

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE VITÓRIA
EMESCAM

ANDERSON DA SILVA LEITE

ERIC MACEDO TORRES

**USO DO BETABLOQUEADOR NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA:
Revisão Bibliográfica**

VITÓRIA-ES

2013

ANDERSON DA SILVA LEITE

ERIC MACEDO TORRES

**USO DO BETABLOQUEADOR NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA:
Revisão Bibliográfica**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientador: Luiz Fernando Machado Barbosa

VITÓRIA-ES

2013

ANDERSON DA SILVA LEITE

ERIC MACEDO TORRES

USO DO BETABLOQUEADOR NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: Revisão Bibliográfica

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovada em _____ de _____ de 20_____

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Luiz Fernando Machado Barbosa

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM



Prof. Tiago Melo Jaques

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM



Dr. Heitor Spagnol dos Santos

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

VITÓRIA-ES

2013

DEDICATÓRIA

Anderson

Dedico à minha esposa por seu amor e carinho incondicionais.

Eric

Dedico à minha família pelo apoio e carinho que sempre me prestaram.

AGRADECIMENTO

Primeiramente agradecemos a **DEUS**, que com seu amor e fidelidade nos sustentou no decorrer de todos esses anos.

E para realizar este trabalho, que consolida mais um degrau vencido, contei com a colaboração e o apoio de diversas pessoas. Pessoas talentosas, generosas e profissionais, sem os quais não teria sido possível. Assim, agradeço imensamente:

Ao **Dr. Luiz Fernando Machado Barbosa**, agradeço pela orientação dedicada e pela sabedoria no estímulo às minhas próprias descobertas. Sua disposição teve um papel fundamental na realização deste trabalho. Ofereço minha gratidão, admiração e respeito.

Ao **Madson Macedo Souza** pela colaboração e auxílio na realização deste trabalho.

Aos **Preceptores/Professores e Funcionários** da EMESCAM e do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, meu reconhecimento e agradecimento pelas várias oportunidades de aprendizado oferecidas ao longo de mais essa etapa.

"Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina."

Cora Coralina

RESUMO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é considerada a via final comum da maioria das doenças cardiovasculares, podendo representar sequela evolutiva, e uns dos principais desafios clínicos atuais na área da saúde, configurando uma condição clínica associada à piora da capacidade funcional, diminuição da qualidade de vida e aumento da morbidade e mortalidade dos pacientes. O betabloqueador adrenérgico (BB) atualmente tem sua indicação fundamentada em inúmeros ensaios clínicos que demonstraram sua capacidade de aumentar a sobrevida com melhora da classe funcional, redução da progressão dos sintomas e da internação hospitalar de pacientes que apresentam IC com fração de ejeção reduzida (ICFER). A ação do BB visa reduzir a dilatação cardíaca e aumentar a fração de ejeção de modo expressivo, reduzindo e revertendo a remodelação cardíaca. Os ensaios clínicos utilizaram doses de BB chamadas doses-alvo, que na prática clínica, nem sempre são alcançadas, por diversos motivos. No entanto, o tratamento clínico da IC, modifica de maneira importante a evolução e o prognóstico dos pacientes que utilizam doses-alvo do BB, pois reduz a mortalidade em níveis superiores a 30%, diminui reinternações hospitalares, reduz a morbidade, e propicia uma melhora da qualidade de vida. O objetivo deste estudo é ratificar aos profissionais de saúde os benefícios proporcionados pelo uso adequado do BB na IC, apresentando atualizações e novas perspectivas através de uma revisão bibliográfica.

Palavras-chave: Cardiologia; Insuficiência Cardíaca; Tratamento, Betabloqueador adrenérgico.

ABSTRACT

Heart failure (HF) is considered the final common pathway of most cardiovascular diseases and may represent evolutionary sequel, is one of the major clinical challenges in healthcare today, is a clinical condition associated with worse functional capacity, decreased quality of life and increased morbidity and mortality of patients. The adrenergic beta-blocker (BB) currently has indications based on numerous clinical trials that have demonstrated their ability to increase survival with improved functional class, reduction of progression of symptoms and hospitalization in patients with HF with reduced ejection fraction. The action of the BB aims to reduce cardiac dilatation and increase ejection fraction so expressive, reducing and reversing cardiac remodeling. Clinical trials have used doses called BB target doses, which in clinical practice are not always achieved, for several reasons. However, the clinical treatment of HF modifies, importantly, the evolution and prognosis of patients using target doses of BB, because it reduces mortality above 30%, reduce hospital readmissions, reduce morbidity, and provides a better quality of life. The aim of this study is to inform healthcare professionals about the appropriate use of BB in HF, with updates and new prospects through a literature review.

Keywords: Cardiology, Heart Failure, Treatment, Beta-blockers adrenergic.

LISTA DE SIGLAS

BB	Betabloqueador adrenérgico
BBs	Betabloqueadores adrenérgicos
CAPRICORN	Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction
CIBIS II	Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPERNICUS	Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival
FE	Fração de ejeção
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
ICFER	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
ICFEP	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
IECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
MERIT-HF	Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure
NYHA	New York Heart Association
SENIORS	Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona

SERVIÇOS ENVOLVIDOS

- Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória – ES
- Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – ES (EMESCAM)

Pesquisador Responsável:

Luiz Fernando Machado Barbosa

Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (1972). Pós-graduação em Curso de Especialização em Cardiologia pela Escola de Pós-Graduação Carlos Chagas, Rio de Janeiro (1974). Professor Assistente de Cardiologia da Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (ES) de 1975 a 1998. Desde 2007 é coordenador da disciplina de Cardiologia da Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória e médico cardiologista da Prefeitura Municipal de Vitória. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Cardiologia, atuando principalmente nos seguintes temas: IC, valvopatias, hipertensão arterial.

Autores:

Anderson da Silva Leite

Eric Macedo Torres

Acadêmicos do 12º Período do Curso de Graduação em Medicina da EMESCAM.

Vitória – ES, 15 de Maio de 2013.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	OBJETIVOS	13
1.1.1	Objetivo geral.....	13
1.1.2	Objetivos específicos.....	13
1.2	JUSTIFICATIVA	14
2	MÉTODOS	16
3	NORMAS ADOTADAS	17
4	REVISÃO DA LITERATURA	18
4.1	Introdução.....	18
4.2	Carvedilol.....	21
4.3	Bisoprolol.....	28
4.4	Succinato de Metoprolol.....	31
4.5	Nebivolol.....	32
4.6	Benefícios Clínicos e Terapêutica.....	34
4.7	Escolha do Betabloqueador.....	36
4.8	Betabloqueadores na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada.....	37
5	CONCLUSÃO	39
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

1 INTRODUÇÃO

A IC aumenta em incidência e em prevalência, e está associada a taxas crescentes de mortalidade e hospitalização. Apesar destas tendências, a princípio, refletirem a poderosa associação entre a IC e o envelhecimento da população, elas também são influenciadas por precursores como hipertensão, dislipidemia, diabetes e obesidade nas sociedades industrializadas, e pela melhora de sobrevivência a longo prazo, de pacientes com doenças cardíacas de causa isquêmica ou por outras etiologias¹. A incidência anual de novos casos de IC eleva-se de menos 1/1.000 pacientes-ano, com menos de 45 anos, para 10/1.000 pacientes-ano com mais de 85 anos. Em termos de prevalência os números acompanham um padrão exponencial similar, aumentando 0,1% em pacientes com menos de 50 a 57 anos para quase 10% em pacientes com mais de 80 anos. Apesar da incidência e da prevalência relativa da IC serem menores em mulheres do que nos homens, elas representam pelo menos a metade dos casos; isto se deve à sua maior expectativa de vida. Qualquer doença que cause necrose miocárdica, ou produza sobrecarga de pressão ou de volume pode induzir à disfunção miocárdica e IC. Nos países desenvolvidos, as causas de IC modificaram-se ao longo de várias décadas. A doença cardíaca valvar, com exceção da estenose aórtica calcificada, declinou-se acentuadamente, enquanto a doença cardíaca coronariana tornou-se a causa predominante em homens e mulheres, sendo responsável por 60 a 75% dos casos. Apesar da hipertensão, na atualidade, ser menos frequente como causa primária de IC em relação passado; ainda representa um fator importante em 75% dos casos, incluindo a maioria dos pacientes com doença coronariana¹.

Um estudo realizado em 1997 identificou um gasto de US\$ 5,501 para cada diagnóstico em hospitalização por IC, e outros US\$ 1,742 por mês eram necessários para cuidar de cada paciente após a alta hospitalar. Este quadro evidenciou a necessidade de consideráveis esforços para identificar e tratar os fatores responsáveis por internações recorrentes. Foram realizados grandes ensaios clínicos randomizados, com o uso do BB, que inclui o efeito da intervenção estudada sobre a taxa de hospitalização².

Este estudo realiza uma revisão literária de grandes ensaios clínicos randomizados, e incorpora análises destes estudos utilizando critérios como os níveis de evidência e as classes de recomendação.

Classe de Recomendação:

- *Classe I* - consenso sobre a indicação do procedimento ou tratamento;
- *Classe IIa* - evidências favorecem a indicação do procedimento ou tratamento;
- *Classe IIb* - evidências não favorecem a indicação do procedimento ou tratamento;
- *Classe III* - não indicado o procedimento ou tratamento.

Níveis de Evidência:

A) Dados obtidos a partir de estudos randomizados de boa qualidade que seguem as orientações do CONSORT ou meta-análises de grandes estudos randomizados que seguem as orientações do CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*);

B) Dados obtidos de um único ensaio clínico randomizado de boa qualidade que seguem a orientação do CONSORT ou vários estudos não randomizados;

C) Dados obtidos de estudos que incluíram série de casos e dados obtidos do consenso e opiniões de especialistas.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Realizar revisão da literatura sobre o uso do BB na IC.

1.1.2 Objetivos específicos

Fornecer aos profissionais de saúde informações atuais sobre o uso do BB na IC a fim de propiciar o tratamento adequado e reduzir suas complicações.

1.2 JUSTIFICATIVA

A IC é a via final comum da maioria das doenças que acometem o coração, sendo um dos mais importantes desafios clínicos atuais na área da saúde. Trata-se de um problema epidêmico em progressão¹.

No Brasil, a principal etiologia da IC é a cardiopatia isquêmica crônica associada à hipertensão arterial. Em determinadas regiões geográficas do país e em áreas de baixas condições socioeconômicas, ainda existem formas de IC associadas à doença de Chagas, à endomiocardiofibrose e à cardiopatia valvular reumática crônica¹.

Em 2007, as doenças cardiovasculares representaram a terceira causa de internações no SUS, com 1.156.136 hospitalizações. A IC é a causa mais frequente de internação por doença cardiovascular. Entretanto, no período de 2000 a 2007, identificou-se redução do número de hospitalizações por IC com diminuição proporcional em todas as regiões geográficas do país. Os gastos decorrentes de hospitalizações por IC no SUS no período 2000-2007 tiveram aumento de 11,3% e de 64,7% nos gastos unitários por internação. Mais de 2/3 das internações hospitalares ocorreram na faixa etária acima dos 60 anos. A taxa de mortalidade intra-hospitalar varia com a faixa etária de idade, sendo maior nos idosos e nos menores de 20 anos¹.

Em 2006 a IC e cardiopatias associadas à IC foram responsáveis por 6,3% dos óbitos no Estado de São Paulo, estado mais populoso do Brasil com 41.654.020 habitantes. Em 2007 a IC foi responsável por 2,6% das hospitalizações e por 6% dos óbitos registrados pelo SUS-MS no Brasil, consumindo 3% do total de recursos utilizados para atender todas as internações realizadas pelo sistema. O serviço de saúde suplementar no Brasil vem se expandindo e hoje 01 em cada 05 brasileiros é por ele atendido. Os dados sobre atendimentos ambulatoriais e hospitalares por IC neste cenário não estão disponíveis¹.

Nos Estados Unidos quase 5 milhões de americanos têm IC, com uma incidência aproximada de 10 por 1000 habitantes entre as pessoas com mais de 65 anos de idade, e a IC é responsável por pelo menos 20% de todas as admissões

hospitalares entre pessoas nesta faixa etária. Durante a última década, a taxa de hospitalizações por IC aumentou em torno de 159%².

Antes de 1990, cerca de 60 a 70% dos pacientes com IC morriam no prazo de 5 anos após o diagnóstico de ICFER; e a hospitalização devido à exacerbação dos sintomas era muito frequente.

O tratamento efetivo melhorou ambos os resultados, com uma redução relativa na mortalidade nos últimos anos em 20 a 30%³.

No entanto, muitos profissionais de saúde ainda possuem dúvidas quanto ao tratamento adequado da IC, principalmente em pacientes com ICFER e em grave estado clínico. E, apesar dos avanços obtidos por meio de grandes estudos clínicos, muitos pacientes com IC ainda permanecem com estado funcional prejudicado e baixa qualidade de vida, que se acentuam até a morte. A IC crônica avançada ainda é associada com uma taxa de mortalidade maior que 51% em um período de 1 ano⁴.

2 MÉTODOS

Foi realizada revisão da literatura nacional e internacional utilizando os bancos de dados MEDLINE, LILACS-BIREME, COCHRANE, ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA e THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE (NEJM). Foram selecionados artigos publicados nos últimos dez anos, que abordam a IC e o uso do BB como terapêutica. Os seguintes termos de pesquisa (palavras-chaves e delimitadores) foram utilizados em várias combinações: 1) Insuficiência Cardíaca; 2) Tratamento; 3) Betabloqueador adrenérgico.

A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão, editoriais e diretrizes escritos nas línguas inglesa e portuguesa, e foram selecionados de acordo com os critérios do Centro Oxford de Evidência.

3 NORMAS ADOTADAS

- Referências: adaptadas do International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).
- Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Introdução

A IC é uma síndrome clínica complexa de caráter sistêmico, definida como disfunção cardíaca que ocasiona inadequado suprimento sanguíneo para atender as necessidades metabólicas tissulares, na presença de retorno venoso normal, ou fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento⁵.

A classificação da IC é baseada em sua sintomatologia e na progressão da doença. Classicamente tem sido categorizada com base na intensidade de sintomas em 4 classes propostas pela *New York Heart Association* (NYHA). Estas classes estratificam o grau de limitação imposto pela doença para atividades cotidianas do indivíduo; vale dizer, portanto, que esta classificação além de possuir caráter funcional, é também uma maneira de avaliar a qualidade de vida do paciente frente a sua doença. As quatro classes propostas são¹:

- *Classe I* - ausência de sintomas (dispnéia) durante atividades cotidianas. A limitação para esforços é semelhante à esperada em indivíduos normais;
- *Classe II* - sintomas desencadeados por atividades cotidianas;
- *Classe III* - sintomas desencadeados em atividades menos intensas que as cotidianas ou pequenos esforços;
- *Classe IV* - sintomas em repouso.

A classificação baseada na progressão da doença é realizada analisando dados da história clínica, e que permite ao profissional de saúde avaliar o momento evolutivo da doença em que o paciente se encontra, avaliar a qualidade de vida do paciente, o seu prognóstico, e estabelecer prioridades e linhas terapêuticas. Esta forma de categorização permite uma compreensão evolutiva da doença e, ainda, serve de base para a identificação de pacientes com indicação de intervenções predominantemente preventivas (estágios A e B), terapêuticas (estágios C) ou seleção de pacientes para procedimentos especializados e cuidados paliativos (estágio D)¹.

Classificação:

- *Estágio A* - Inclui pacientes sob-risco de desenvolver insuficiência cardíaca, mas ainda sem doença estrutural perceptível e sem sintomas atribuíveis à insuficiência cardíaca.
- *Estágio B* - Pacientes que adquiriram lesão estrutural cardíaca, mas ainda sem sintomas atribuíveis à insuficiência cardíaca.
- *Estágio C* - Pacientes com lesão estrutural cardíaca e sintomas atuais ou progressivos de insuficiência cardíaca.
- *Estágio D* - Pacientes com sintomas refratários ao tratamento.

Quanto aos aspectos fisiopatológicos, a doença pode ser caracterizada como IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) ou IC com fração de ejeção preservada (ICFEP). A ICFER constitui cerca de 50 a 60% dos casos e seu problema central está na perda da capacidade contrátil do miocárdio. Na maioria das vezes, a disfunção sistólica provoca uma cardiopatia dilatada com fração de ejeção menor que 50%. Entre as principais causas estão o infarto agudo do miocárdio, a isquemia miocárdica, a fase dilatada da cardiopatia hipertensiva e a miocardiopatia dilatada idiopática. Já a ICFEP representa cerca de 40 a 60% dos casos, apresentando contração miocárdica normal e fração de ejeção maior que 50%, existindo uma restrição patológica ao enchimento diastólico. O mecanismo se faz através da redução do relaxamento ventricular e/ou da redução da complacência ventricular; na maioria das vezes existe uma hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, com redução da capacidade ventricular de enchimento. Alguns exemplos são a fase hipertrófica da cardiopatia hipertensiva e a cardiomiopatia hipertrófica.

A IC envolve mudanças na estrutura cardíaca, composição do miocárdio, deformação dos miócitos, e várias alterações bioquímicas e moleculares que afetam a função do coração e capacidade de reserva. Coletivamente, essas mudanças têm sido referidas como "remodelamento cardíaco"⁶. A alteração na forma e função do miócito, a degeneração celular e a fibrose agem em conjunto para produzir o remodelamento cardíaco. Na ICFER a parede ventricular torna-se alongada, e a sua espessura vai se reduzindo. A forma elipsóide da cavidade é substituída pela forma esférica. Nesse momento, a performance ventricular está seriamente prejudicada. Isso ocorre principalmente pela ação da hiperatividade

simpática e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). A angiotensina II atua sobre os receptores AT1 miocárdicos promovendo apoptose e proliferação de fibroblastos. A aldosterona age sobre receptores citoplasmáticos de esteróides, também levando à proliferação de fibroblastos².

Os Beta-adrenérgicos e os membros do receptor acoplado a proteína G, desempenham um papel chave na regulação rápida da função miocárdica. Entretanto, a estimulação crônica das catecolaminas nos adrenoreceptores está envolvida na remodelação do miocárdio e em eventos adversos, incluindo a hipertrofia cardíaca, fibrose e apoptose, o que propicia no desenvolvimento da IC. Na evolução clínica, hiperatividade simpática é um fator essencial para o desenvolvimento da IC, e BBs, interferem significativamente no resultado da doença⁷.

Ao compreender os componentes do processo de remodelamento cardíaco na ICFER, a intenção de parar ou inverter a progressão tornou-se um objetivo importante. Este conceito é muitas vezes denominado "remodelamento reverso", que é definido por um menor volume da câmara cardíaca (particularmente o volume sistólico final), e é frequentemente acompanhado por uma melhor resposta beta-adrenérgica no miocárdio. Essa remodelação reversa é atingida com sucesso por meio dos inibidores do SRAA e dos BBs⁶.

A importância do BB em pacientes com ICFEP é cada vez mais reconhecida. Em uma análise de coorte retrospectiva foram analisados 345 pacientes, todos maiores de 18 anos, com ICFEP e hospitalizados devido à IC descompensada. Os pacientes foram separados em dois grupos, um com 154 pacientes (44,6%) os quais receberam BB por 3 meses antes da admissão e o outro grupo com 191 pacientes (55,4%) que não fizeram o uso de beta bloqueadores antes da admissão hospitalar. Foi realizada uma análise por um período de 2 anos de seguimento, e a taxa de mortalidade no grupo em uso do BB foi de 50% contra 62,8% no grupo sem o uso do medicamento ($p = 0,0016$)⁸.

Entre os BBs, os que apresentam eficácia clínica comprovada no tratamento da IC são: carvedilol, bisoprolol e succinato de metoprolol. Recentemente, o nebivolol obteve certa eficácia demonstrada em idosos ≥ 70 anos.

4.2 Carvedilol

É um medicamento antagonista neuro-hormonal de ação múltipla, com propriedades betabloqueadoras não seletivas, alfa-bloqueadora e antioxidante. Reduz a resistência vascular periférica por vasodilatação mediada pelo bloqueio alfa-1 e suprime o SRAA devido ao bloqueio beta; retenção hídrica é, portanto, uma ocorrência rara. O medicamento não apresenta atividade simpatomimética intrínseca e, como o propranolol, apresenta propriedades estabilizadoras de membrana⁹.

O carvedilol é uma mistura racêmica de 2 estereoisômeros. Em animais, ambos os enantiômeros apresentam propriedades bloqueadoras de receptores alfa-adrenérgicos. As propriedades bloqueadoras do receptor beta-adrenérgico não são seletivas para os receptores beta-1 e beta-2 e estão associadas ao enantiômero levorrotatório do medicamento⁹.

É um potente antioxidante e neutralizador de radicais de oxigênio, demonstrado por estudos em animais, in vitro e in vivo, e em vários tipos de células humanas, in vitro. O fármaco exibe efeito antiproliferativo nas células musculares lisas de vasos de humanos e efeitos protetores de órgãos. Não exerce efeitos adversos no perfil lipídico. A relação HDL/LDL se mantém normal⁹.

Em um estudo multicêntrico, randomizado, placebo-controlado, envolvendo 17 países e 163 centros em todo o mundo (CAPRICORN); participaram 1.959 pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) comprovado e FEVE menor ou igual a 40%. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em um grupo estudo, com uso de carvedilol 6,25 mg (n = 975), e em um grupo placebo (n = 984). A medicação do estudo foi progressivamente aumentada para um máximo de 25 mg duas vezes por dia durante as seguintes 4-6 semanas, e os pacientes foram acompanhados observando-se a ocorrência de mortalidade por qualquer causa, mortalidade por causa cardiovascular ou admissão hospitalar para os problemas cardiovasculares.

Apesar de não haver diferença significativamente estatística entre o grupo estudo e o grupo placebo, em relação ao número de pacientes com eventos combinados de mortalidade por quaisquer causas, por causa cardiovascular ou internação hospitalar (340 [35%] vs 367 [37%], razão de risco 0,92 [IC 95% 0,80 -1 -07]), a mortalidade

por todas as causas foi menor no grupo em uso do carvedilol (116 [12%] *contra* 151 [15%], 0,77 [0,60 - 0,98], $p = 0,03$). O infarto do miocárdio não fatal e a mortalidade por causa cardiovascular foram mais baixos com o uso do carvedilol em relação ao grupo placebo¹⁰ (TABELA 01).

Tabela 01 - Relação entre grupo controle e grupo placebo

	Grupo Carvedilol (n=975)	Grupo Placebo (n=984)	Razão de Risco (95% CI)	P
Desfechos Primários				
Mortalidade por todas as causas	116 (12%)	151 (15%)	0.77 (0.60–0.98)	0.031
Mortalidade por todas as causas ou Internação Hospitalar por causa cardiovascular	340 (35%)	367 (37%)	0.92 (0.80–1.07)	0.296
Desfechos Secundários				
Morte Súbita	51 (5%)	69 (7%)	0.74 (0.51–1.06)	0.098
Internação Hospitalar por Insuficiência Cardíaca	118 (12%)	138 (14%)	0.86 (0.67–1.09)	0.215
Outros Desfechos				
Mortalidade por causa Cardiovascular	104 (11%)	139 (14%)	0.75 (0.58–0.96)	0.024
Morte devido à insuficiência cardíaca	18 (2%)	30 (3%)	0.60 (0.33–1.07)	0.083
Infarto do miocárdio não-fatal	34 (3%)	57 (6%)	0.59 (0.39–0.90)	0.014
Mortalidade por todas as causas ou ocorrência de Infarto do miocárdio não fatal	139 (14%)	192 (20%)	0.71 (0.57–0.89)	0.002

Fonte: The Lancet.v.357,n.9266,p.1385-90,may.2001

Portanto em pacientes tratados a longo prazo com carvedilol após um IAM complicado por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, houve redução da frequência de mortalidade por causa cardiovascular, e a recorrência de infarto do miocárdio não fatal.

Os pacientes em estudo estavam em adicional tratamento com os medicamentos baseados em evidências para o IAM e inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA)¹⁰.

Outro estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado (COPERNICUS), realizado de 28 de outubro de 1997 a 20 de março de 2000, em 334 centros hospitalares de 21 países, utilizou 2.289 pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca em repouso ou a mínimos esforços, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo igual ou inferior a 25%. Os pacientes foram aleatoriamente divididos em grupo placebo (n = 1133) e grupo controle (N = 1156), designados para receber carvedilol, com dose inicial de pelo menos 3,125 mg duas vezes por dia. A cada 2 semanas a dose foi dobrada até atingir a dosagem alvo de 25 mg duas vezes por dia.

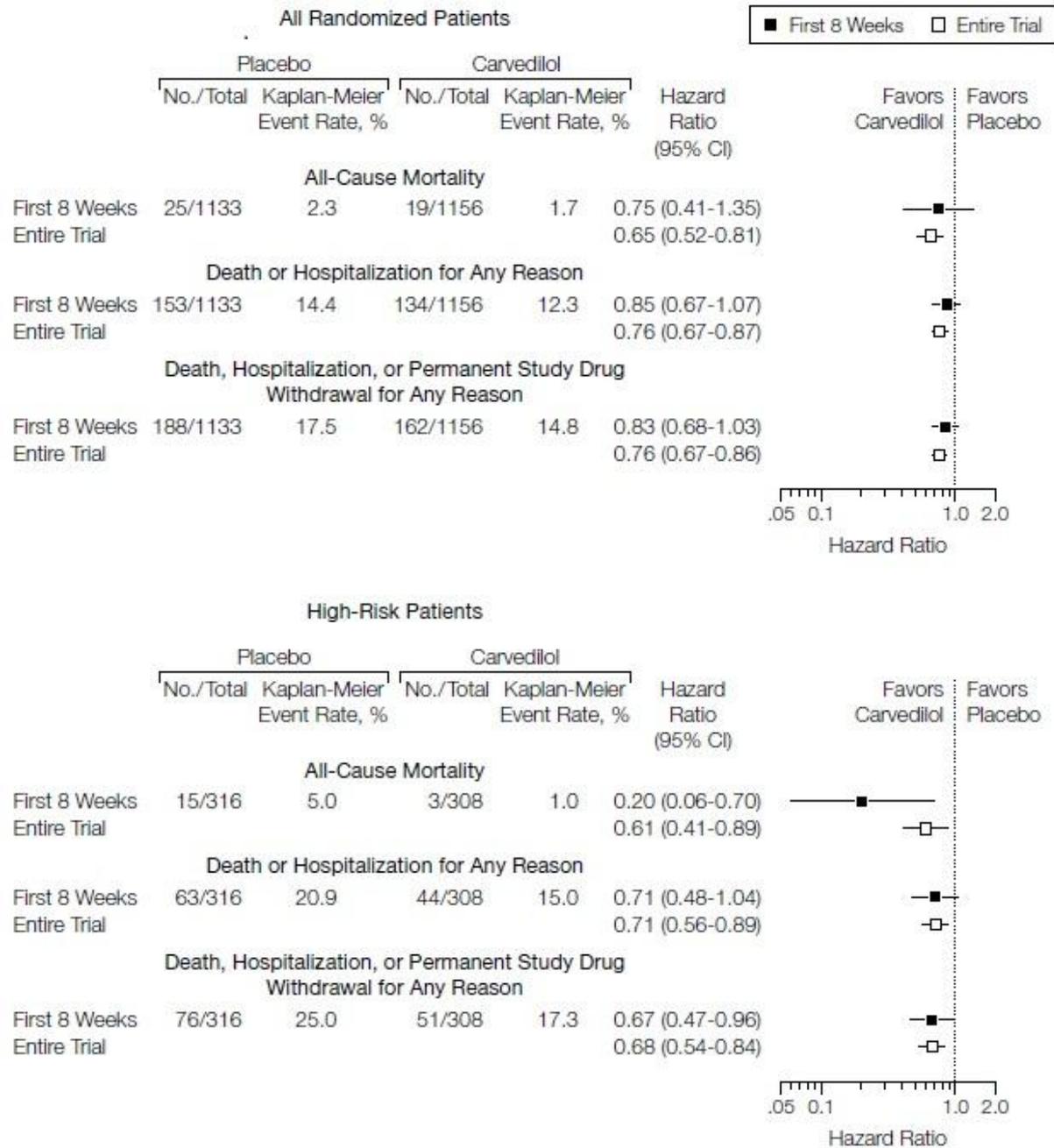
As diferenças entre o grupo em uso do carvedilol e o grupo placebo começam a aparecer já em 14 a 21 dias após iniciação do tratamento para todos os pacientes randomizados e inclusive os pacientes de alto risco. Durante as primeiras 8 semanas, o grupo em uso do carvedilol comparado ao grupo placebo, apresentou um número menor de mortes por qualquer causa, um menor número de eventos combinados de hospitalização ou morte por qualquer motivo, e também um número menor de eventos combinados relacionados a morte, hospitalização ou a retirada permanente da droga de estudo, por qualquer motivo. Estes resultados obtidos durante as 8 primeiras semanas, foram semelhantes aos observados durante todo o estudo¹¹ (FIGURA 01).

O carvedilol mostrou ser benéfico ao ser iniciado em pacientes de alto risco, e a relação dos benefícios e riscos durante o início do tratamento é semelhante ao observado durante o tratamento com a droga a longo prazo. Pacientes com IC avançada, o início do tratamento com carvedilol foi bem tolerado e foi associado a

menos eventos adversos em relação ao início do tratamento com o placebo¹¹ (FIGURA 02).

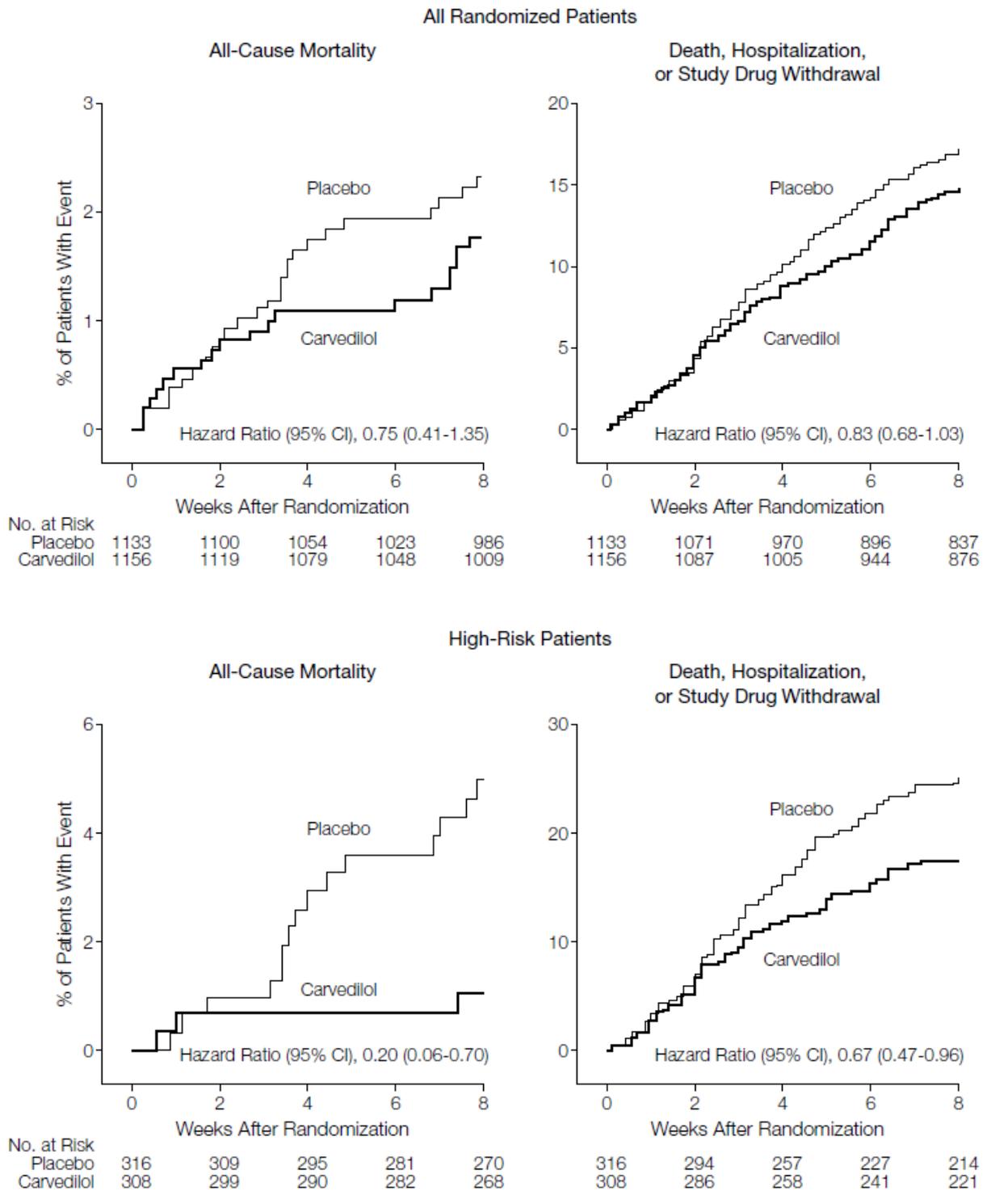
Preocupações com segurança e eficácia durante a iniciação deste bloqueador não justificam negar ou retardar a utilização desta droga, pois o resultado destes ensaios clínicos fornece segurança e apontam a necessidade de realizar a terapêutica adequada.

Figura 01 - Relação entre grupo controle e grupo placebo



Fonte: JAMA.v.289,n.6,p.712-8,feb.2003.

Figura 02 - Curva de Kaplan-Meier: Análise do uso do Carvedilol durante 8 meses



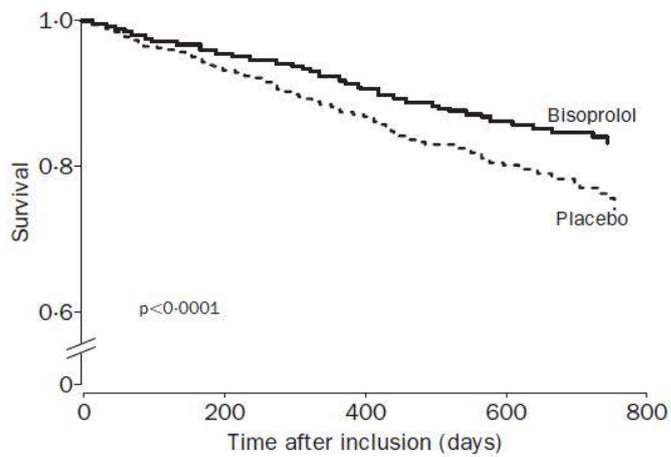
Fonte: JAMA.v.289,n.6,p.712-8,feb.2003.

4.3 Bisoprolol

É um BB provido de seletividade beta-1 e destituído de ação simpatomimética intrínseca e efeito de estabilização de membrana. Apresenta uma afinidade muito baixa ao receptor beta-2 dos músculos lisos dos brônquios e vasos, assim como aos receptores beta-2 concernentes com a regulação metabólica. Assim, não se espera, geralmente, que o bisoprolol influencie a resistência das vias aéreas e os efeitos metabólicos mediados por beta-2. Sua seletividade beta-1 estende-se além da faixa de dosagem terapêutica. O bisoprolol não possui efeito inotrópico negativo pronunciado⁹.

Em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado (CIBIS-II), foram recrutados 2.647 pacientes sintomáticos em classe III ou IV de NYHA, com FEVE de 35% ou menor, e em terapia padrão com diuréticos e IECA. Foram divididos aleatoriamente em pacientes com uso diário de bisoprolol 1,25 mg (n = 1327) e pacientes em uso do placebo (n = 1320). A droga foi progressivamente aumentada almejando o alvo de 10 mg por dia. Os pacientes foram acompanhados por uma média de 1,3 anos.

O estudo foi interrompido precocemente porque todas as causas de mortalidade foram significativamente menores no grupo controle. Dos pacientes em uso de bisoprolol, 156 pacientes morreram (11,8%), em comparação com 228 do grupo placebo (17,3%), ($p < 0,0001$). A estimativa da taxa de mortalidade anual foi de 8,8% no grupo controle e de 13,2 % no grupo placebo (taxa de risco de 0,66 [95% IC: 0,54 - 0 81])¹² (FIGURA 03).

Figura 03 – Curva de Sobrevida

Fonte: The Lancet.v.353,n.9146,p.9-13,jan.1999.

Houve significativamente menor número de mortes cardiovasculares; um número menor de admissões hospitalares por todas as causas, bem como menor número de eventos combinados de morte cardiovascular e admissão hospitalar por eventos cardiovasculares para os pacientes em uso de bisoprolol em relação ao grupo placebo. A diferença de admissões hospitalares por agravamento da IC entre os dois grupos foi de 32% ($p < 0,0001$)¹² (TABELA 02).

Tabela 02 - Relação entre grupo controle e grupo placebo

	Grupo Placebo (n=1320)	Grupo Bisoprolol (n=1327)	Razão de Risco (95% CI)	P
Desfechos Primários				
Mortalidade por todas as causas	228 (17%)	156 (12%)	0.66 (0.54–0.81)	<0.0001
Desfechos Secundários				
Internação Hospitalar por todas as causas	513 (39%)	440 (33%)	0.80 (0.71–0.91)	0.0006
Morte por causa cardiovascular	161 (12%)	119 (9%)	0.71 (0.56–0.90)	0.0049
Desfechos Combinados	463 (35)	388 (29%)	0.79 (0.69–0.90)	0.0004
Tratamento Interrompido	192 (15%)	194 (15%)	1.00 (0.82–1.22)	0.98
Análises Exploratórias				
Morte Súbita	83 (6%)	48 (4%)	0.56 (0.39–0.80)	0.0011
Falha na Bomba Cardíaca	47 (4%)	36 (3%)	0.74 (0.48–1.14)	0.17
Infarto do miocárdio	8 (1%)	7 (1%)	0.85 (0.31–2.34)	0.75
Outras causas Cardiovasculares	23 (2%)	28 (2%)	1.17 (0.67–2.03)	0.58
Morte por causa não cardiovascular	18 (1%)	14 (1%)	0.75 (0.37–1.50)	0.41
Morte por causa desconhecida				
Internação por agravamento da Insuficiência Cardíaca	49 (4%)	23 (2%)	0.45 (0.27–0.74)	0.0012
	232 (18%)	159 (12%)	0.64 (0.53–0.79)	0.0001

Fonte: The Lancet.v.353,n.9146,p.9-13,jan.1999.

Assim o betabloqueio apresentou benefícios para todas as causas de mortalidade em pacientes com IC crônica. Os benefícios também foram observados para morbidade, avaliada pela admissão hospitalar para todas as causas, especialmente devido agravamento da IC.

É importante salientar que os resultados foram obtidos em pacientes que já estavam em uso de diuréticos e inibidores da ECA; e que os benefícios ocorreram independentemente da causa da IC ou classe de NYHA. No entanto, o maior efeito foi visto em pacientes com doença cardíaca isquêmica que estavam em classe funcional III¹².

4.4 Succinato de Metoprolol

O succinato de metoprolol é um bloqueador beta-1 seletivo, isto é, bloqueia os receptores beta-1 em doses muito menores que as necessárias para bloquear os receptores beta-2⁹.

Este BB possui um insignificante efeito estabilizador de membrana e não apresenta atividade agonista parcial. Reduz ou inibe o efeito agonista das catecolaminas no coração (as quais são liberadas durante o estresse físico e mental). Isto significa que o aumento usual da frequência cardíaca, do débito cardíaco, da contractilidade cardíaca e da pressão arterial, produzido pelo aumento agudo das catecolaminas, é reduzido pelo medicamento. Na vigência de altos níveis endógenos de adrenalina, o metoprolol interfere muito menos no controle da pressão arterial do que os betabloqueadores não-seletivos⁹.

Em um estudo com uso do metoprolol CR/XL (MERIT-HF), foram incluídos 3.991 pacientes com IC crônica, em classe funcional II-IV de NYHA, com fração de ejeção menor ou igual a 40%, e em terapia padrão ideal. Foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, realizado em 313 centros de investigação de 13 países europeus e nos EUA. Os pacientes foram aleatoriamente divididos em 2 grupos, um com 1.990 pacientes em uso de metoprolol CR/XL, e o outro grupo placebo com 2001 pacientes.

A dose inicial foi de 12,5 mg ou 25 mg uma vez ao dia (12,5 mg foi recomendado para pacientes que estavam em NYHA III-IV). Após 2 semanas, foi aumentada a dose recomendada para 50 mg uma vez por dia durante 2 semanas, em seguida, 100 mg uma vez por dia durante 2 semanas, e finalmente, até a dose alvo de 200 mg uma vez por dia¹³.

O estudo foi interrompido em um tempo de seguimento de 1 ano, pois a taxa de mortalidade por todas as causas foi menor no grupo em uso do metoprolol CR/XL em relação ao grupo placebo (145 vs 217 mortes, $p = 0,00009$ ou ajustado após análises $p = 0,0062$). Também houve um número menor de morte súbita no grupo controle em relação ao grupo placebo (79 vs 132, $p = 0,0002$) e um número menor de morte por agravamento da IC (30 vs 58, $p = 0,0023$).

Resultados MERIT-HF mostram que metoprolol CR/XL adicionado ao tratamento com IECA reduz o risco de morte por todas as causas, de morte súbita e de morte por IC agravada.

4.5 Nebivolol

É um BB de terceira geração, combinando um bloqueio seletivo de receptor beta-1 adrenérgico com uma propriedade vasodilatadora, mediada pela L-arginina /NO (óxido nítrico)⁹.

O nebivolol é um racemato de dois enantiômeros, d-nebivolol (ou SRRR-nebivolol) e l-nebivolol (ou RSSS-nebivolol)⁹. É um fármaco que alia duas atividades farmacológicas:

- É um antagonista beta-receptor competitivo e seletivo: este efeito é atribuído ao d-enantiômero⁹.
- Tem propriedades vasodilatadoras rápidas, devidas a uma interação com a via L-arginina/óxido nítrico (NO)⁹.

Um estudo com idosos (SENIORS) foi realizado para avaliar os efeitos do nebivolol, em pacientes com idade maior ou igual a 70 anos, e que apresentavam história de IC (internação por IC no ano anterior ou conhecida fração de ejeção $\leq 35\%$). Participaram cerca de 2.135 pacientes de 11 países. Foram separados aleatoriamente em 2 grupos, um em uso de nebivolol, com 1067 pacientes e o outro grupo placebo com 1061 pacientes. A duração do acompanhamento foi de 21 meses.

A dose inicial foi de 1,25 mg uma vez diariamente, e, se tolerada, esta foi aumentada para 2,5 e 5 mg; respectivamente, a cada 1-2 semanas, atingindo um alvo de 10 mg uma vez, diariamente durante um máximo de 16 semanas¹⁴.

O desfecho primário (mortalidade por qualquer causa combinado com hospitalização por causa cardiovascular) ocorreu em 332 pacientes em uso de nebivolol (31,1%) contra 375 pacientes do grupo placebo (35,3%) [hazard ratio (HR) 0,86, 95% CI 0,74-0,99, $P = 0,039$]. O número combinado de mortes por causa cardiovascular e de internação por causa cardiovascular também foi menor no grupo estudo em relação ao grupo placebo (305[28,6%] contra 350 [33%] respectivamente, $P = 0,027$).

Vários grandes ensaios clínicos randomizados e meta-análises de estudos anteriores têm demonstrado que os BBs reduzem o risco de morte ou hospitalização em pacientes com IC. Mas nesses estudos, a média de idade foi de 63 anos e a FE média estimada foi de 25%. Os pacientes do estudo SENIORS mais se assemelham a população geral de pacientes com IC, onde a idade média é de 76 anos¹⁴.

O estudo SENIORS mostra que o tratamento de pacientes idosos com IC com nebivolol reduz risco de mortalidade por todas as causas combinado com admissão hospitalar por causa cardiovascular, quando em comparação com uso do placebo. Os efeitos benéficos aparecem depois de 6 meses de tratamento e a redução dos riscos continuam a aumentar com o tempo de tratamento. Mas ao analisar a diminuição da mortalidade isoladamente não obteve expressividade estatística.

4.6 Benefícios Clínicos e Terapêutica

Os BB apresentam benefícios clínicos comprovados de melhora da classe funcional, redução da progressão dos sintomas de IC e redução de internação hospitalar, em pacientes com IC com disfunção sistólica, classe funcional I a IV¹.

O BB deve ser iniciado em pacientes em classe funcional de I a IV da NYHA, com disfunção sistólica, em ritmo sinusal ou fibrilação atrial, sem hipotensão sintomática¹⁵ (TABELA 03).

Tabela 03- Recomendações para BBs na IC Crônica Sistólica Incluindo Etiologia Chagásica

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Bisoprolol, Carvedilol e Succinato de Metoprolol para o tratamento da IC com disfunção sistólica	A,*B
I	Classe funcional II-IV da NYHA com disfunção sistólica associado com IECA ou BRA	A,*B
I	Classe funcional II-IV da NYHA com disfunção sistólica como monoterapia inicial	B, *C
I	Pacientes assintomáticos com disfunção sistólica após infarto agudo do miocárdio, c/CMPD, CMPI, Miocardite, em associação com IECA ou BRA	B, **C
IIb	Nebivolol em pacientes com idade < 70 anos, e bisoprolol/carvedilol/succinato de metoprolol para idade > 70 anos, Classe funcional II-IV da NYHA com disfunção sistólica associado com IECA ou BRA	B, *C
III	Propranolol e Atenolol para o tratamento da IC com disfunção sistólica	C

*IECA significa inibidor de enzima de conversão da angiotensina; BRA, bloqueador do receptor da angiotensina; NYHA, New York Heart Association; CMPD, **Cardiomiopatia Dilatada; ** CMPI, Cardiomiopatia Isquêmica; **miocardite; * doença de Chagas*

Fonte: Arq Bras Cardiol.v.98,n.1.,p.1-33,supl.1.2012.

Os principais estudos com BBs foram realizados em pacientes sintomáticos, com uma baixa FEVE persistente, em tratamento com IECA, e na maioria dos casos, em associação a um diurético. No entanto, há consenso de que estes tratamentos

são complementares e que um BB e um IECA devem ser iniciados o mais cedo possível após o diagnóstico da ICFER. Isto se deve, em parte, porque os IECA têm um efeito modesto sobre o remodelamento do ventrículo esquerdo, enquanto que os BB muitas vezes levam a uma melhora substancial da FE. Além disso, os BB tem ação anti-isquêmica, e são provavelmente mais eficazes na redução do risco de morte cardíaca súbita⁵.

A posologia inicial dos BB deve ser com baixas doses, realizando-se ajuste gradual com intervalo de 7 a 14 dias, tendo como meta as doses alvo preconizadas para cada BB (TABELA 04). Antes de cada ajuste, deve-se avaliar a tolerância do paciente através do exame clínico e realização do eletrocardiograma, quando possível¹.

Tabela 04 - Drogas disponíveis, doses iniciais e dose alvo dos BBs com benefício comprovado na IC crônica

Droga	Dose inicial	Ajuste a cada 7 a 14 dias	Dose alvo	Frequência ao dia
Bisoprolol	1,25mg	2,5-5,0-7,5-10mg	10 mg	1 x dia
Nebivolol	1,25mg	2,5-5,0-7,5-10 mg	10mg	1 x dia
Succinato de Metoprolol	12,5mg	25-75-100-125-150 mg	200 mg	1 x dia
Carvedilol	3,125mg	6,25-12,5-25-50mg	25 mg: <85Kg	2 x dia
			50 mg: >85Kg	

Fonte: Arq Bras Cardiol.v.93,n.1,p.1-71,supl.1.2009.

Na fase inicial da introdução dos BBs, cerca de 15% dos pacientes poderão apresentar algum grau de piora do quadro clínico. Deve-se atentar para sintomas e sinais de piora do quadro congestivo ou de baixo débito; hipotensão arterial sintomática ou redução da pressão arterial sistólica abaixo de 85 mmHg; alargamento do espaço P-R (>0,28 seg); bradicardia sinusal (FC < 60 ppm); e bloqueio sino-atrial ou átrio-ventricular avançado¹.

Em situações de hipotensão, a prioridade é a manutenção da dose do BB, devendo-se modificar a dose de outros medicamentos. Em outras situações não toleráveis ou que determinem risco (bradicardia importante, alargamento do P-R com bloqueio A-

V, hipotensão arterial importante) devemos reduzir a dose do BB para a posologia anterior ou avaliar a sua suspensão¹.

Em pacientes internados por IC descompensada, não se deve suspender os BB de uso prévio, exceto na presença de choque cardiogênico, bloqueio átrio-ventricular ou sino-atrial avançados ou de bradicardia sintomática. Em pacientes com pressão arterial sistólica inferior a 85 mmHg ou com sinais de hipoperfusão periférica devemos reduzir inicialmente a posologia dos BB em 50% e reavaliar a resposta¹.

4.7 Escolha do Betabloqueador

Em um ensaio clínico cruzado randomizado, com 61 pacientes em IC moderada, avaliaram-se diferenças quanto ao uso do carvedilol, nebivolol e bisoprolol. Os pacientes foram submetidos a avaliação clínica, exames laboratoriais, ecocardiograma, espirometria (incluindo DLCO total e difusão da membrana), sensibilidade dos quimiorreceptores O₂/CO₂, carga de trabalho constante, em normóxia e hipóxia (FiO₂ = 16%) e máxima de teste cardiopulmonar¹⁶.

Não foram observadas diferenças significativas quanto à avaliação clínica (classificação de NYHA, questionário de Minnesota); achados laboratoriais (incluindo função renal e BNP); ecocardiograma e mecânica pulmonar. Mas a difusão pulmonar e o desempenho do exercício foram maiores com uso do Nebivolol e principalmente com uso do Bisoprolol. Por outro lado, Carvedilol permitiu uma melhor eficiência de ventilação durante o exercício, provavelmente através de uma modulação quimiorreceptora diferente¹⁶.

Alguns estudos apontam evidências de que o carvedilol poderia apresentar algumas vantagens sobre os outros BBs beta-1 seletivos¹⁷. Devido o carvedilol apresentar atividade antioxidante e efeitos pleiotrópicos, foi teorizado que poderiam conferir mais potentes efeitos benéficos sobre a mortalidade e morbidade cardiovascular em pacientes com IC e IAM¹⁸. Uma meta-análise e revisão sistemática de estudos randomizados e controlados foi realizada, por meio de uma análise entre ensaios clínicos que incluíram adultos que receberam carvedilol, atenolol, bisoprolol,

metoprolol ou nebivolol; avaliando os efeitos do carvedilol em relação aos outros BBs sobre a mortalidade, eventos cardiovasculares e readmissões hospitalares em pacientes com ICFER e IAM¹⁸.

Comparado com os BBs beta-1 seletivos utilizados na IC (8 ensaios, n = 4.563), o carvedilol reduziu significativamente a mortalidade por todas as causas (razão de risco 0,85, intervalo de confiança de 95% 0,78-0,93, p = 0,0006). Em três estudos de pacientes com IAM (n = 644), carvedilol reduziu significativamente a mortalidade em 45% (modelo de efeitos fixos: taxa de risco 0,55, 95% intervalo de confiança ,32-0,94, p = 0,03, o modelo de efeitos aleatórios: taxa de risco 0,56, intervalo de confiança de 95% 0,26-1,12, p= 0,10), sem redução do IAM não fatal (razão de risco 0,61, intervalo de confiança de 95% 0,31-1,22, p = 0,16)¹⁸.

Em conclusão, o carvedilol, quando comparado com atenolol, bisoprolol, metoprolol e nebivolol em ensaios clínicos randomizados de comparação direta, reduziu significativamente a mortalidade por todas as causas em pacientes com ICFER. Além disso, carvedilol reduziu significativamente a mortalidade por qualquer causa em comparação com os BBs beta-1 seletivos em pacientes com IAM utilizando o modelo dos efeitos fixos, mas não utilizando o modelo de efeitos aleatórios¹⁸.

4.8 Betabloqueadores na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Um estudo retrospectivo com pacientes que foram hospitalizados por IC a partir de janeiro de 2000 a junho de 2008; comparou a eficácia do BB em pacientes com ICFER versus aqueles com ICPEP¹⁹.

Os grupos foram comparados por estratificação (FE <50% vs FE ≥ 50%). Um total de 1.835 pacientes preencheram os critérios de inclusão; destes 741 (40%), com FE preservada. A média de acompanhamento foi de 2,1 anos. Em um modelo totalmente ajustado e multivariável, a exposição ao BB foi associado com uma diminuição do risco de morte ou hospitalização em ambos os grupos (FE <50%: hazard ratio [HR] 0,53 [P <0,0001]; EF ≥ 50%: HR 0,68 [P = 0,009]). Não houve

diferença significativa nesta associação entre os grupos de proteção (interação: $P=0,32$)¹⁹.

A exposição ao BB apresentou um efeito semelhante de proteção em relação ao tempo para a morte e hospitalização em pacientes com IC, independentemente se a FE foi preservada ou reduzida. Assim um estudo randomizado utilizando o BB se justifica para avaliar os benefícios deste medicamento na IC com FE preservada¹⁹.

5 CONCLUSÃO

Os BBs muitas vezes são subutilizados na IC, porque os médicos podem não ter certeza de quais os BBs indicados, como e quando a terapia deve ser iniciada e se BBs são contraindicados em alguns pacientes. Ensaio clínicos robustos demonstraram que esta classe de drogas proscritas há décadas se impôs como estado de arte na terapêutica da IC, ao provarem que o bisoprolol, o carvedilol e o succinato de metoprolol reduzem a mortalidade e a hospitalização em pacientes com Classe II a IV de NYHA. Evidências também apoiam o uso do nebivolol em pacientes idosos maiores de 70 anos²⁰, no entanto, o nebivolol não reduz a mortalidade isoladamente.

O tratamento com BB, e IECA associados, deve ser prontamente iniciado assim que se afirma o diagnóstico de ICFER, a dose deve ser baixa e ocorrer aumento gradual ao longo de semanas até atingir a dosagem alvo. O benefício do tratamento parece proporcional à magnitude da doença cardíaca, portanto, a redução da dose alvo, quando indicada, objetiva atingir o máximo da bradicardia tolerada. Mesmo em IC descompensada, com FE \leq 25% ou na coexistência de bronco espasmo, BB não estão contraindicados, embora a dose possa ser reduzida ou temporariamente suspensa. O bisoprolol mostrou relativa superioridade em pacientes com doença pulmonar crônica.

Estudos recentes indicam certa superioridade do carvedilol em relação aos BBs beta-1 seletivos ao se analisar a mortalidade por todas as causas em pacientes com ICFER e IAM.

O uso do BB em pacientes com ICFEP mostra-se favorável a uma diminuição do risco de morte ou recorrência de hospitalização.

Os dados dos ensaios clínicos consistentes demonstram confiança, tranquilizam e incentivam o uso de BB em pacientes com IC; além de indicarem que a não utilização dos BBs ou a subutilização das doses alvo é de fato má prática médica.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia. **III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica**. Arq Bras Cardiol.v.93,n.1,p.1-71,supl.1.2009.
2. JESSUP, M.;BROZENA, S. **Heart Failure**. N Engl J Med.v.348,p.2007-18.2003.
3. McMURRAY, J.J.V.**Systolic Heart Failure**.N Engl J Med.v.362,p.228-38.2010.
4. BROWN, J. R.;GOTTLIEB, S. S. **Acute Decompensated Heart Failure**. In: Mattu, A.; Mehra, M. R. Emergency Cardiac Care 2012: From The Ed To The Ccu, An Issue Of Cardiology Clinics. 4. ed. Elsevier, 2012.30, p. 665-671.
5. European Society of Cardiology. **ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012**. Eur Heart J.v.30,p.1787-1847,2012.
6. KOITABASHI, N.; KASS, D.A. **Reverse remodeling in heart failure--mechanisms and therapeutic opportunities**. Nat Rev Cardiol.v.9,p.147-57,2012.
7. FU, Y.; XIAO, H.; ZHANG Y. **Beta-adrenoceptor signaling pathways mediate cardiac pathological remodeling**. Front Biosci (Elite Ed).p.1625-37. 2012.

8. NEVZOROV, R. et al. **Effect of beta blocker therapy on survival of patients with heart failure and preserved systolic function following hospitalization with acute decompensated heart failure.** Eur J Inter Med.v.23,n.4,p.374-8.2012.
9. ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home>>. Acesso em: 20 jan. 2013.
10. DARGIE, H.J. **Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised Trial.** The Lancet.v.357,n.9266,p.1385-90,may.2001.
11. KRUM, H. et al. **Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure. Results from the COPERNICUS study.** JAMA.v.289,n.6,p.712-8,feb.2003.
12. **The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial.** The Lancet.v.353,n.9146,p.9-13,jan.1999.
13. **Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF).** The Lancet.v.353,n.9169,p.2001-7,jun.1999.
14. FLATHER, M.D. et al. **Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS).** Eur Heart J.v.26,n.3,p.215-25,2005.

15. Bocchi E.A. et al. **Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica.** Arq Bras Cardiol.v.98,n.1,p.1-33,supl.1.2012.
16. CONTINI, M. **Multiparametric comparison of CARvedilol, vs. NEbivolol, vs. Bisoprolol in moderate heart failure: The CARNEBI trial.** Int J Cardiol.p.1-7.2013.
17. DINICOLANTONIO, J.J.;HACKAM, D.G. **Carvedilol: a third-generation β -blocker should be a first-choice β -blocker.** Expert Rev Cardiovasc Ther.v.10,n.1,p.13-25.2012.
18. DINICOLANTONIO, J.J. et al. **Meta-Analysis of Carvedilol Versus Beta 1 Selective Beta-Blockers (Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol, and Nebivolol).**Am J Cardiol.v.111,n.5,p.765-9.2013.
19. EL-REFAI, M. et al. **Comparison of Beta-Blocker effectiveness in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction Versus Those With Reduced Ejection Fraction.**J Card Fail.v.19,n.2,p.73-9.2013.
20. ONG, H.T.; ONG, L.M.; KOW,F.P. **Beta-Blockers for Heart Failure: An Evidence based Review Answering Practical Therapeutic Questions.** Med J Malaysia.v.67,n.1,p.7-11.2012.