

Betabloqueadores e Operações Não Cardíacas: O que Muda após o Estudo POISE?

Beta-blockers and Non-cardiac Operations What will change after the POISE Study?

Danielle Menosi Gualandro, Daniela Calderaro, Pai Ching Yu, Andre Coelho Marques, Bruno Caramelli

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - São Paulo, SP - Brasil

Somente no ano de 2007 foram realizadas pouco mais de 3 milhões de internações cirúrgicas no Brasil. Com o aumento da sobrevivência da população, pacientes mais idosos, com mais comorbidades e, portanto, de maior risco, estão sendo operados¹. A ocorrência de um infarto agudo do miocárdio (IAM) no pós-operatório tem alta mortalidade, prolonga o tempo de internação hospitalar e aumenta seu custo². Portanto, existe a necessidade de implementar estratégias para reduzir a taxa de complicações cardíacas pós-operatórias.

A utilização de betabloqueadores para a proteção cardíaca no perioperatório tem sido realizada na última década, sendo recomendada para pacientes sabidamente coronariopatas e pacientes de alto risco segundo o algoritmo do *American College of Physicians*, de acordo com a Diretriz de Avaliação Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)³. No entanto, para pacientes de menor risco, esse benefício ainda não está estabelecido. Em maio de 2008, o estudo POISE foi publicado no *The Lancet*, sugerindo que os betabloqueadores poderiam ser prejudiciais no perioperatório devido a um aumento do número de acidentes vasculares cerebrais (AVC) em pacientes que receberam betabloqueadores, embora, entre eles, tenha havido uma diminuição no número de IAM⁴. Esse estudo causou polêmica entre médicos, pacientes e jornalistas.

O mecanismo pelo qual o betabloqueador reduz eventos cardíacos não está totalmente esclarecido. Sabe-se que ele melhora a relação entre a oferta e o consumo de oxigênio do miocárdio pela diminuição da frequência cardíaca; previne a isquemia; aumenta o enchimento das coronárias na diástole; reduz a área do IAM; estabiliza as placas coronárias; e aumenta o limiar para fibrilação ventricular na presença de isquemia miocárdica.

Ainda na década de 1990, Mangano e cols.⁵ publicaram o primeiro estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo controlado, que incluiu 200 pacientes com doença arterial coronária (DAC) conhecida ou com dois ou mais

fatores de risco para DAC (idade ≥ 65 anos, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, colesterol total ≥ 240 mg/dl ou diabetes), e que seriam submetidos a procedimentos cirúrgicos não cardíacos. Os pacientes receberam atenolol ou placebo na indução anestésica até o 7º pós-operatório e foram acompanhados por dois anos. Após esse período, os pacientes que receberam atenolol apresentaram maior sobrevivência (90% no grupo atenolol e 79% no grupo placebo; $p = 0,019$) e menor número de eventos (IAM, angina instável, insuficiência cardíaca e necessidade de revascularização miocárdica): 16 no grupo atenolol e 32 no grupo placebo ($p = 0,008$), estabelecendo o benefício do uso dos betabloqueadores nesta população. Em seguida, Poldermans e cols.⁶ estabeleceram o benefício dos betabloqueadores em uma população de alto risco que seria submetida a cirurgias vasculares. Cento e doze pacientes com ecocardiograma com estresse com dobutamina positivo para isquemia miocárdica e idade > 70 anos, angina, IAM prévio, história de insuficiência cardíaca, diabetes ou arritmia ventricular foram randomizados para receber bisoprolol, da semana anterior até um mês após a operação ou tratamento convencional. Esse estudo teve que ser interrompido precocemente devido a uma maior mortalidade do grupo sem betabloqueador (17% x 3,4%; $p = 0,02$) e maior número de IAM (7% x 0%; $p < 0,01$).

Entretanto, ainda restava uma dúvida: se para pacientes de menor risco cirúrgico a utilização de betabloqueadores também seria benéfica. Em 2005, Lindenauer e cols.⁷ realizaram um grande estudo de coorte retrospectivo com 663.635 pacientes que foram submetidos a intervenções não cardíacas. Os pacientes foram divididos em dois grupos (com x sem betabloqueador) e separados pelo índice cardíaco revisado de Lee (RCRI). O RCRI é um escore para avaliação de risco cardiovascular no qual cada uma das seguintes variáveis conta um ponto: presença de DAC, história de insuficiência cardíaca, história de doença cerebrovascular, diabetes em uso de insulina, creatinina maior que 2,0 mg/dl e cirurgia de alto risco. Para pacientes com RCRI com 2, 3 ou mais de 4 pontos, o betabloqueador reduziu a mortalidade (número necessário para tratar de 227, 62 e 33, respectivamente). Já para pacientes com RCRI = 1, não houve benefício, mas um potencial malefício para pacientes com RCRI = 0. Cabe salientar que o estudo era retrospectivo, restrito ao período de hospitalização e que avaliava pontualmente se o paciente recebeu ou não betabloqueador em qualquer momento da internação. Por isso, pode ser que os pacientes de menor risco tenham recebido betabloqueadores com indicação terapêutica devido a algum evento, e não para prevenção de eventos perioperatórios. Estabelecer o benefício de

Palavras-chave

Cuidados perioperatórios, betabloqueadores, operações não cardíacas, complicações cardíacas, infarto agudo do miocárdio

Correspondência: Danielle Menosi Gualandro •

Rua Barão Bocaina 112 – Higienópolis – 01241020 - São Paulo, SP – Brasil
E-mail: danigualandro@cardiol.br

Artigo recebido em 12/11/08; revisado recebido em 13/04/09;
aceito em 23/06/09.

betabloqueadores em pacientes de menor risco é muito difícil porque esta é uma população com baixas taxas de eventos, sendo necessário um grande número de pacientes que deveriam ser acompanhados por um longo tempo até ser detectado algum benefício.

O estudo POISE foi desenhado para resolver de uma vez por todas o papel dos betabloqueadores no perioperatório de operações não cardíacas. Aproximadamente 8.000 indivíduos foram randomizados para receber metoprolol ou placebo. É importante salientar que somente as intervenções cirúrgicas eletivas foram analisadas e pacientes que já faziam uso de betabloqueador, por outras razões, não foram incluídos neste estudo. Com relação aos desfechos cardiovasculares, o POISE revelou resultados semelhantes aos estudos anteriores: o grupo que recebeu metoprolol apresentou incidência de morte de causa cardíaca e infarto não fatal significativamente menor do que o grupo controle. Por outro lado, chamou a atenção dos investigadores o resultado da análise dos desfechos secundários: morte por todas as causas e AVC, que foi maior no grupo metoprolol. Segundo os autores, hipotensão e bradicardia, mais frequentes no grupo que recebeu metoprolol, teriam sido responsáveis pela maior ocorrência de complicações, em especial AVC. A interpretação desses dados fez os investigadores do POISE concluírem que o uso de metoprolol no ambiente perioperatório é capaz de reduzir a chance de complicações cardiovasculares, mas a um custo muito elevado: aumento da chance de morte ou de AVC. Os autores do trabalho acrescentaram que as recomendações relativas ao uso de betabloqueadores contidas nas diretrizes de tratamento perioperatório deveriam ser reformuladas.

Entretanto, as conclusões do POISE não foram compartilhadas por muitos investigadores, o que não permitiu que este estudo representasse a palavra final sobre o uso de betabloqueadores no perioperatório. O editorial que acompanha o artigo recomendou cautela. Os autores apontaram problemas com relação à escolha da dose de metoprolol adotada pelo estudo POISE – 100 mg na primeira dose, atingindo 200 mg por dia; ou seja, 50% da dose máxima permitida para esse medicamento. Segundo o editorial, essa dose é muito mais alta do que a utilizada em estudos anteriores, o que poderia explicar a ocorrência de hipotensão e bradicardia⁸. Além disso, a dose inicial não é usada na prática clínica, sobretudo em pacientes com disfunção ventricular ou

com história de doença cerebrovascular. De fato, a análise dos dados do POISE, incluindo o material adicional oferecido pelos autores e disponível no *site* da revista, revela que 625 pacientes (15%) apresentaram hipotensão e 277 (6,6%) apresentaram bradicardia no grupo metoprolol. Os autores do POISE não explicaram por que somente em 555 pacientes a medicação do estudo foi descontinuada. Ao analisarmos esses dados, observamos que pelo menos 70 pacientes continuaram recebendo metoprolol, apesar de uma indicação formal para sua interrupção, e não sabemos o efeito nestes pacientes no desfecho secundário (mortalidade geral e AVC)⁹. Hipotensão e bradicardia, embora possam representar complicações potencialmente graves, quando prontamente reconhecidas e tratadas por meio de suspensão do betabloqueador e seguindo medidas para elevação da frequência cardíaca e da pressão arterial, não estão associadas a elevações significativas de taxas de complicações.

Como lidar então com as informações do POISE, aparentemente contraditórias em relação a conceitos arraigados e em conflito com a fisiopatologia das complicações cardiovasculares perioperatórias? Mais uma vez, com cautela. Sugerimos que as recomendações classe I para o uso de betabloqueadores da I Diretriz de Avaliação Perioperatória da SBC devem ser mantidas³. O betabloqueador deve ser iniciado antes da operação, em doses baixas, com ajuste desta dose segundo a frequência cardíaca e pressão arterial do paciente. Para pacientes que já utilizam o betabloqueador, a medicação não deve ser suspensa no perioperatório. Já para pacientes de risco baixo e intermediário, que não são coronariopatas e não estão em uso de betabloqueador, tal medicação não deve ser utilizada.

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

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Ministério da Saúde. Datasus. Base de dados da internet. [Acesso em 2008 nov. 1]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.
2. Fleishman KE, Goldman L, Young B, Lee TH. Association between cardiac and noncardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery: outcomes and effects on length of stay. *Am J Med.* 2003; 115: 515-20.
3. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de avaliação perioperatória. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88 (5): e139-e178.
4. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, et al. POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371:1839-47.
5. Mangano DT, Layug EL, Wallace W, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1713-20.
6. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, Van de Ven LLM, Blankensteijn JD, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med.*

Ponto de Vista

- 1999; 341: 1789-94.
7. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamide DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major non-cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2005; 353: 349-61.
 8. Fleisher LA, Poldermans D. Perioperative β blockade: where do we go from here? *Lancet.* 2008; 371: 1813-4.
 9. Caramelli B, Gualandro DM, Freitas S, Yu PC, Calderaro D. Beta-blocker therapy in non-cardiac surgery. *Lancet.* 2008; 372: 1145.