
O paradoxo do tratamento da ICC com betabloqueadores. Implicação para pacientes hipertensos

Cláudia de Cássia Firmida, Evandro Tinoco Mesquita

Resumo

Durante muitos anos, acreditou-se que os betabloqueadores deveriam ser evitados nos pacientes com insuficiência cardíaca (IC). A justificativa era de que os sintomas e a função ventricular esquerda em portadores de IC piorariam com a redução da contratilidade miocárdica, além do que se estaria abortando a resposta compensatória do estímulo simpático. A hiperativação adrenérgica como suporte hemodinâmico compensatório era considerada vital para a manutenção da homeostase. Entretanto, a partir dos resultados favoráveis obtidos em pequenas séries de casos pelo grupo sueco¹ na década de 1970 até as conclusões dos mais recentes ensaios controlados, esse dogma vem sendo sobrepujado. A disfunção ventricular na IC é um processo progressivo, independente dos sinais e sintomas clínicos. A IC assintomática evolui com risco de morte súbita, progredindo para IC clínica em 30% dos casos, em um período de 4 anos². O aumento da atividade simpática é uma das respostas neuro-humorais mais precoces em pacientes com IC e um dos fatores mais importantes no remodelamento progressivo que induz ao declínio da função miocárdica e ao prognóstico reservado desses pacientes. Dados recentes

fornechos por ensaios clínicos de importante relevância indicaram os benefícios dos betabloqueadores, em combinação com diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e digoxina, na insuficiência cardíaca crônica classe funcional II a IV, devida à disfunção ventricular sistólica. Os benefícios relacionam-se à melhora dos sintomas e capacidade funcional, do remodelamento cardíaco e da função ventricular esquerda, redução das hospitalizações por causas cardiovasculares e dos índices de mortalidade. A hipertensão arterial é uma causa primária importante de IC e se enfatiza a necessidade de prevenção da doença, intervenção precoce e controle, com o objetivo de conter a anormalidade estrutural progressiva e o desenvolvimento de IC. Os betabloqueadores são, de longa data, parte integrante fundamental do arsenal terapêutico da hipertensão arterial, principalmente se associada à doença coronariana, particularmente após infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva ou taquiarritmias. Nesta revisão se enfocam a hiperatividade adrenérgica e seus efeitos deletérios na IC, as propriedades farmacológicas dos betabloqueadores mais avaliados no tratamento da IC, os ensaios clínicos mais importantes envolvendo esses agentes e a implicação dos mesmos para pacientes hipertensos.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; Betabloqueadores; Hipertensão arterial.

Recebido: 16/10/01 – Aceito: 04/11/01

Rev Bras Hipertens 8: 458-65, 2001

Correspondência:

Evandro Tinoco Mesquita
Hospital Universitário Antonio Pedro – UFF
Rua Marquês do Paraná, 303 – Centro
CEP 24033-900 – Niterói, RJ
Tel.: (21) 2620-2828, ramal 202
E-mail: etmesquita@uol.com.br

A insuficiência cardíaca (IC) é o resultado final de, virtualmente, todas as formas de doenças cardiovasculares. Fruto de um paradoxo tecnocientífico, pois resulta do aumento da longevidade da população e de uma melhor assistência aos pacientes cardiopatas, o que permite a sua instalação na fase final de doença em muitos desses pacientes. Apesar de todos os avanços do último século nesta área, a IC é a única doença do sistema circulatório cuja prevalência insiste em aumentar, assumindo proporções de uma futura pandemia, com graves implicações socioeconômicas^{2,3}.

Nos EUA, ocorrem cerca de 550 mil novos casos/ano de IC³; no Reino Unido, ocorrem cerca de 170 mil casos/ano³. A incidência anual aumenta de menos de 1:1.000, em pacientes abaixo de 45 anos, para 10:1.000, aos 65 anos, e sobe para 30:1.000 (3%), em indivíduos com mais de 85 anos, conforme os dados do estudo de Framingham (Quadro 1)⁴.

Na população mundial, estima-se que 1% a 2% sejam portadores de IC. Nos EUA, estima-se que 4 milhões e 700 mil pessoas sofrem com a doença (Figura 1)³. Em Portugal, um recente estudo epidemiológico (estudo EPICA)⁵ aponta para uma prevalência de 4,3% da população geral, o que corresponde a cerca de 261 mil casos de IC. No Brasil, estima-se que cerca

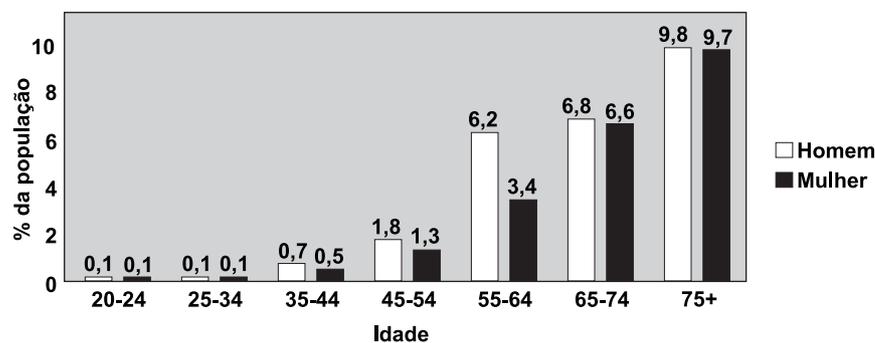


Figura 1 – Prevalência estimada da IC por idade e sexo. Estados Unidos: 1988-1994. (Extraído do NHANES III (1988-94), CDC/NCHS e American Heart Association.)

de 2 milhões de indivíduos sejam portadores de IC⁶.

Neste momento, a IC é a segunda causa mais comum de doença cardiovascular na população e estima-se que será a primeira causa de morte por doença cardiovascular em 2025.

A causa primária de IC na maioria dos estudos recentes ou estudos populacionais é a doença cardíaca isquêmica. Hipertensão arterial e doença valvular ainda são causas comuns. Entretanto, a grande maioria dos pacientes sofre de uma variedade de combinações de doença isquêmica e hipertensão ou outras alterações concomitantes. O diabetes melito freqüentemente é uma comorbidade. Esse fato é importante pois reforça a necessidade de implantação de estratégias de prevenção dessas doenças, já conhecidas, e de suas complicações

associadas, uma vez que a doença se manifesta. Portanto, enfatiza-se a necessidade de intervenção precoce e prevenção da doença.

A análise da prevalência da doença coronariana e da hipertensão sozinhas ou associadas, entre indivíduos do estudo de Framingham que desenvolveram IC crônica sintomática, mostrou que 59% dos homens e 47% das mulheres têm doença isquêmica combinada com hipertensão, que é responsável pela síndrome de IC⁴.

Durante muitos anos, a fisiopatologia da IC foi considerada puramente hemodinâmica, com vasoconstrição reflexa causando aumento da pré e pós-carga, resultando em deterioração hemodinâmica adicional. Baseado nesse conceito, admitia-se que o tratamento eficaz da IC deveria ser melhorar a contratilidade com agentes inotrópicos positivos e reduzir a sobrecarga excessiva com vasodilatadores e diuréticos. Essa estratégia, que visa apenas corrigir os distúrbios hemodinâmicos, pode melhorar os sintomas, a capacidade funcional e a qualidade de vida, porém não previne, a longo prazo, a progressão da insuficiência cardíaca nem reduz a mortalidade.

Recentemente, postula-se que a IC seja uma entidade com declínio progressivo da função ventricular devido à disfunção miocítica progres-

Quadro 1 – Conclusões baseadas em 44 anos de acompanhamento do estudo de Framingham, do NHLBI (Dados extraídos do 2001 Heart and Stroke Statistical Update³)

- A cada ano, ocorrem cerca de 550 mil novos casos de IC.
- A incidência de IC chega a 10 para cada 1.000 pessoas acima de 65 anos de idade.
- 75% dos casos tinham hipertensão arterial prévia.
- Cerca de 22% dos homens e de 46% das mulheres vítimas de IAM evoluem para IC em 6 anos.
- A taxa de mortalidade em 5 anos da IC é de 50%.
- Após o diagnóstico, a taxa de sobrevivência é menor no homem do que na mulher, mas menos de 15% das mulheres sobrevivem mais que 8 a 12 anos. A taxa de mortalidade em 1 ano nas mulheres é mais alta, com uma morte em cada cinco pacientes.
- Nos indivíduos com IC, a morte súbita cardíaca é 6 a 9 vezes mais freqüente do que na população geral.

siva (causada por alterações na expressão de genes), à perda de células (devida à necrose e à apoptose) e ao conseqüente remodelamento celular e das câmaras cardíacas. O processo de remodelamento resulta em dilatação ventricular, estresse parietal elevado, isquemia miocárdica relativa, depleção de energia, fibrose intersticial progressiva e ativação adicional dos sistemas nervoso simpático e renina-angiotensina-aldosterona⁸.

Esta série de eventos é mediada, essencialmente, pela ativação de sistemas neuro-humorais e autócrino-parácrinos que provocam vasoconstrição, retenção de sódio e água e estimulam vias promotoras de crescimento. Entre esses sistemas desempenham papel crucial o sistema nervoso simpático e o renina-angiotensina-aldosterona. Tais mudanças levaram à mudança do paradigma do controle hemodinâmico e sintomático apenas, para o tratamento dos processos fisiopatológicos subjacentes ao remodelamento, que agravam a biologia do miócito e a evolução da IC.

O aumento da atividade simpática cardíaca e dos níveis plasmáticos elevados de noradrenalina são respostas que ocorrem precocemente nos pacientes com IC. Podem ser detectados mesmo na disfunção ventricular esquerda assintomática e elevam-se adicionalmente à medida que a síndrome se agrava⁹⁻¹². Paralelamente, ocorre depleção de catecolaminas miocárdicas, em conseqüência de defeitos na síntese e captação de noradrenalina.

A ativação simpática eleva a frequência cardíaca, causa vasoconstrição arteriolar, aumento da resistência vascular periférica e renal, reduz o fluxo sanguíneo e a excreção de sódio, com o conseqüente aumento das pressões e dos volumes ventriculares. O trabalho cardíaco e o consumo de oxigênio miocárdico aumentam. A noradrenalina pode induzir hipertrofia

miocárdica, mas reduz a capacidade de a circulação coronária suprir sangue adequadamente à parede ventricular espessada, levando à isquemia miocárdica¹³. A ativação simpática pode também provocar arritmias, por aumento da automaticidade cardíaca, isquemia e hipopotassemia, mediada pelos receptores beta-2¹⁴. A estimulação dos receptores beta-1 e beta-2 provoca sobrecarga de cálcio nos miócitos cardíacos, mediada pelo monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), ativa as ATPases cálcio-dependentes, reduz os fosfatos altamente energéticos e compromete a função mitocondrial¹⁵. Além disso, estimulando o crescimento e o estresse oxidativo em células terminais diferenciadas, a noradrenalina pode desencadear apoptose^{16,17}.

Estudos diversos mostraram que o aumento da atividade simpática cardíaca é uma das principais causas do progressivo declínio da função miocárdica e do prognóstico desfavorável dos pacientes com IC^{12,18}. Níveis de noradrenalina plasmática têm um alto valor prognóstico, independentemente de outras variáveis relacionadas à função ventricular esquerda^{18,19}.

A ativação dos receptores beta-1 estimula a secreção de renina pelas células justaglomerulares do néfron e aumenta a formação de angiotensina II, que também é tóxica para os miócitos cardíacos²⁰, além de causar vasoconstrição arterial e venosa, retenção de sódio e água, aumento da pré e pós-carga²¹. Por sua vez, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona estimula a liberação adicional de catecolaminas, estabelecendo um círculo vicioso cujas interações afetam adversamente as variáveis hemodinâmicas e acentuam o remodelamento²².

O reconhecimento dos efeitos deletérios do sistema nervoso simpático na disfunção ventricular esquerda sistólica e a potencialidade da inibição da estimulação simpático-adrenérgica

pelo tratamento crônico com betabloqueadores levaram à utilização crescente desses compostos na IC.

Receptores beta-adrenérgicos

Dois subtipos de receptores beta-adrenérgicos, denominados beta-1 e beta-2, estão presentes em diferentes proporções nos diferentes tecidos. Os receptores beta-1 predominam no coração, e a estimulação destes leva a um aumento na frequência cardíaca, condução atrioventricular e contratilidade; liberação de renina das células justaglomerulares renais; e lipólise nos adipócitos. A estimulação de receptores beta-2 causa broncodilatação, vasodilatação e glicogenólise²³.

Diferentes características dos betabloqueadores

Os betabloqueadores podem ser classificados pelo grau de cardiosseletividade em relação ao seu efeito em bloquear receptores beta-1 adrenérgicos no coração comparados com aqueles que bloqueiam receptores beta-2 nos brônquios, vasos sanguíneos periféricos etc.

Algumas dessas drogas têm atividade simpaticomimética intrínseca (ASI)²⁴.

As drogas de primeira geração, como o propranolol, timolol, pindolol, nadolol, sotalol e outras, eram não-seletivas e não-vasodilatadoras. Alguns desses agentes, como o pindolol e o nadolol, na verdade apresentam atividade simpaticomimética intrínseca.

Os agentes de segunda geração, como o atenolol, o bisoprolol e o metoprolol, entre outros, eram seletivos quanto ao receptor beta-adrenérgico, mas são igualmente não-vasodilatadores. O xametarol é um agente com propriedade betabloqueadora seletiva e vasodilatadora, mas era

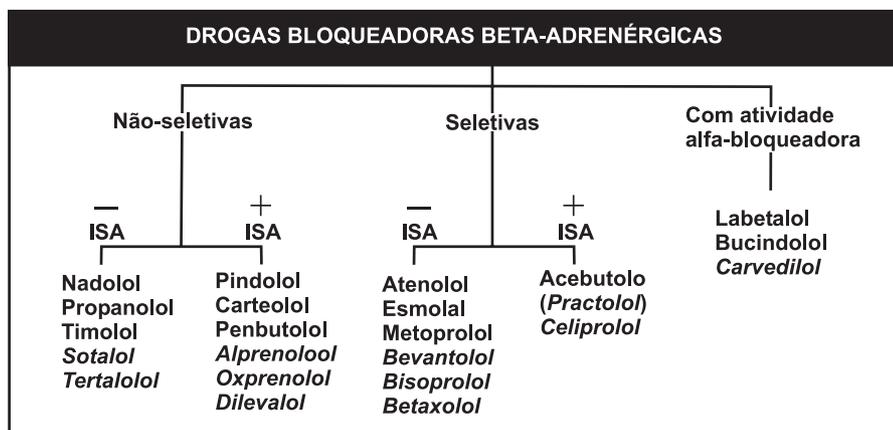


Figura 2 – Classificação dos bloqueadores beta-adrenérgicos baseada na cardios-seletividade e na atividade simpaticomimética intrínseca (ISA).

Fonte: Kaplan NM. Clinical Hypertension. 7th ed. Baltimore: Williams, p. 20, 1998.

também um agente com atividade simpaticomimética intrínseca potente. (A mortalidade alta observada nos estudos clínicos foi atribuída pelos investigadores a essa característica.)

Os agentes de terceira geração incluem o bucindolol e o carvedilol, com propriedades vasodilatadoras inespecíficas. O carvedilol tem ação vasodilatadora por efeito bloqueador alfa-1, enquanto o bucindolol, por ação vasodilatadora direta. O carvedilol, além disso, apresenta efeito antioxidante potente⁷.

As propriedades singulares do carvedilol, que exerce bloqueio adrenérgico múltiplo (beta-1, beta-2 e alfa-1), além de efeitos antioxidantes e antiproliferativos, podem ser importantes na inibição da deterioração progressiva da disfunção ventricular esquerda e da insuficiência cardíaca, porém deve ser assinalado que bloqueadores beta-1 seletivos, como metoprolol e bisoprolol, evidenciaram também esses benefícios²⁵.

Ensaios clínicos na insuficiência cardíaca

Os efeitos clínicos favoráveis do bloqueio beta-adrenérgico na IC foram relatados inicialmente por Waagstein et al.¹ e Swedberg et al.^{22,27}, em pacientes com cardiomiopatia dilatada.

Os resultados desses estudos foram recebidos com ceticismo, porque as casuísticas eram pequenas e não-controladas e prevalecia o conceito hemodinamicista sobre a importância da atividade simpática para manter a função do coração na insuficiência cardíaca. Entretanto, os benefícios obtidos com o betabloqueio após infarto do miocárdio, inclusive em pacientes com disfunção ventricular esquerda, incentivaram a realização de múltiplos ensaios na insuficiência cardíaca, alguns pequenos, outros envolvendo grande número de pacientes, duplo-cegos, randomizados e controlados, sobretudo na última década. Esses estudos mostraram, consistentemente, que a adição de um betabloqueador ao tratamento convencional da IC com diuréticos, inibidor da enzima conversora da angiotensina e digital, cronicamente, induz a melhora dos sintomas, da classe

funcional e da função ventricular esquerda. O aumento da fração de ejeção após betabloqueio a longo prazo é maior do que o observado com qualquer outro medicamento utilizado no tratamento da IC⁶. Além disso, apesar da piora clínica inicial, em alguns casos, provavelmente pela retirada do suporte adrenérgico, os estudos demonstraram melhora clínica a longo prazo na evolução da IC, com redução dos episódios de agravamento da síndrome e da necessidade de hospitalização, nos grupos tratados com betabloqueadores⁶. Posteriormente, demonstrou-se também redução significativa da mortalidade com a terapêutica betabloqueadora.

Os fármacos mais utilizados nesses ensaios, que já envolveram cerca de 10 mil pacientes, foram metoprolol, bisoprolol e carvedilol²⁵.

Nos estudos envolvendo betabloqueadores beta-1 seletivos, como o estudo *Cardiac Insufficiency Bisoprolol (CIBIS)*²⁸, o *Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC)*²⁹ e o primeiro *International Study of Infarct Survival (ISIS)*, verificou-se que o tratamento não apresentou qualquer impacto sobre a morte súbita de origem cardíaca, o que pode ser explicado pelo bloqueio de apenas um tipo de receptor beta, com o segundo receptor permitindo ainda transmissão adrenérgica substancial para o miócito, o que perpetua o risco de morte por arritmia. Em contraste, nos estudos utilizando agentes não-seletivos (timolol e propranolol), a incidência de morte súbita foi reduzida⁷.

Quadro 2 – Mecanismos propostos para explicar a ação anti-hipertensiva dos betabloqueadores

- Redução do DC.
- Inibição da renina.
- Efeitos no SNC.
- Efeitos em receptores beta pré-juncionais: redução na liberação de norepinefrina.
- Redução na resistência vascular periférica.
- Redução no tônus venomotor.
- Redução no volume plasmático.
- Restabelecimento de níveis de barorreceptores.
- Atenuação da resposta pressórica pelas catecolaminas ao exercício e ao estresse.

Fonte: Fishman WH. Clinical Pharmacology of the Beta-adrenoceptor Blocking Drugs, 2nd ed. Norwalk, CT: Applenton-Century-Crofts, p. 28, 1984.

Quando os investigadores do *CIBIS* examinaram apenas o subgrupo de pacientes sem história prévia de infarto do miocárdio, verificou-se um benefício significativo do bisoprolol sobre a mortalidade, quando comparado ao placebo. Deve-se notar, entretanto, que nos recém-finalizados *CIBIS II*³⁰ e *MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure)*³¹ os agentes beta-1 seletivos bisoprolol e metoprolol efetivamente reduziram a mortalidade.

Dados combinados de quatro estudos multicêntricos (*US Heart Failure Study*), estudo de insuficiência cardíaca leve a moderada³², estudo *PRECISE – Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise*³³ e *The Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment (MOCHA)*, abrangendo 1.094 pacientes com insuficiência cardíaca crônica, mostraram que o tratamento com carvedilol associou-se à redução de 27% no risco de hospitalização por causas cardiovasculares ($p = 0,036$) e de 38% no risco combinado de hospitalização ou morte ($p < 0,001$). Esses dados levaram à interrupção precoce do estudo. Subseqüentemente (1997), o Food and Drug Administration aprovou o medicamento para uso na insuficiência cardíaca crônica.

O *Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial – BEST*³⁴ examinou o efeito de bucindolol na mortalidade de pacientes com IC. O ensaio foi interrompido precocemente devido à ausência de benefício do bucindolol em comparação com placebo. Embora o bucindolol tenha atividade bloqueadora beta-1 e beta-2 e vasodilatadora, parece também provocar atividade simpaticomimética intrínseca, a qual poderá ser responsável pela ausência de benefícios na mortalidade observada no estudo *BEST*.

O *Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial (COPERNICUS)* foi planejado para

avaliar os efeitos do carvedilol *versus* placebo na mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional IV e seus resultados deveriam ser conhecidos no ano de 2001. Entretanto, em março de 2000, quando já haviam sido incluídos 2.200 pacientes, o DMSB (Comitê de Monitorização de Dados e Segurança) do estudo *COPERNICUS* recomendou o término do ensaio devido às evidências consistentes de efeitos favoráveis do carvedilol na sobrevida. As estimativas preliminares indicaram que a magnitude dos efeitos na sobrevida é maior do que o relatado em outros ensaios de sobrevida com betabloqueadores, excedeu os limites pré-especificados no início do estudo e foi similar em todos os subgrupos predefinidos (www.theheart.org/documents, 21 de março de 2000). O uso de betabloqueadores nesses pacientes deve ser seletivo e restrito aos profissionais com suficiente experiência no manejo da IC e, preferentemente, iniciado com o paciente hospitalizado²⁵.

Prescrevendo betabloqueadores para portadores de IC

Todos os pacientes com IC classe II, III ou IV (compensada) devido à disfunção ventricular sistólica esquerda devem ser tratados com betabloqueador, a não ser que tenha sido previamente demonstrada intolerância ao tratamento com essa droga. Os betabloqueadores são recomendados com o objetivo de melhorar os sintomas e reduzir o risco de morte e hospitalização nos casos de IC leve a moderada com fração de ejeção inferior a 40%. Os betabloqueadores devem ser adicionados aos protocolos de tratamento preexistentes quando tiverem sido estabelecidos o uso de diuréticos e um inibidor da enzima conversora da angiotensina. A digoxina

também deve ser considerada essencial nesses pacientes.

Apesar do possível mascaramento de alguns sinais de hipoglicemia pelos betabloqueadores, pacientes com diabetes melito apresentam também significativa redução na morbidade e na mortalidade³⁵.

Os pacientes não devem ser tratados com betabloqueadores se apresentarem doença broncoespástica importante ou bloqueio cardíaco ou bradicardia sintomáticos, a não ser que utilizem marcapasso. Esses pacientes devem utilizar esses medicamentos com extrema cautela se tiverem bradicardia sintomática com frequência cardíaca inferior a 60 batimentos por minuto, na ausência de betabloqueadores. Além disso, é importante lembrar que esses pacientes não devem ser tratados com betabloqueadores se houver previsão de necessidade de tratamento com beta-agonistas ou outros agentes positivos para suporte pressórico e circulatório.

Os betabloqueadores não devem ser prescritos para pacientes com descompensação aguda da IC e retenção de fluidos significativa (classe IV descompensada), necessitando de diurese intensa, ou para os que estejam recebendo terapia intravenosa para IC em ambiente hospitalar. Esses pacientes devem receber antes tratamento adequado da sua sobrecarga de volume ou choque cardiogênico, sendo posteriormente reavaliados quanto à possibilidade de tratamento com betabloqueadores, após obtenção da estabilidade clínica. A experiência atual ainda é pequena e não permite a recomendação da utilização de betabloqueadores em pacientes com disfunção ventricular esquerda sistólica assintomática (classe I da NYHA)⁷, salvo os pacientes de etiologia isquêmica, segundo o estudo *CAPRICORN*³⁶, publicado em 2001.

Os betabloqueadores devem ser utilizados em doses muito baixas, aumen-

tadas gradativamente conforme tolerados. Em todos os casos a duplicação da dose a cada duas semanas é geralmente a melhor conduta, desde que o paciente tenha sido capaz de tolerar a dose precedente. Os pacientes devem ser avaliados quanto à presença de hipotensão, bradicardia, retenção hídrica ou piora dos sintomas de IC durante a fase de ajuste da dose, conforme necessário. É também razoável a prática de reduzir os aumentos de dosagem se ocorrerem efeitos colaterais como sobrecarga de volume com doses baixas dos medicamentos. Utilizando essa abordagem conservadora, os efeitos adversos iniciais dos betabloqueadores podem ser fácil e simplesmente tratados através do acréscimo ou do aumento da dose prévia de diuréticos. A maioria dos pacientes será capaz de tolerar o tratamento com betabloqueadores a longo prazo.

É importante compreender que as respostas clínicas e funcionais (melhora da fração de ejeção do VE) aos betabloqueadores são geralmente retardadas, podendo haver necessidade de observação durante um período de dois a três meses.

Geralmente o início do tratamento com betabloqueadores está associado à ocorrência de reações adversas, sendo as principais a hipotensão, a retenção hídrica e a ocorrência de bradicardia e bloqueio cardíaco.

O uso seguro e eficaz de betabloqueadores na IC requer seleção cuidadosa dos pacientes e reconhecimento e tratamento dos efeitos colaterais. Aparentemente tanto os betabloqueadores seletivos quanto os não-seletivos têm produzido efeitos favoráveis nos estudos clínicos, mas esses agentes diferem, de qualquer forma, quanto ao grau de interferência sobre os efeitos adversos sobre o sistema nervoso simpático e, conseqüentemente, sobre o coração e a circulação. Em alguns estudos clínicos e experimentais o bloqueio alfa e beta

combinado ofereceu maior grau de proteção contra os efeitos tóxicos das catecolaminas e benefícios hemodinâmicos superiores ao uso isolado de betabloqueadores. A hipótese de que o bloqueio de múltiplos receptores apresenta vantagens sobre o bloqueio de um único tipo de receptor está sendo agora perspetivamente avaliada em um estudo em grande escala conhecido como estudo *COMET*, que está comparando os efeitos do carvedilol e metoprolol sobre a sobrevivência em mais de 3 mil pacientes com IC crônica, tratados por até quatro anos⁷. Em nossa unidade temos avaliado o propranolol em portadores de IC. Observamos melhora sintomática e na função sistólica e variáveis eletrocardiográficas semelhantes às obtidas na literatura com outros betabloqueadores^{37,38}. Como não dispomos de dados sobre impacto na mortalidade na IC com propranolol, reservamos o fármaco para indivíduos cuja condição econômica impossibilita a utilização do bisoprolol, metoprolol e carvedilol.

Da hipertensão arterial à insuficiência cardíaca

A hipertensão arterial constitui um fator de risco importante para o desenvolvimento de IC, embora os dois processos patológicos tenham sido anteriormente considerados clinicamente e com mecanismos distintos. Sabe-se atualmente que os dois são processos estruturais cardiovasculares progressivos que agem no remodelamento cardíaco e vascular como fatores contribuintes para estados mórbidos. A redução da pressão arterial não pode mais ser considerada o único objetivo do tratamento da hipertensão, e a melhora da contratilidade miocárdica não pode mais constituir o enfoque do tratamento da IC. Nas duas afecções, o alvo terapêutico deve ser uma contenção da anormalidade estrutural progressiva.

Além disso, tratamentos farmacológicos similares (inibidores da enzima de conversão da angiotensina, betabloqueadores, diuréticos, bloqueadores do receptor da angiotensina, antagonistas de cálcio) são usados nas duas afecções e têm demonstrado eficácia variável na contenção dos processos estruturais no coração e na vasculatura.

A hipertensão arterial causa um aumento na tensão no miocárdio do ventrículo esquerdo, que resulta em aumento da espessura e hipertrofia, e acelera o desenvolvimento de aterosclerose intracoronariana. A associação entre aumento da demanda e diminuição da oferta aumenta a incidência de isquemia miocárdica, infarto agudo do miocárdio, morte súbita, arritmias e IC em hipertensos.

Os betabloqueadores reduzem efetivamente a pressão arterial de muitos pacientes com hipertensão sistólica e diastólica combinadas e de pacientes idosos com hipertensão sistólica isolada (Tabela 1)³⁹. Eles foram recomendados como terapêutica de primeira linha pelo V⁴⁰ e VI⁴¹ *Report of the Joint National Commission on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*.

Os betabloqueadores com atividade vasodilatadora parecem ser mais eficazes em pacientes brancos e em pacientes jovens do que em negros. Uma combinação de baixa dose de diurético (tiazídico) e betabloqueador (bisoprolol) tem sido aprovada como uma nova terapêutica anti-hipertensiva de primeira linha^{42,43}. Os betabloqueadores são especificamente recomendados para pacientes hipertensos com doença coronariana concomitante, particularmente após infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva ou taquiarritmias⁴⁴.

Portanto, parece que os betabloqueadores continuarão a desempenhar um papel importante no tratamento da hipertensão arterial por muitos anos, até se uma escolha mais individualizada do tratamento anti-hipertensivo parecer lógica.

Tabela 1 – Propriedades farmacodinâmicas e efeitos não-cardíacos dos betabloqueadores

Druga	Seletividade beta-1 relativa	Atividade agonista parcial	Atividade estabilizadora membrana	Tônus brônquico	Adesão plaquetária	Atividade renina plasmática	RVP	FSR	FG	HDL-c	LDL-c	VLDL-triglicerídeos
Acebutolol	+	+	+	↑↔↓		↓↔	↑↔	↓↔	↓↔	↔	↔	↔
Atenolol	++	0	0	↑↔↓		↓↔	↑↔	↓↔	↓↔	↔	↔	↔
Betaxolol	+	0	0	↑↔↓		↓↔	↑↔	↓↔	↔	↔	↔	↔
Bisoprolol	++	0	0	↑↔↓		↓↔	↑↔	↓↔	↓↔	↔	↔	↔
Bucindolol	0	+	0	↑↔↓		↓↔	↓	↑↔	↔	↔	↔	↔
Carteolol	0	+	0	↑↔↓	↓	↓↔	↓↔↑	↓↔	↓↔	↔	↔	↔
Carvedilol	0	0	++	↑↔↓		↓↔	↓	↑↔	↔	↔	↔	↔
Esmolol	++	0	0	↑↔↓		↓↔	↑↔	?	?	?	?	?
Labetalol	0	+?	0	↑↔↓	↔	↓↔	↓	↔↑	↔	↔	↔	↔
Metoprolol	++	0	0	↑↔↓		↓↔	↑↔	↓↔	↓↔	↔↓	↔	↑↔
Nadolol	0	0	0	↔↓		↓↔	↑	↑	↓↔	?	?	?
Oxprenolol	0	+	+	↑↔↓	↓	↓↔	↑↔	↓↔	↓	?	?	?
Penbutolol	0	+	0	↑↔↓		↓↔	↔↓	?	?	?	?	?
Pindolol	0	++	0	↑↔↓	↓	↓↔↑	↔↓	↓↔	↓↔	↔	↔	↔
Propranolol	0	0	++	↔↓	↓	↓	↑	↓	↓	↓	↔	↑
Sotalol	0	0	0	↔↓		↓	↑	↓	↓	?	?	?
Timolol	0	0	0	↔↓	↓	↓	↑	↓	↓	?	?	?
Isômero: d-propranolol	0	0	++	↔	↓	↔	↔	↔	↔	?	?	?

RVP = Resistência vascular periférica; FSR = fluxo sanguíneo renal; FG = filtração glomerular.

Fonte: Frishman WH. Clinical pharmacology of the beta-adrenoceptor blocking drugs, 2nd ed. Norwalk, CT: Applenton-Century-Crofts, p. 36-7, 1984; e Frishman WH. Beta-adrenergic blockers. *Med Clin North Am* 72(1): 61, 1988.

Abstract

The paradox of congestive heart failure treatment with beta blockers. Implication for hypertensive patients

For several years, it has been believed that beta blockers should be avoided in heart failure (HF) patients. The justification was that the HF patients symptoms and the ventricular function would get worse with the myocardial contractility reduction, in addition to the compensatory response inhibition of sympathetic stimulus. The adrenergic hyperactivation as compensatory hemodynamic support was considered vital for the homeostasis maintenance. Meanwhile, from favourable results acquired in small case series by the Swedish group¹ in the 70's decade up to the most recent controlled assays conclusions, this dogma has been surpassed. The HF ventricular dysfunction is a progressive process, sign and symptom independent. The asymptomatic HF develops with sudden death risk, and in 30% of the cases it advances to clinical HF in four years². The sympathetic activity increase is one of the most precocious neurohormonal responses in HF patients and one of the most important factors in the progressive

remodeling that induces to myocardial function decay and poor prognostics of these patients. Recent data provided by relevant clinical assays denoted the beta blockers benefits, in combination with diuretics, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, and digoxin, in chronic heart failure functional class II to IV, due to systolic ventricular dysfunction. The benefits are related to the improvement of symptoms, functional capacity, cardiac remodeling, left ventricular function, hospitalization reduction for cardiovascular causes, and death-rate. The arterial hypertension is an important HF primary cause and that emphasizes the need for this disease prevention, premature intervention and control, for containing the progressive structural abnormality and HF development. The beta blockers are, of long standings, fundamental integrant part of the arterial hypertension therapeutic arsenal, mainly if put it together with coronary disease, especially after myocardial infarction, congestive HF or tachyarrhythmia. This review focus on adrenergic hiperactivity and its deleterious effects on HF, the beta blockers pharmacological properties evaluated in the HF treatment, the most important clinical assays involving this agents, and their implication for hypertensive patients.

Keywords: Heart failure; Beta blockers; Arterial hypertension.

Referências

1. Waagstein F et al. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 37: 1022-36, 1975.
2. 2001 *Heart and Stroke Statistical Update of American Heart Association*.
3. Murray J et al. Evaluation of the cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Br J Med Econ* 6: 99-110, 1993.
4. Mckee PA et al. Natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 285: 1141-6, 1971.
5. Prevalence of chronic heart failure in Portugal. A community-based study: EPICA study. *Eur Heart J* 21, Issue Abstract, Supplement, p. 532, 2000.
6. Albanesi Filho F. Insuficiência cardíaca no Brasil. *Arq Bras Cardiol* 71: 561-2, 1998.
7. Young JB et al. Insuficiências cardíaca e circulatória. *ACCSAP* 4: 1-35, 2000.
8. Eichom EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of chronically failure heart. A new era in the treatment of heart failure. *Circulation* 94: 2285-96, 1996.
9. Rendqvist B et al. Increased cardiac adrenergic drive precedes generalized sympathetic activation in human heart failure. *Circulation* 95: 169-75, 1997.
10. Levine TB et al. Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relationship to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 49: 1659-66, 1982.
11. Viquerat CE et al. Endogenous catecholamine levels in congestive heart failure: Relation to severity of hemodynamic abnormality. *Am J Med* 78: 455-60, 1985.
12. Bristow MR. The adrenergic nervous system in heart failure. *N Engl J Med* 311: 850-1, 1984.
13. Anversa P et al. Quantitative structural analysis of the myocardium during physiologic growth and induced cardiac hypertrophy: a review. *J Am Coll Cardiol* 7: b1140-9, 1986.
14. Cleland JGF, Dargie HJ. Arrhythmias, catecholamines and electrolytes. *Am J Cardiol* 62: 55A-9A, 1988.
15. Mann DL et al. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 85: 790-804, 1992.
16. Kanai AJ et al. Beta-adrenergic regulation of constitutive nitric oxide synthase in cardiac myocytes. *Am J Physiol* 273: C1371-C7, 1997.
17. Communal C et al. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the b-adrenergic pathway. *Circulation* 98: 1329-34, 1998.
18. Cohn JN et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 311: 819-23, 1984.
19. Kaye DM et al. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 26: 1257-63, 1995.
20. Tan LB et al. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 69: 1185-95, 1991.
21. Sackner-Bemstein JD, Mancini DM. Rationale for treatment of patients with chronic heart failure with adrenergic blockade. *JAMA* 274: 1462-7, 1995.
22. Feuerstein GZ, Week OK. Cardiac remodeling: from concepts to therapeutics. *Heart Failure Reviews* 4: 7-19, 1999.
23. Braunwald Eugene. *Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine*, 6th edition. New York: Harcourt International Edition, p. 1297, 2001.
24. Braunwald Eugene. *Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine*, 6th edition. New York: Harcourt International Edition, p. 985-6, 2001.
25. Batlouni M, Albuquerque DC. Bloqueadores beta-adrenérgicos da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 74(4): 339-49, 2000.
26. Swedberg K et al. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by receptor beta-blockade. *Lancet* i: 1374-6, 1979.
27. Swedberg K. Initial experience with beta-blockers in dilated cardiomyopathy. *Am J Cardio* 30C-8C, 1993.
28. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of b-blockade in heart failure: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 90: 1765-73, 1994.
29. Waagstein F et al. For the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 342: 1141-6, 1993.
30. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II): A randomized trial. *Lancet* 353: 9-13, 1999.
31. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol Cr/Xl Randomized Intervention Trial in Congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 353: 2001-7, 1999.
32. Packer M et al. for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 334: 1349-55, 1996.
33. Colucci WS et al. for the US Carvedilol Study Group. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 94: 2800-6, 1996.
34. The BEST Investigators, for the Beta-blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 344; 22: 1659-711, 2001.
35. Bristow MR et al. The role of third-generation beta-blocking agents in chronic heart failure. *Clin Cardiol* 21 (suppl I): I3-I13, 1988.
36. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 357: 385-90, 2001.
37. Maia ER et al. Propranolol em portadores de insuficiência cardíaca: segurança, tolerabilidade e efeitos sobre a função ventricular esquerda. *Rev Port Cardiol* 20(4): 383-99, 2001.
38. Mesquita ET et al. Efeitos do propranolol sobre a dispersão do QT na Insuficiência Cardíaca Congestiva. *Arq Bras Cardiol* 73(3): 291-4, 1999.
39. Frishman WH. *Clinical Pharmacology of the b- adrenoceptor blocking drugs*, 2nd ed. Norwalk, CT: Applenton-Century-Crofts, 1984.
40. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 153: 154-83, 1993.
41. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). NIH Publication. No 98-4080. November 1997.
42. Frishman WH et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension: Treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide. *Arch Intern Med* 154: 1461, 1994.
43. Frishman WH et al. First-line therapy option with low-dose bisoprolol fumarate and low-dose hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systemic hypertension. *J Clin Pharmacol* 35: 182, 1995.
44. Braunwald Eugene. *Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine*, 6th edition. New York: Harcourt International Edition, p. 1290, 2001.