001600016&lng=pt&nrm=iso

9. Karabacak M., Doğan A., Tayyar S., Özyaydın M., Erdoğan D., et al. Carvedilol and nebivolol, improve left ventricular systolic functions in patients with non-ischemic heart failure. *Anatol J Cardiol.* [Internet]. 2015 [citado 2017 Nov 13]; 15 (4): 271-276. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25413223>

10. Gradman A., Wilson J. Hypertension and diastolic heart failure. *Curr. Cardiol. Rep.* [Internet] 2009 Nov [citado 2017 Nov 14]; 11 (6): 422-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19863866>

11. Del Carlo C., Cardoso J., Ochia M., Oliveira M., Ramires J., Pereira-Barreto A., et al. Variação temporal no prognóstico e tratamento da insuficiência cardíaca avançada – antes e após 2000. *Arq Bras Cardiol.* [Internet] 2014 [citado 2017 Nov 13]; 102(5): 495-504. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2014000500011&lng=pt&nrm=iso

12. Peuter O., Verberne H., Kok W., Bogaard B., Schaap M., et al. Differential Effects of Nonselective Versus Selective β -Blocker on Cardiac Sympathetic Activity and Hemostasis in Patients with Heart Failure. *J Nucl Med.* [Internet] 2013 [citado 2017 Nov 14]; 54 (10). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23970363>

13. Chatterjee S., Zoccai G., Abbate A., D'Ascenzo F., Castagno D., et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ.* [Internet] 2013 [citado 2017 Nov 14]; f55. DOI: 10.1136/bmj.f55. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23325883>

14. Frohlich H., Zhao J., Tager T., Cebola R., Schelberg D., et al. Carvedilol Compared With Metoprolol Succinate in the Treatment and Prognosis of Patients With Stable Chronic Heart Failure:

Carvedilol or Metoprolol Evaluation Study. *Circ. Heart Fail.* [Internet] 2015 [citado 2017 Nov 14]; 8 (5): 87-96. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26175538>

15. Fiuzat M., Wojdyla D., Pina I., Adams K., Whellan D., O'Connor., et al. Heart Rate or Beta-Blocker Dose? Association With Outcomes in Ambulatory Heart Failure Patients With Systolic Dysfunction: Results From the HF-ACTION Trial. *JACC heartfail.* [Internet] 2016 [citado 2017 Nov 15]; 4 (2): 109-115. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26519996>