

Há Evidências Favorecendo o uso de Betabloqueadores e Dobutamina na Insuficiência Cardíaca Aguda?

Is There Evidence Favoring the Use of Beta-Blockers and Dobutamine in Acute Heart Failure?

Luiz Carlos Santana Passos, Andréa Cristina Costa Barbosa, Márcio Galvão Oliveira, Edval Gomes Santos Jr.

Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde da Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA – Brasil

Resumo

Diversos estudos relataram os benefícios dos betabloqueadores (BB) para pacientes com insuficiência cardíaca sistólica. No entanto, muitos pacientes hospitalizados em decorrência de insuficiência cardíaca aguda já estão usando os BB e requerem dobutaminas para hipotensão arterial e baixo débito cardíaco. Portanto, deve-se tomar uma decisão a respeito de se o BB deve ser mantido ou até mesmo iniciado nesses casos. O objetivo deste estudo foi determinar se há provas que sustentem a segurança e a eficácia dos BB junto com a dobutamina para pacientes com insuficiência cardíaca aguda descompensada (ICAD). Foi realizada uma pesquisa na literatura de língua inglesa nas bases de dados MEDLINE, ISI Web of Science, Biblioteca Virtual em Saúde, Cochrane Library e o Portal de Revistas Científicas do Capes para identificar estudos relacionados. Literatura adicional foi obtida mediante a análise das respectivas referências encontradas nos artigos identificados. Os resultados esperados incluíram informações sobre o prognóstico (intra-hospitalar e na mortalidade no acompanhamento, número de dias de internação e reinternação), eficácia e segurança (agravamento dos sintomas, choque, intolerância) do uso concomitante desses medicamentos em pacientes hospitalizados com ICAD e baixo débito cardíaco. Esta análise incluiu nove estudos. No entanto, não foram encontrados ensaios clínicos randomizados sobre o assunto. A maioria dos estudos inclui baixo número de pacientes, e não foram encontrados estudos que abordem a segurança do uso concomitante desses medicamentos. Os dados resultantes sugerem que uma cuidadosa revisão da literatura não forneceu evidências para o uso sistemático de BB em pacientes com síndrome de baixo débito cardíaco que necessitam de suporte inotrópico com dobutamina.

Palavras-chave

Insuficiência cardíaca, baixo débito cardíaco, antagonistas adrenérgicos beta, uso terapêutico, dobutamina, uso terapêutico.

Correspondência: Luiz Carlos Passos •

Rua Waldemar Falcão, 870, 601 B, Candeal, CEP 40296-710, Salvador, BA – Brasil

E-mail: lcpassos@ufba.br

Artigo recebido em 03/05/12; revisado em 30/07/12; aceito em 30/07/12.

Introdução

A Insuficiência Cardíaca Aguda (ICA) é uma das principais causas de hospitalizações em adultos^{1,2}. Apesar dos avanços em tratamentos modernos, muitos pacientes progridem para uma fase potencialmente terminal da doença, isto é, Insuficiência Cardíaca (IC) no estágio D, o qual compreende sintomas refratários ao tratamento convencional^{3,4}. Em grandes séries de casos, cerca de 20%-30% dos pacientes hospitalizados precisaram de um agente inotrópico intravenoso⁵⁻⁷. Em diversos países ocidentais, a dobutamina é o agente mais utilizado⁸. Após diversas décadas de pesquisa clínica, obteve-se como resultado dados conflitantes sobre a eficácia dos betabloqueadores (BB) na insuficiência cardíaca, ensaios clínicos sobre o uso de carvedilol⁹⁻¹³, metoprolol e bisoprolol mostraram uma notável redução na mortalidade e hospitalização em pacientes com IC sistólica¹⁴⁻¹⁸. Os BB são agentes inotrópicos e cronotrópicos negativos, enquanto a dobutamina é um medicamento inotrópico positivo com efeitos agonísticos em receptores β_1 , β_2 e (parcialmente) α_1 no coração¹⁹. Embora sejam fisiologicamente incompatíveis, esses agentes têm sido utilizados concomitantemente na prática clínica²⁰⁻²⁴. Alguns estudos sugerem que o carvedilol pode diminuir a resposta à infusão intravenosa de dobutamina. Essa interação necessita de aumentos de dosagens para obter efeitos significativos em pacientes com IC crônica e uso contínuo de carvedilol^{25,26}.

Os primeiros estudos sobre BB na IC restringiram-se a pacientes compensados, que não necessitavam de doses adicionais ou intravenosas de diuréticos. Recentemente, no entanto, estudos observacionais sugeriram que a introdução precoce de BB pode ser segura no curto prazo e benéfica no longo prazo^{20,24,27-29}.

Na prática clínica, muitos pacientes internados por ICA já estão usando BB. Nessas circunstâncias, os médicos devem optar por manter ou iniciar BB em pacientes que ainda necessitam de catecolamina inotrópica para manter um débito cardíaco apropriado.

As diretrizes internacionais sobre o uso de BB em descompensação aguda são conservadoras. Elas recomendam a interrupção nos casos que requeiram suporte inotrópico^{2,30,31}. Alternativamente, as diretrizes não recomendam a interrupção dos BB sempre que possível e favorecem reduções de dosagem mesmo durante o uso de agentes inotrópicos, particularmente a dobutamina⁸. Neste estudo, foi realizada uma revisão da literatura para estabelecer se as evidências apoiam a segurança e a eficácia do uso conjunto de BB e dobutamina nesse cenário clínico.

Métodos

Os respectivos estudos foram encontrados por meio de buscas em artigos originais, ensaios clínicos e estudos observacionais nas seguintes bases de dados: MEDLINE, ISI Web of Science, Biblioteca Virtual em Saúde – BVS; Ministério da Saúde – MS), Cochrane Library e periódicos do Capes (Portal Periódicos Capes). Este último é um banco de dados desenvolvido pelo governo brasileiro para pesquisadores de universidades brasileiras.

Os seguintes termos de pesquisa textual e MeSH foram usados em diferentes combinações: insuficiência cardíaca, betabloqueadores, betabloqueio, antagonista beta-adrenérgico, carvedilol, agente inotrópico e dobutamina. A pesquisa foi projetada para selecionar ensaios clínicos originais que avaliaram o uso de BB em pacientes com IC grave em tratamento com dobutamina. Os resultados esperados incluíam informações sobre o prognóstico (intra-hospitalar e mortalidade no acompanhamento, o número de dias de internação e reinternação) e a eficácia e segurança (agravamento dos sintomas, choque ou intolerância) do uso concomitante desses agentes em pacientes hospitalizados com diagnóstico com IC descompensada aguda e baixo débito cardíaco.

As referências nos artigos localizados foram procuradas manualmente para encontrar mais estudos sobre o assunto. Quatro pesquisadores independentes realizaram a revisão

e, posteriormente, selecionaram os respectivos artigos. A extração de dados foi realizada por dois autores.

Crítérios de inclusão: Estudos originais de qualificação foram definidos como ensaios clínicos ou estudos observacionais de pacientes hospitalizados por ICA e tratados com dobutamina e BB e que continham informações sobre os resultados de interesse.

Crítérios de exclusão: Estudos que não incluíam informações sobre a frequência de uso de dobutamina e BB e estudos em outros idiomas além do Inglês não foram incluídos.

Resultados

Seleção e avaliação de estudos

De 1.173 citações identificadas em bancos de dados para inclusão nesta revisão sistemática, 54 foram elegíveis (Figura 1). Dessas, 13 foram excluídas porque se tratava de comentários, editoriais ou opiniões de especialistas. Dois estudos foram excluídos porque a milrinona estava sendo utilizada em conjunto com os BB; quatro estudos foram excluídos porque realizaram teste de esforço ecocardiográfico com dobutamina para avaliar a viabilidade em pacientes ambulatoriais usando BB; dois estudos foram excluídos porque foram publicados apenas como resumos em processos. Finalmente, um estudo foi excluído porque abordou o uso de medicamentos em pacientes com síndrome

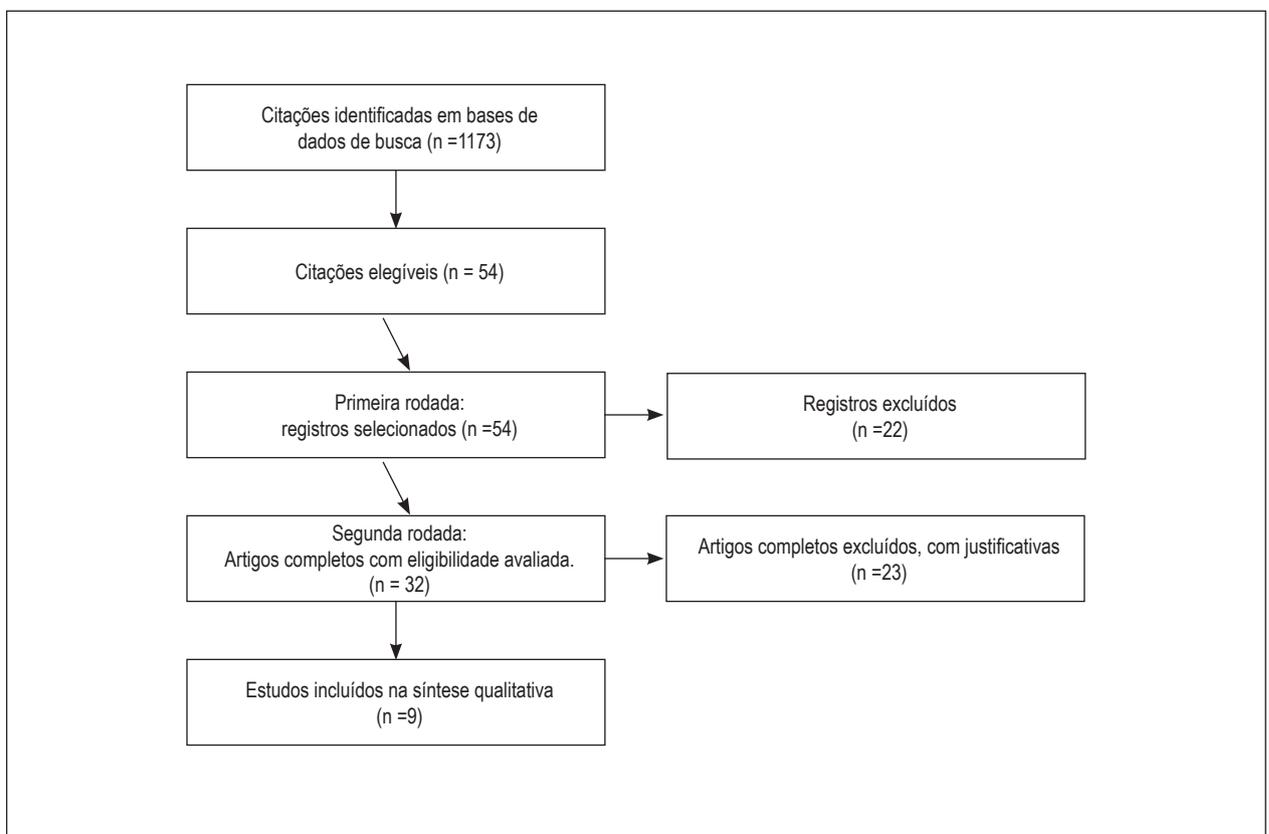


Figura 1 - Fluxograma do estudo.

Artigo de Revisão

de baixo débito cardíaco pós-operatório. Em um segundo turno, 32 artigos completos foram avaliados em termos de elegibilidade. Sete foram excluídos porque não informaram sobre a frequência de uso de BB e dobutamina; e 15 foram excluídos por não descrever os resultados de interesse. Um estudo foi excluído porque foi escrito em francês.

Nove estudos foram incluídos nesta revisão. Os dados dos estudos incluídos estão resumidos nas Tabelas 1 e 2.

Resumo geral dos principais resultados:

- Há um pequeno número de estudos que abordam o tema de interesse;
- A maioria dos estudos apresentava um n pequeno;
- Nenhum estudo clínico foi projetado especificamente para responder às questões de interesse (dados indiretos);
- Não foram encontrados estudos abordando a segurança do uso concomitante desses medicamentos;
- População muito heterogênea no que diz respeito aos critérios de inclusão, seleção não randomizada do uso de BB, e poucos desfechos clínicos de interesse na execução de medidas sumárias.

Discussão

Nenhum dos estudos clínicos sobre a eficácia do BB na IC aguda incluiu pacientes com baixo débito cardíaco (PAS < 90 mmHg). Sendo assim, o IMPACT HF³², B-CONVINCED³³, COMET³⁴ e OPTIMIZE HF³⁵ não foram incluídos nesta análise.

Dos 49 estudos potencialmente elegíveis para a análise, apenas 9 incluíam dados sobre o uso de BB e dobutamina, permitindo avaliar os resultados de interesse.

Nenhum dos 9 estudos avaliados utilizava uma abordagem adequada para avaliar a segurança e a eficácia dos BB em pacientes em uso de dobutamina. A avaliação direta da questão requer um estudo randomizado, duplo-cego, controlado, que compare um grupo no qual o uso de BB é mantido enquanto o suporte inotrópico positivo é fornecido com um grupo em que o uso de BB seja interrompido. Avaliações posteriores incluem a divisão dos pacientes que necessitam de dobutamina e não apresentam qualquer utilização anterior de BB em dois grupos randomizados, um em que BB é iniciado, e um grupo controle mantido sem esses fármacos. Os estudos devem focalizar os seguintes resultados de interesse: tempo de internação, necessidade de interromper ou reduzir a dose de BB ao longo do estudo, eventos. Entre esses nove estudos avaliados, os estudos de Lowes e cols.²⁵, Metra e cols.³⁶, Duygu e cols.³⁷, Bergh e cols.³⁸ e Triposkiadis e cols.³⁹ avaliaram especialmente as melhorias hemodinâmicas de curto prazo por meio de medidas invasivas ou não invasivas em pacientes que utilizavam BB e dobutamina ou outro agente inotrópico intravenoso. Apesar do número pequeno de casos, esses estudos não utilizaram controles (pacientes não utilizando BB) para avaliar a eficácia hemodinâmica dos agentes inotrópicos. Além disso, nenhum deles incluiu o grupo de maior interesse clínico, a saber, pacientes com indicações formais de agentes inotrópicos.

No estudo LIDO²⁶, os pacientes faziam uso de dobutamina ou levosimendan; 39% dos pacientes no grupo dobutamina

utilizavam BB versus 37% dos pacientes no grupo levosimendan. Os efeitos da dobutamina foram atenuados pelo uso de BB. A melhoria hemodinâmica entre os utilizadores de BB foi maior no grupo levosimendan do que no grupo dobutamina. Houve ocorrência de débito em 31 dias em 8% dos pacientes no grupo levosimendan versus 17% dos pacientes no grupo dobutamina, e os três óbitos hospitalares ocorreram no grupo dobutamina. Em geral, esses resultados sugerem que há interações mais fortes entre BB e dobutamina do que entre BB e levosimendan. Uma discussão sobre a segurança e os efeitos adversos associados com o uso de BB na fase hospitalar não é possível porque o baixo número de pacientes impede uma análise estratificada.

O estudo de Lima e cols.⁴⁰ aborda mais diretamente o tema deste estudo. Esses autores relatam resultados em pacientes que fizeram ou não fizeram uso de BB e que patentemente exibiam baixo débito cardíaco, exigindo o uso de aminas vasoativas. Após realizar uma análise estratificada do uso de BB em cada um dos grupos, os autores concluem que o uso contínuo de BB não resultou na pior progressão da doença. As principais limitações do estudo de Lima e cols.⁴⁰ são de que ele compreende uma coorte observacional de pacientes sobreviventes que tiveram alta hospitalar e que a opção de usar ou não BB não foi baseada em critérios explícitos, o que provavelmente permitiu o uso de BB em pacientes menos severamente afetados.

O estudo de Triposkiadis e cols.³⁹ também aborda mais diretamente o objetivo desta revisão. No entanto, sua avaliação foi restrita a pacientes nos quais o carvedilol exacerbou a IC, excluindo pacientes em uso de qualquer outro BB. Embora todos os pacientes incluídos utilizassem doses baixas de carvedilol, o estudo demonstrou que o uso de dobutamina estava associado a um pequeno aumento na fração de ejeção ventricular esquerda (1,5%) sem alterações do ritmo cardíaco, pressão arterial, débito cardíaco ou a resistência vascular sistêmica. Este estudo apresenta limitações graves: o número de pacientes era pequeno³¹, não foi realizada a randomização e o grupo controle e os pacientes não foram avaliados cegamente.

Mebazaa e cols.⁴¹ e Bohm e cols.⁴² realizaram estudos randomizados para comparar dois agentes inotrópicos: levosimendan e dobutamina. Vale ressaltar que uma das limitações do uso do levosimendan é a hipotensão em pacientes com baixo débito cardíaco. Portanto, pacientes gravemente afetados que necessitam de agente inotrópico catecolamina foram excluídos do estudo. No estudo de Mebazaa e cols.⁴¹, 48% dos pacientes encontravam-se em uso de BB no momento da randomização. Esses autores indicam uma possível vantagem do levosimendan sobre a dobutamina no que diz respeito à mortalidade de curto prazo por todas as causas em pacientes com IC aguda descompensada e IC prévia, tratados com BB por via oral. Esse achado sugere que em pacientes com ICA e histórico de IC que utilizam BB por via oral, nos quais aminas vasoativas não foram indicadas formalmente, o levosimendan é preferível à dobutamina como agente inotrópico. Essa conclusão pode estar relacionada a uma possível interação indesejada entre os BB e a dobutamina.

O estudo de Bohm e cols.⁴² é uma análise secundária dos dados SURVIVE com pacientes estratificados por uso de BB. Os

Tabela 1 – Resumo de estudos que incluíram pacientes em uso de dobutamina e BB: Questão principal, desenho do estudo, população e número de pacientes

Estudo (ano) (referência)	Objetivo principal	Desenho de estudo	População	N (número de pacientes)
Lowes e cols. 2001 ²⁵	Comparar as respostas hemodinâmicas ao milrinona e dobutamina em pacientes com IC, CF II a IV, que recebem tratamento de longo prazo com carvedilol	2 coortes prospectivas	Adultos, CF II a IV, FEVE <40%. Todos utilizando carvedilol na dose mínima de 25 mg/dia durante pelo menos três meses	coorte de 11 milrinona coorte de 9 dobutamina
Follath e cols. 2002 (Estudo LIDO) ²⁶	Comparar as respostas hemodinâmicas e clínicas para levosimendan ou dobutamina em pacientes com IC de baixo débito cardíaco	Estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, randomizado. Análise post-hoc.	IC de baixo débito em que a monitorização hemodinâmica e tratamento com inotrópico IV eram necessários. FEVE < 35%, IC < 2,5, PCP > 15 mmHg, > 21 a	203
Metra e cols. 2002 ²⁶	Comparar os efeitos hemodinâmicos da dobutamina e enoximone antes e depois de tratamento de longo prazo com o metoprolol ou carvedilol em pacientes com insuficiência cardíaca crônica	Coorte prospectiva	Pacientes na CF II a IV, FEVE ≤ 35%.	29
Duygu e cols. 2008 ²⁷	Comparar os efeitos da dobutamina e levosimendan na função sistólica e diastólica ventricular esquerda em pacientes que recebem tratamento de longo prazo com carvedilol	Ensaio clínico randomizado	Todos os pacientes com doença isquêmica do coração (DAC a cateterismo cardíaco), CF III-IV, apresentando sintomas apesar do tratamento com diuréticos IV e/ou vasodilatadores, FEVE < 40%, tratamento com IECA, mantidos por furosemida e carvedilol.	40
Tripodiadis e cols. 2008 ²⁹	Avaliar os efeitos hemodinâmicos da dobutamina em pacientes internados que apresentam IC crônica exacerbada e que tenham utilizado carvedilol	Estudo semiexperimental	Pacientes com exacerbação da IC, fração de ejeção ventricular ≤ 0,5 e pressão sistólica entre 85 e 110 mmHg	31
Mebazaa e cols. 2009 ⁴¹ (SURVIVE)	Avaliar a resposta ao tratamento (dobutamina vs. levosimendan) em pacientes do estudo SURVIVE que utilizaram BB anteriormente	Estudo clínico multicêntrico, randomizado, cego. Análise post-hoc	Pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca aguda que necessitam de suporte inotrópico (resposta insatisfatória aos diuréticos IV ou vasodilatadores, mais um dos seguintes critérios: oligúria, dispneia em repouso ou necessidade de MV, parâmetros hemodinâmicos de Swan-Ganz PCP ≥ 18 e/ou IC ≤ 2,2)	1327
Bergh e cols. 2010 ³⁸ (Estudo clínico BEAT CHF)	Comparar os efeitos de 24 horas de infusão de levosimendan e 48 horas de infusão de dobutamina em variáveis hemodinâmicas invasivas entre os pacientes com IC aguda que estão recebendo tratamento otimizado que inclui BB.	Estudo clínico multicêntrico, duplo-cego.	Idade > 18, IC aguda, CF III-IV, apesar do tratamento clínico otimizado incluindo BB, em um regime estável durante pelo menos 3 meses, em doses otimizadas de medicamentos por via oral, poderão se beneficiar de agentes inotrópicos positivos. FEVE ≤ 35%, com IC <2,5 e PCP > 15.	60
Lima e cols. 2010 ⁴⁰	Analisar prospectivamente se o curso da doença em pacientes que utilizam BB e dobutamina concomitantemente diferiu do curso da doença em pacientes descompensados que não utilizam BB e pacientes que interromperam o uso de BB em favor da dobutamina.	Estudo prospectivo de coorte (observacional)	> 18 anos de idade, CF IV, internados por IC aguda, FEVE < 45%, em uso de dobutamina (com sinais de baixo débito cardíaco)	44
Böhm e cols. 2011 ⁴² (SURVIVE)	Avaliar se o início ou a manutenção da terapia com BB durante a hospitalização influenciou a sobrevivência 31 ou 180 dias pós-alta.	Estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com controle ativo. Análise post-hoc do grupo BB.	Pacientes críticos hospitalizados por IC descompensada aguda com sinais de doença grave, caracterizada por uma resposta insatisfatória aos diuréticos IV ou vasodilatadores, mais um dos seguintes sinais: oligúria, dispneia em repouso ou necessidade de VM, declínio hemodinâmico em medições Swan-Ganz (IC ≤ 2,2 e/ou PCP ≥ 18) com informações disponíveis sobre o uso de BB na internação e alta hospitalar.	1104

IC: insuficiência cardíaca; CF: classe funcional; VE: ventrículo esquerdo; BB: Betabloqueador; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo/ IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; VM: ventilação mecânica; PCP: pressão capilar pulmonar; IC: índice cardíaco; DAC: doença arterial coronariana.

Tabela 2 – Resumo de estudos que incluíram pacientes que usaram dobutamina e BB: resultados, os principais resultados e limitações dos estudos

Estudo (ano) (referência)	Desfechos	Principais resultados	Limitações do estudo
Lowes e cols. 2001 ²⁵	DP: Comparação de medida hemodinâmica (Swan-Ganz)	Melhora do débito cardíaco em ambos os grupos. O grupo dobutamina necessitou de doses elevadas (20 ug/kg/min) para induzir efeitos significativos.	Uso de drogas inotrópicas provavelmente não indicado (CF II) Pacientes com PAS < 90 mmHg excluídos Acompanhamento composto por quatro medidas seriadas durante a internação.
Follath e cols. 2002 ²⁶ (Estudo LIDO)	DP: Proporção de pacientes que apresentam melhora do quadro hemodinâmico [CO (↑ 30%), PCP (↓ 25%) em 24 h] Resultados de segurança: relatos espontâneos de reações adversas, testes laboratoriais de segurança (sangue e urina) e mortalidade por todas as causas em 31 e 180 dias após a randomização	Uma proporção maior de pacientes do grupo levosimendan alcançou melhora hemodinâmica (28% vs. 15%) no prazo de 24 h (FC=1,9; IC 95%=1,1-3,3) No subgrupo de usuários de BB, foi observada uma melhoria hemodinâmica em 10/33 (30,3%) dos pacientes no grupo levosimendan e em 3/29 (10,3%) dos pacientes no grupo dobutamina; p = 0,056 Os níveis séricos de creatinina e marcadores da disfunção do fígado mostraram-se mais baixos no grupo levosimendan. Efeitos adversos ocorreram em 47% dos pacientes no grupo levosimendan versus 42% dos pacientes no grupo dobutamina. Óbitos hospitalares 3/203 (todos no grupo dobutamina) Óbitos no grupo levosimendan: 8% versus 17% no grupo dobutamina em 31 d (FC=0,43, 95% IC=0,18-1,0) 26% de óbitos no grupo levosimendan contra 38% no grupo dobutamina em 180 d (FC=0,57, 95% IC=0,34-0,95)	Óbito em 180 d não foi avaliado post-hoc, que é característico do acompanhamento de curto prazo. Pacientes com PAS < 85 mmHg foram excluídos.
Metra M e cols. 2002 ²⁶	DP: variáveis hemodinâmicas (Swan-Ganz).	Tratamento de longo prazo com metoprolol ou carvedilol esteve associado a melhorias significativas nos sintomas, função ventricular esquerda e parâmetros hemodinâmicos. O tipo de BB pode ter influenciado a resposta hemodinâmica aos agentes inotrópicos investigados. A resposta à dobutamina foi ligeiramente afetada pelo metoprolol e profundamente reduzida pelo carvedilol. A resposta à enoximona não foi afetada e, em alguns casos, melhorou com a utilização de ambos os BBs. Mortalidade hospitalar: 5/34 (14,7%), dos quais 3 foram mortes súbitas (2 no grupo metoprolol e 1 no grupo carvedilol).	Uso de fármacos inotrópicos provavelmente não indicadas (CF II) Todas as outras medicações cardiovasculares foram interrompidas pelo menos 12 h antes de cada estudo hemodinâmico. Não há informações sobre a administração ou tolerância ao BB ao longo do estudo. Pacientes com IC avançada e condições clínicas instáveis foram excluídos.
Duygu e cols. 2008 ²⁷	DP: variáveis ecocardiográficas no momento basal e 24 horas após (ao final da infusão). DS: variáveis clínicas e hemodinâmicas seguimento de 30 dias.	No grupo dobutamina, os parâmetros ecocardiográficos de função sistólica e diastólica e de PSAP não mudaram. Este grupo apresentou aumento da frequência cardíaca, PAS e PAD. No grupo levosimendan, FEVE e outros parâmetros de função sistólica e diastólica apresentaram aumentos significativos. Não foram relatados efeitos adversos com o uso de levosimendan ou dobutamina. Os pacientes que utilizam levosimendan apresentaram uma melhora significativa na CF (NYHA) após o final da infusão. A taxa de óbito em 30 dias foi semelhante entre os grupos (5% levosimendan versus 10% dobutamina).	Pacientes com PAS < 85 mmHg foram excluídos. A mortalidade hospitalar não foi registrada. Método não invasivo para avaliação hemodinâmica. N. pequeno
Triposkiadis e cols. 2008 ²⁸	Medidas hemodinâmicas: fração de ejeção ventricular, a frequência cardíaca e débito cardíaco.	Dobutamina associada com o aumento da fração de ejeção ventricular (26,3 ± 4,3% a 27,8 ± 4,3%; P=0,05). A frequência cardíaca e o débito cardíaco não exibiram aumentos significativos.	Pacientes em uso de BB exceto carvedilol foram excluídos. N. pequeno Avaliação de resultados intermediários. Falta grupo de controle para comparação.
Mebazza e cols. 2009 ¹¹ (SURVIVE)	DP: mortalidade por todas as causas em 31 dias.	664 randomizados para levosimendan e 663 randomizados para dobutamina. 669 usando BB. 333 concomitantemente com BB e dobutamina. O BB mais frequentemente utilizado foi carvedilol (21%), seguido de metoprolol (15%) e bisoprolol (12%). Pacientes em uso de BB apresentaram menos efeitos adversos em ambos os grupos de tratamento. No subgrupo com histórico de IC, a mortalidade por todas as causas em 14 d foi menor no grupo levosimendan comparado ao grupo dobutamina, com tendências para a melhora em 5 e 31 d. Ao estratificar a população pelo uso ou não uso de BB, os usuários BB apresentaram menor mortalidade em 5 dias no grupo levosimendan, mas esse benefício não foi mantido em 14 ou 31 d. No grupo levosimendan, a mortalidade por todas as causas foi menor nos pacientes com histórico de IC e usuários BB em relação aos pacientes apenas com histórico de IC ou apenas BB em 5, 14 e 31 dias. O uso prévio de BB não afetou a resposta da FC, PAS ou PAD a nenhum dos medicamentos randomizados (levosimendan/dobutamina) em 5 dias. Não houve diferença entre os usuários e não usuários BB na dose e duração do tratamento com levosimendan ou dobutamina. Um estudo relatou mais tarde em 180 dias de seguimento que houve 173 (26%) óbitos no grupo levosimendan e 185 (28%) no grupo dobutamina. Essa diferença não foi significativa.	Análise post-hoc em 5 e 14 dias. Análise do subgrupo SURVIVE. O uso prévio de BB foi definido como a utilização de uma dose do medicamento dentro de 24 h antes da infusão de IV. A randomização foi aplicada a levosimendan versus dobutamina, mas não aos BB. A análise do subgrupo BB foi realizada mais tarde. A mortalidade hospitalar não foi relatada (apenas dados sobre morte súbita e PCR). N pequeno para analisar morte súbita entre os usuários de dobutamina que usaram BB (2/233) ou não usaram BB (4/327). Há uma sobreposição entre os grupos com histórico de IC e uso prévio de BB. A não utilização de BB neste estudo pode estar associada a um subgrupo mais severamente afetado e que não tolerou o uso do fármaco. O início ou a mudança na dose de BB não foi monitorado após a alta. Sempre que os pacientes foram internados devido a uma descompensação, não foi necessário que eles usassem o mesmo medicamento randomizado como na primeira hospitalização. Usuários de BB apresentaram maior frequência do tratamento com IECA e etiologia não isquêmica mais frequente.

Continuação da Tabela 2

<p>Bergh e cols. 2010³⁸ (estudo BEAT CHF)</p>	<p>DP: mudanças nas variáveis hemodinâmicas (Swan-Ganz) IC, PCP entre o momento basal e 24 horas após o início da infusão da droga e comparação das variações entre os grupos de tratamento. DS: não diretamente relatado - CF NYHA basal e classificado em 1 mês pelo médico e pelo paciente (escala de 7 pontos entre muito melhor e muito pior), reinternação em 1 mês, mudanças no tratamento com BB, e necessidade de uso de medicação de resgate ou outras intervenções, medição do BNP no início do estudo, 24 h, 48 h e 1 mês. A randomização foi estratificada para o tratamento com carvedilol. Seguimento de um mês.</p>	<p>31 pacientes estavam em uso de dobutamina. Todos os pacientes estavam usando BB. Tanto o levosimendan quanto a dobutamina induziram melhora hemodinâmica. O levosimendan induziu melhora significativa do IC e PCP em 48 horas em relação ao grupo dobutamina, com tendência a melhorar em 24 horas. Não houve diferença na mudança da CF no seguimento de 48-h e 1 mês entre os grupos. A melhora nos sintomas relatados pelos pacientes foi similar em ambos os grupos. A melhora na fadiga e dispnéia relatada pelos médicos foi maior no grupo dobutamina em 24 h e 48 h. Não houve diferença entre os grupos a respeito do uso de BB no seguimento, sobrevida, reinternação, interrupção do tratamento ou necessidade de administrar outros fármacos, devido à falta de eficácia. 14 pacientes foram reinternados (6 no grupo levosimendan e 8 no grupo dobutamina). A porcentagem média de variação da dose de BB entre o momento basal e seguimento de 1 mês foi de 9,5% no grupo levosimendan e de 21,5% no grupo dobutamina. Esta diferença não foi significativa. Houve redução significativa do BNP entre o momento basal e 48 h no grupo levosimendan. O perfil de eventos adversos foi similar em ambos os grupos, exceto para a hipotensão e náusea, que foram mais frequentes no grupo levosimendan. A PAS apresentou uma redução significativa no grupo levosimendan durante as primeiras horas de infusão, mas não houve nenhuma diferença significativa em relação à dobutamina em 48 h. A mortalidade hospitalar foi de 2/60 = 3% (1 em cada grupo levosimendan vs. dobutamina). 1 paciente no grupo levosimendan teve óbito 3 dias após o final do estudo. 4 pacientes descontinuaram o tratamento em cada grupo; o motivo foram efeitos adversos em 3 pacientes no grupo levosimendan e 2 pacientes no grupo dobutamina.</p>	<p>Crêditos de internação subjetivos (doses otimizadas de medicação oral, de acordo com o parecer do pesquisador, que pode se beneficiar de agentes inotrópicos positivos). Pacientes com PAS < 85 mmHg foram excluídos. A dose de BB administrada no início do estudo deve ser mantida tanto quanto possível, até ao final do estudo. Os motivos para alterar a dose de BB não foram informados. O estudo terminou antes que o número estabelecido de participantes foi recrutado. Os pacientes não foram randomizados para receber ou não receber BB. Apesar da estratificação da randomização em relação ao tratamento com carvedilol, não há nenhuma referência direta para os efeitos da estratificação. Resultados secundários não diretamente relatados.</p>
<p>Lima e cols. 2010⁴⁰</p>	<p>Tempo de uso do agente inotrópico, número de dias de internação, dose de carvedilol na alta.</p>	<p>Divisão em três grupos: A = 8 (não utilizaram BB), B = 25 (BB foi interrompido quando se iniciou a dobutamina), C = 11 (usaram BB em conjunto com dobutamina). 81% dos pacientes já utilizaram BB (aparentemente todos utilizaram carvedilol). Não houve diferença entre as características basais dos grupos. O tempo de internação foi alto. No entanto, sem diferença significativa entre os três grupos. A média entre os grupos foi de 23 dias (grupo A 28 dias, o grupo B 23 dias, e grupo C 20 dias). Pacientes que não usaram BB na internação necessitaram de agente inotrópico por mais tempo do que pacientes em uso prévio de BB (Grupo A 15,4, Grupo B 8,4, e Grupo C 7,9 dias). A dose de carvedilol na alta foi maior no grupo C em comparação aos pacientes que interromperam ou não usaram BB.</p>	<p>Resultados não claramente definidos. Os critérios utilizados para a não utilização ou interrupção de BB não são relatados. Apenas 1 óbito é relatado entre uma população de alto risco (não relatado no artigo, mas em resposta a uma carta para o editor) – coorte provável de sobreviventes. A não utilização ou interrupção de BB pode ter sido devido à gravidade dos sintomas, e assim, os pacientes que mantiveram BB podem constituir um subgrupo de melhor prognóstico. N. pequeno Os níveis de pressão arterial não são relatados. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para qualquer desfecho de interesse (valores de p > 0,05).</p>
<p>Böhm e cols. 2011⁴² (SURVIVE)</p>	<p>DP: mortalidade por todas as causas 180 dias após o tratamento com levosimendan ou dobutamina. DS: mortalidade por todas as causas em 31 dias.</p>	<p>Divisão em 4 grupos: sim/sim = 549 (uso de BB na internação e alta), sim/não = 40 (receberam BB na internação, mas não na alta), não/sim = 256 (não receberam BB na internação, mas receberam na alta), e não/não (não utilizaram BB na internação e na alta). No grupo sim/sim, 270 utilizaram dobutamina (49,2%). Os pacientes no grupo sim/sim (uso de BB na internação e na alta) tiveram hospitalizações mais curtas (dados não mostrados) e probabilidades de sobrevivência significativamente mais elevadas em comparação com o grupo não/não aos 31 e 180 dias. O risco de mortalidade foi mais elevado no grupo sim/não em comparação com o grupo sim/sim. A comparação pareada mostrou que o risco de mortalidade não ajustado diminuiu 77,4% em 31 dias e em 53% em 180 dias no grupo sim/sim em relação ao grupo não/não. Quando os dados de mortalidade foram ajustados para idade e comorbidades, esse benefício foi mantido (70% de redução em 31 d e 46% em 180 d). Os pacientes do grupo sim/não apresentaram riscos mais elevados de mortalidade em 31 e 180 dias em relação ao grupo sim/sim em uma análise não ajustada; no entanto, uma análise ajustada não apresentou diferença significativa. O risco de mortalidade no grupo não/não foi semelhante ao do grupo sim/não. O grupo sim/sim exibiu menor risco de mortalidade em 1 e 6 meses, em comparação a grupos que não usaram BB na alta (grupos sim/não e não/não). Quando o BB foi introduzido antes da alta (não/sim), os pacientes não apresentaram benefícios de sobrevida em relação aos pacientes que não estavam usando BB na alta (grupos sim/não e não/não). A mortalidade hospitalar foi de 142/1, 327 (10,7%) – pacientes excluídos da análise.</p>	<p>Pacientes com pior prognóstico foram excluídos (pacientes internados há mais de 30 dias, que tiveram óbito em hospitalização inicial, que abandonaram o seguimento, ou que se recusaram a dar seu consentimento informado para o estudo SURVIVE, 223/1, 327 = 16,8%). Análise retrospectiva do subgrupo de pacientes em uso de BB. Pacientes com PAS < 85 mmHg foram excluídos. De acordo com a prática clínica dos centros, os BB foram iniciados, mantidos, provisoriamente interrompidos ou não interrompidos, ou restabelecidos durante a internação ou após a alta. Os motivos não foram registrados. Dados sobre a gestão dos BB durante a internação não foram registrados (dose, duração do tratamento, uso durante a hospitalização e mudanças no tratamento entre a internação e a alta). Os betabloqueadores são descritos como um todo (enquanto a resposta pode variar entre BB). O autor concluiu que havia uma associação entre a interrupção do uso de BB e pior prognóstico. No entanto, o grupo sim/não não apresentou maior risco de mortalidade na análise ajustada em comparação com o grupo sim/sim.</p>

DP: desfecho primário; DS: desfecho secundário; DC: débito cardíaco; PCP: pressão capilar pulmonar; BB: betabloqueador; CF: classe funcional; PAS: pressão arterial sistólica; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; IC: índice cardíaco; NYHA: New York Heart Association; d: dias; PR: Proporção de risco; PAS: pressão arterial sistólica; PC: parada cardíaca; BNP: Peptídeo natriurético tipo B.

Artigo de Revisão

pacientes foram randomizados para o uso de levosimendan ou dobutamina. Assim, o uso prévio intra-hospitalar e pós-alta do BB não foi randomizado. Além disso, pacientes que morreram durante a internação, ficaram hospitalizados por mais de 30 dias ou que perderam contato antes do acompanhamento (16,8% da amostra) foram excluídos da análise. Esses autores dividiram sua população em quatro grupos por uso de BB na internação e na alta. Eles concluíram que os pacientes que usavam BB na internação e continuaram esse uso após a alta apresentaram maiores taxas de sobrevivência em 31 e 180 dias em comparação com o grupo que não usava BB nem na internação nem na alta. Esses achados reforçam a ideia de que os pacientes que toleram o uso de BB, inclusive durante a descompensação aguda, possivelmente possuem melhor prognóstico em comparação com os pacientes que não toleram BB nem antes nem durante a hospitalização (grupos de estudo não/não e sim/não).

Os dados descritos no presente estudo sugerem que uma cuidadosa revisão da literatura não fornece evidências que sustentem o uso sistemático de BB em pacientes com síndrome de baixo débito cardíaco que necessitam de suporte inotrópico na forma de dobutaminas. Os resultados secundários do estudo SURVIVE⁴² sugerem que pacientes que tenham utilizado BB e que podem continuar a usá-lo durante a descompensação provavelmente apresentarão maior sobrevivência no curto prazo. Concomitantemente com os achados do estudo LIDO, pode-se inferir que pacientes que necessitam de agentes inotrópicos, mas não apresentam hipotensão importante, irão se beneficiar mais do levosimendan do que da dobutamina caso estejam usando agentes BB. Atualmente, muito pouco pode se concluir sobre a segurança e a eficácia de iniciar a terapia com BB em pacientes

com baixo débito cardíaco e hipotensão arterial. Essa questão representa uma lacuna no conhecimento sobre a gestão da ICA, que deve ser preenchida em breve por estudos que utilizem métodos apropriados.

Conclusão

Não há provas conclusivas que corroborem o uso concomitante de dobutamina e BB em pacientes com IC descompensada e baixo débito cardíaco.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Passos LCS, Oliveira MG, Barbosa ACC; Obtenção de dados, análise e interpretação dos dados e redação do manuscrito: Passos LCS, Oliveira MG, Barbosa ACC, Santos Jr. EG; Análise estatística: Passos LCS, Barbosa ACC, Santos Jr. EG; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Passos LCS, Barbosa ACC.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Andréa Cristina Costa Barbosa pela Universidade Federal da Bahia.

Referências

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De SG, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):e46-e215.
2. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):1977-2016.
3. Gheorghiadu M, Filippatos GS, Felker GM. Diagnosis and management of acute heart failure syndromes. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DB, Libby P. (editors). Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders/Elsevier;2011. p. 517-39.
4. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1 supl.1):1-71.
5. Abraham WT, Adams KF, Fonarow CC, Costanzo MR, Berkowitz RL, LeJemtel TH, et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):57-64.
6. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2725-36.
7. Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, Cacciatore G, Ansalone G, Oliva F, et al. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. *Eur Heart J*. 2006;27(10):1207-15.
8. Montera MW, Almeida RA, Tinoco EM, Rocha RM, Moura LZ, Réa-Neto A, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(3 supl.3):1-65.
9. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). CIBIS investigators and committees. *Circulation*. 1994;90(4):1765-73.
10. SoRelle R. Beta-blocker trials seem to be in conflict. *Circulation*. 2001;103(23):E9049-50.
11. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1975;37(10):1022-36.
12. Talwar KK, Bhargava B, Upasani PT, Verma S, Kamlakar T, Chopra P. Hemodynamic predictors of early intolerance and long-term effects of propranolol in dilated cardiomyopathy. *J Card Fail*. 1996;2(4):273-7.
13. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1659-67.
14. Effect of metoprolol cr/xl in chronic heart failure: Metoprolol cr/xl randomised intervention trial in congestive heart failure (merit-hf). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-7.

15. Packer M, Bristow M, Cohn J, Colucci W, Fowler M, Gilbert E, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol heart failure study group. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1349-55.
16. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* 2002;106(17):2194-9.
17. Packer M, Coats A, Fowler M, Katus H, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344(22):1651-8.
18. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9146):9-13.
19. Mann DL. Management of heart failure patients with reduced ejection fraction. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DB, Libby P, (editors). Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders/ Elsevier; 2011. p. 543-68.
20. Keller D, Carballo D, Garin N, Carballo S. [Beta-blocker therapy during acutely decompensated heart failure]. *Rev Med Suisse.* 2011;7(313):2035-6.
21. Yilmaz MB, Cohen-Solal A, Mebazaa A. Very early management of acute heart failure syndromes. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2011;39(5):427-32.
22. Salem R, Sibellas F, Socrates T, Arenja N, Yilmaz MB, Mueller C, et al. Novelities in the early management of acute heart failure syndromes. *Swiss Med Wkly.* 2010;140:w13031.
23. Omerovic E, Waagstein F, Swedberg K. Is levosimendan better than dobutamine in acute heart failure in patients on beta-blockade treatment? What is the evidence? *Eur J Heart Fail.* 2010;12(4):313-4.
24. Marcondes-Braga FG, Mangini S, Ayub-Ferreira SM, Bocchi EA, Bacal F. How to treat acute decompensated heart failure in the 'beta-blocker era'? *Eur J Heart Fail.* 2010;12(8):893-4.
25. Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ, Gilbert EM, Bristow MR. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Cardiol.* 2001;81(2-3):141-9.
26. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the lido study): A randomised double-blind trial. *Lancet.* 2002;360(9328):196-202.
27. Fares WH, Aneja A. Should beta-blockers be discontinued when a patient is admitted to the hospital with acutely decompensated heart failure? *Cleve Clin J Med.* 2006;73(6):557-9.
28. Bristow MR, Shakar SF, Linseman JV, Lowes BD. Inotropes and beta-blockers: is there a need for new guidelines? *J Card Fail.* 2001;7(2 Suppl. 1):8-12.
29. Lowes BD, Simon MA, Tsvetkova TO, Bristow MR. Inotropes in the beta-blocker era. *Clin Cardiol.* 2000;23(3 Suppl):III11-6.
30. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European society of cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail.* 2008;10(10):933-89.
31. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, et al. HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail.* 2010;16(6):e1-194.
32. Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghade M. Predischarge initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the initiation management predischarge: Process for assessment of carvedilol therapy in heart failure (impact-hf) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(9):1534-41.
33. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M, et al. B-convinced: Beta-blocker continuation vs. Interruption in patients with congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *Eur Heart J.* 2009;30(18):2186-92.
34. Metra M, Torp-Pedersen C, Cleland JG, Di LA, Komajda M, Remme WJ, et al. Should beta-blocker therapy be reduced or withdrawn after an episode of decompensated heart failure? Results from COMET. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(9):901-9.
35. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WC, Gheorghade M, Greenberg BH, et al. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(3):190-9.
36. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, Muneretto C, Robertson AD, Bristow MR, et al. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(7):1248-58.
37. Duygu H, Turk U, Ozdogan O, Akyuz S, Kirilmaz B, Alioglu E, et al. Levosimendan versus dobutamine in heart failure patients treated chronically with carvedilol. *Cardiovasc Ther.* 2008;26(3):182-8.
38. Bergh CH, Andersson B, Dahlstrom U, Forfang K, Kivikko M, Sarapohja T, et al. Intravenous levosimendan vs. dobutamine in acute decompensated heart failure patients on beta-blockers. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(4):404-10.
39. Triposkiadis F, Dalampiras P, Kelepeshis G, Skoularigis J, Sitafidis G. Hemodynamic effects of dobutamine in patients with an exacerbation of chronic systolic heart failure treated with low doses of carvedilol. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46(3):136-9.
40. Lima MV, Cardoso JN, Ochiai ME, Grativvol KM, Grativvol PS, Brancalho EC, et al. [Is it necessary to suspend betablockers in decompensated heart failure with low output?]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(4):530-5.
41. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, Salon JE, Thakkar R, et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(3):304-11.
42. Bohm M, Link A, Cai D, Nieminen MS, Filippatos GS, Salem R, et al. Beneficial association of beta-blocker therapy on recovery from severe acute heart failure treatment: data from the survival of patients with acute heart failure in need of intravenous inotropic support trial. *Crit Care Med.* 2011;39(5):940-4.