

Estratégia para Individualizar uma Dose Eficiente de Betabloqueador em Pacientes Idosos com Isquemia Miocárdica e Função Ventricular Esquerda Preservada

João Batista Serro-Azul, Mauricio Wajngarten, Amit Nussbacher, Maria C. Giorgi, José C. Meneghetti, Marco A. de Oliveira, Rubens Abe, Creusa Dal Bó, Humberto Pierri, Otávio Gebara
São Paulo, SP

Objetivo

Avaliar estratégia de titulação para prescrever uma dose de propranolol que seria eficiente em reduzir isquemia do miocárdio em idosos.

Métodos

Foram estudados 14 homens idosos ($73,6 \pm 5,3$ anos), portadores de doença coronariana estável, documentada pela cinecoronariografia, com resposta isquêmica ao teste ergométrico e função ventricular esquerda preservada. O propranolol foi titulado a fim de atingir redução de 15% na frequência cardíaca, ao final da carga de 50 W (correspondente às atividades diárias normais de idosos), em testes ergométricos semanais e feito estudo cintilográfico sincronizado das câmaras cardíacas, em repouso e durante exercício, antes e após seu uso.

Resultados

As reduções da frequência cardíaca na carga de 50 W e em repouso foram semelhantes (21% vs 20%; $p=0,5100$). O propranolol melhorou a duração do exercício ($12,2 \pm 2,0$ min vs $13,1 \pm 1,8$ min; $p=0,0313$) e aboliu as alterações do segmento ST induzidas pelo exercício em 8 (57%) pacientes. Em repouso, a fração de ejeção não foi modificada pelo betabloqueador. Durante o exercício máximo, o propranolol reduziu o índice de volume sistólico final e aumentou a fração de ejeção.

Conclusão

A estratégia de empregar betabloqueadores para reduzir a frequência cardíaca em 15% na carga de 50 W é segura e benéfica nos idosos com isquemia miocárdica e função ventricular preservada. A dose utilizada reduziu a isquemia miocárdica e melhorou a tolerância ao exercício, sem prejudicar o desempenho ventricular durante exercício máximo.

Palavras-chave

betabloqueador, idoso, isquemia miocárdica

Admite-se que as drogas bloqueadoras beta-adrenérgicas, frequentemente utilizadas na terapêutica da doença coronariana e da insuficiência cardíaca^{1,2}, são capazes de reduzir o risco de mortalidade por infarto agudo do miocárdio e de reinfarto³. Apesar dos reconhecidos benefícios, seu emprego no idoso - condição etária mais acometida pela doença coronariana - é menos comum do que no indivíduo mais jovem, devido ao receio de ocorrência de efeitos adversos, inclusive desenvolvimento de insuficiência cardíaca⁴.

De fato, no indivíduo jovem, em repouso e durante exercício, está bem estabelecido que há significativa redução da frequência cardíaca e aumento dos volumes diastólico final, sistólico e sistólico final sob a ação de droga bloqueadora beta-adrenérgica⁵. Por outra, tanto o envelhecimento *per se*, como a isquemia miocárdica estão associados à redução na capacidade de elevação da fração de ejeção de ventrículo esquerdo durante o exercício⁶.

A metabolização e a eliminação das drogas costumam estar alteradas nos idosos devido a reduções nas funções hepática e renal. Essas alterações associadas à heterogeneidade das respostas farmacológicas são responsáveis por uma ampla variabilidade interindividual nos níveis plasmáticos dos betabloqueadores. Ademais, pacientes mais velhos são mais suscetíveis a efeitos adversos de droga e o conhecimento da dose ideal torna-se necessário, muito embora estudos importantes sobre betabloqueadores após infarto do miocárdio não tenham incluído ajustes de dosagem⁷⁻¹⁰, permanecendo desconhecida a dose ideal de betabloqueadores nos idosos. Um estudo mostrou que doses mais altas de betabloqueadores podem ser associadas a um risco maior de desenvolver insuficiência cardíaca em idosos¹¹. Assim, definir uma estratégia para prescrever betabloqueadores para pacientes idosos seria de significativo valor clínico. O objetivo deste estudo foi avaliar uma estratégia de titulação para prescrever dose de propranolol eficiente em reduzir a isquemia miocárdica em idosos com doença arterial coronariana e com função de ventrículo esquerdo preservada.

Métodos

Estudados 14 indivíduos do sexo masculino, com idade superior a 65 (idade média = $73,6 \pm 5,3$) anos, portadores de doença coronariana documentada pela cinecoronariografia, com sintomatologia de angina de peito estável e exibindo resposta isquêmica ao teste ergométrico (tab. I). As Comissões de Ética do Instituto do Coração e do Hospital das Clínicas da FMUSP aprovaram o

Tabela I - Características dos pacientes estudados

| paciente | idade (anos) | doença coronariana* | dose de propranolol (mg) | carga máxima (W) | | duração de exercício (min) | | carga de início de infradesnívelamento de ST (W) | |
|-----------------------|--------------|---------------------|--------------------------|------------------|-----|----------------------------|------------|--|-----|
| | | | | pré | pós | pré | pós | pré | pós |
| 1 | 80 | tri | 40 | 75 | 75 | 11,5 | 12,0 | 50 | 50 |
| 2 | 83 | tri | 40 | 100 | 100 | 14,5 | 14,5 | 50 | 50 |
| 3 | 72 | uni | 80 | 75 | 100 | 12,0 | 15,0 | 50 | 50 |
| 4 | 74 | bi | 80 | 100 | 100 | 16,0 | 16,0 | 75 | 100 |
| 5 | 71 | uni | 80 | 75 | 100 | 11,5 | 14,0 | 25 | 50 |
| 6 | 76 | tri | 80 | 75 | 75 | 12,0 | 12,0 | 25 | 25 |
| 7 | 80 | uni | 80 | 50 | 75 | 8,0 | 11,0 | 50 | ni |
| 8 | 67 | uni | 80 | 75 | 75 | 11,5 | 11,5 | 75 | ni |
| 9 | 69 | uni | 80 | 75 | 75 | 12,0 | 12,0 | 75 | ni |
| 10 | 68 | uni | 120 | 75 | 100 | 11,5 | 15,0 | 75 | ni |
| 11 | 72 | bi | 80 | 75 | 75 | 12,0 | 12,0 | 75 | ni |
| 12 | 78 | bi | 30 | 75 | 75 | 10,5 | 11,5 | 75 | ni |
| 13 | 66 | bi | 40 | 75 | 75 | 12,0 | 12,0 | 75 | ni |
| 14 | 74 | uni | 120 | 100 | 100 | 15,5 | 15,5 | 100 | ni |
| média e desvio-padrão | 73,6 ± 5,3 | | 73,6 ± 27,6 | | | 12,2 ± 2,0 | 13,1 ± 1,8 | | |

*: uni, bi, ou triarterial; ni: teste ergométrico com resposta não isquêmica

estudo. Os critérios de exclusão foram: uso prévio de betabloqueadores; impossibilidade de suspender nitratos e antagonistas de cálcio; infarto do miocárdio prévio; nível de pressão arterial diastólica \geq a 120 mmHg; valvopatia com repercussão hemodinâmica; fibrilação atrial crônica; fração de ejeção do ventrículo esquerdo $<$ 50%; frequência cardíaca em repouso $<$ 55 bpm; bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau; doença pulmonar obstructiva crônica.

Os pacientes selecionados receberam, durante duas semanas, como medicação anti-anginosa: dinitrato de isossorbida, 40 mg duas vezes ao dia, por via oral e/ou dinitrato de isossorbida, 5 mg por via sublingual. Após esse período, realizava-se um primeiro teste ergométrico até o final do estágio correspondente à carga de 50 W e após 48h, estudo cintilográfico das câmaras cardíacas, em repouso e durante exercício. A partir desses exames, foi prescrito a cada paciente propranolol, por via oral, em dose diária inicial de 30 a 40 mg ao dia. O controle da dose administrada baseou-se na frequência cardíaca ao final da carga de 50 W, em testes ergométricos semanais. Considerou-se como efeito eficiente do bloqueador beta-adrenérgico, a redução em 15% da frequência cardíaca em relação à obtida no primeiro teste. Quando não era observado o efeito pretendido, aumentava-se a dose diária de propranolol para 80 mg ao dia na 2ª semana e para 120 mg ao dia na 3ª semana. Esse efeito foi obtido na 1ª semana em quatro casos, na 2ª em oito casos e na 3ª semana em dois casos. Atingida a redução da frequência cardíaca desejada, os pacientes submetiam-se a um novo estudo cintilográfico das câmaras cardíacas, em repouso e durante exercício. Todos os exames foram realizados após interrupção do uso do nitrato durante pelo menos 48h.

Nos exames para o controle da dose de propranolol utilizou-se bicicleta ergométrica MFE, modelo 400L, consistindo em dois estágios de exercício - 25 e 50 W - com duração de 4min cada, mantendo-se velocidade constante de 70 rotações/minuto. Considerou-se como resposta isquêmica durante o esforço a ocorrência de depressão do segmento ST, com morfologia horizontal ou descendente, \geq a 1 mm, a 80 ms do ponto J.

Nos estudos cintilográficos foi utilizado cicloergômetro eletromagnético *Nuclear associates/Collins*, modelo 17571, com inclinação aproximada de 45º.

Imagens cintilográficas, em projeção oblíqua anterior esquerda (aproximadamente 40º), foram obtidas em repouso e a cada estágio de exercício, com o paciente em posição sentada. A marcação das hemácias foi realizada por meio da administração venosa de 12,0 mg de pirofosfato estano e 3,4 mg de cloreto estano diluídos em 2 ml de solução fisiológica, e seguida, 20 a 30min após, pela administração de 1.111 MBq de pertecnetato de sódio. Utilizou-se câmara cintilográfica *Siemens*, modelo LEM +, com cristal de iodeto de sódio ativado com tálio, campo útil de 25,9 cm de diâmetro e colimador de furos paralelos e de alta sensibilidade. As imagens foram armazenadas em disco magnético e, posteriormente, submetidas a processamento, sempre pelo mesmo observador.

As determinações dos volumes do ventrículo esquerdo, diastólico final e sistólico final, foram feitas a partir da conversão das contagens do respectivo ventrículo em unidades de volume, utilizando-se uma amostra de sangue, coletada com o paciente em repouso, submetida à contagem com o mesmo sistema câmara-colimador¹². A contagem da amostra foi corrigida para o tempo decorrido entre a coleta e o início da contagem. Correção quanto à atenuação das contagens foi efetuada individualmente com o uso de uma imagem estática obtida em projeção ântero-posterior. Essa imagem também foi utilizada para medir a distância entre o centro do ventrículo esquerdo e uma fonte de tecnésio colocada sobre o tórax do paciente ao nível da região correspondente ao centro deste ventrículo, em projeção oblíqua anterior esquerda.

A frequência cardíaca, a pressão arterial, o índice do volume diastólico final (IVDF), o índice do volume sistólico final (IVSF), o índice cardíaco (IC), o índice de contratilidade (ICTR) - obtido pelo quociente entre o valor da pressão sistólica e o valor do IVSF - e fração de ejeção foram analisados por meio do cálculo de médias e desvios-padrão. Esses dados foram comparados pela análise de variância para medidas repetidas com múltiplas comparações em repouso e durante exercício máximo. Teste não-paramétrico foi utilizado para a análise da duração de exercício e utilizado teste de Wilcoxon para comparar a redução da frequência cardíaca em repouso e em 50 W. Para os testes considerou-se o nível de significância de 5%. Os cálculos foram realizados pelo *Statistical Analysis System*.



Resultados

Após a titulação da dose de propranolol, média = $73,6 \pm 27,6$ mg ao dia, a frequência cardíaca reduziu similarmente em repouso e na carga de 50 W (21% versus 24%, respectivamente; $p=0,272$). Durante a cintilografia, a redução da frequência cardíaca também foi similar em repouso e na carga de 50 W (21% versus 20%, respectivamente; $p=0,510$). Observou-se que o propranolol promoveu redução significativa da pressão arterial média durante exercício máximo ($140,4 \pm 18,5$ mmHg versus $130,0 \pm 14,3$ mmHg; $p=0,0100$). Na fase pós-propranolol, observou-se que oito pacientes (57%), à eletrocardiografia de esforço, não apresentaram alteração compatível com isquemia do miocárdio, ao passo que essa alteração foi verificada nos seis pacientes restantes, sendo que, em dois deles (14%), surgiu apenas em cargas superiores às da fase pré-propranolol. Demonstrou-se, assim, que 71% dos pacientes apresentaram melhora da isquemia miocárdica após o emprego do propranolol. Verificou-se aumento significativo ($p=0,0313$) da duração do exercício entre as fases pré ($12,2 \pm 2,0$ min) e pós o emprego de propranolol ($13,1 \pm 1,8$ min).

O emprego do propranolol promoveu aumento significativo nos volumes ventriculares. O IVDF aumentou de $67,5 \pm 12,9$ ml/m² para $76,2 \pm 11,6$ ml/m² ($p=0,0088$) e o IVSF de $29,1 \pm 8,2$ ml/m² para $33,8 \pm 9,7$ ml/m² ($p=0,0440$). Observou-se, ainda, reduções no IC, de $2,9 \pm 0,4$ l/min/m² para $2,6 \pm 0,3$ l/min/m² ($p=0,0172$), e no ICTR, de $5,7 \pm 1,6$ mmHg/ml/m² para $4,9 \pm 1,8$ mmHg/ml/m² ($p=0,0044$). A fração de ejeção não se modificou: $57,8 \pm 6,4\%$ versus $58,4 \pm 7,3\%$ ($p=0,4395$) (tab. II).

Durante o exercício máximo, o uso de propranolol reduziu o IVSF de $37,6 \pm 10,6$ ml/m² para $34,5 \pm 8,9$ ml/m² ($p=0,0224$), aumentou a FE de $56,2 \pm 6,5\%$ para $60,2 \pm 7,2\%$ ($p=0,0033$) e não modificou o IVDF ($84,8 \pm 21,0$ ml/m² versus $86,5 \pm 20,6$ ml/m²; $p=0,5990$), o IC ($6,0 \pm 1,4$ l/min/m² versus $5,5 \pm 1,5$ l/min/m²; $p=0,0866$), nem o ICTR ($6,0 \pm 2,0$ mmHg/ml/m² versus $6,3 \pm 2,8$ mmHg/ml/m²; $p=0,3779$) (tab. III).

Discussão

Apesar do reconhecido benefício do emprego de betabloqueadores em pacientes com isquemia miocárdica, até na presença de insuficiência cardíaca¹⁻³, esta classe de drogas é subutilizada em pacientes idosos⁴, como decorrência do medo de ocorrência de depressão da função de ventrículo esquerdo. Além do mais, em pacientes mais velhos, a dose precisa não está bem estabelecida. É prática comum prescrever-se empiricamente doses mais baixas de medicamentos em pacientes idosos devido ao aumento na biodisponibilidade e às reduções nas depurações hepática e renal. Entretanto, o uso de doses mais baixas geralmente não tem eficácia comprovada. Nosso estudo sugere uma estratégia prática e simples para prescrever betabloqueadores, em dose eficiente e segura, a pacientes idosos com isquemia miocárdica e função de ventrículo esquerdo preservada. Um protocolo de titulação foi projetado para determinar a dose de propranolol que reduziria em 15% a frequência cardíaca em carga de exercício, que corresponde às atividades diárias normais da vida de indivíduos idosos (50 W). O betabloqueio não comprometeu o desempenho do ventrículo esquerdo em repouso, melhorou a tolerância ao

Tabela II - Médias, desvios-padrão e valores de p em repouso

| | pré-propranolol | pós-propranolol | p |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|--------|
| FC (batimentos/min) | 74,9 ± 14,7 | 57,9 ± 8,3 | 0,0001 |
| PAM (mmHg) | 113,7 ± 16,5 | 106,6 ± 13,2 | 0,1142 |
| IVDF (ml/m ²) | 67,5 ± 12,9 | 76,2 ± 11,6 | 0,0088 |
| IVSF (ml/m ²) | 29,1 ± 8,2 | 33,8 ± 9,7 | 0,0440 |
| IC (l/min/m ²) | 2,9 ± 0,4 | 2,6 ± 0,3 | 0,0172 |
| ICTR (mmHg/ml/m ²) | 5,7 ± 1,6 | 4,9 ± 1,8 | 0,0044 |
| FE (%) | 57,8 ± 6,4 | 58,4 ± 7,3 | 0,4395 |

FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média; IVDF: índice de volume diastólico final; IVSF: índice de volume sistólico final; IC: índice cardíaco; ICTR: índice de contratilidade; FE: fração de ejeção

Tabela III - Médias, desvios-padrão e valores de p durante exercício máximo

| | pré-propranolol | pós-propranolol | p |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|--------|
| FC (bpm) | 128,1 ± 13,7 | 105,3 ± 14,1 | 0,0001 |
| PAM (mmHg) | 140,4 ± 18,5 | 130,0 ± 14,3 | 0,0100 |
| IVDF (ml/m ²) | 84,8 ± 21,0 | 86,5 ± 20,6 | 0,5990 |
| IVSF (ml/m ²) | 37,6 ± 10,6 | 34,5 ± 8,9 | 0,0224 |
| IC (l/min/m ²) | 6,0 ± 1,4 | 5,5 ± 1,5 | 0,0866 |
| ICTR (mmHg/ml/m ²) | 6,0 ± 2,0 | 6,3 ± 2,8 | 0,3779 |
| FE (%) | 56,2 ± 6,5 | 60,2 ± 7,2 | 0,0033 |

FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média; IVDF: índice de volume diastólico final; IVSF: índice de volume sistólico final; IC: índice cardíaco; ICTR: índice de contratilidade; FE: fração de ejeção

exercício, reduziu a isquemia miocárdica durante o exercício, e melhorou a fração de ejeção do ventrículo esquerdo durante exercício máximo.

Nossos resultados confirmam os efeitos hemodinâmicos esperados do propranolol em idosos com isquemia miocárdica. Em repouso, o uso do propranolol determinou dilatação do ventrículo esquerdo como forma de adaptação para manter o débito cardíaco em decorrência de seu efeito cronotrópico e inotrópico negativo¹³. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi assim mantida pelo aumento da pré-carga. Durante o exercício máximo, o propranolol melhorou o desempenho do ventrículo esquerdo, aumentando a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e reduzindo o índice do volume sistólico final. Esse comportamento refletiu o efeito anti-isquêmico do propranolol confirmado clinicamente pela abolição das alterações do segmento ST induzidas pelo exercício em oito pacientes, pelo aparecimento das alterações do segmento ST induzidas pelo exercício em cargas mais elevadas em dois pacientes, e por um aumento da duração de exercício.

A ação anti-isquêmica dos betabloqueadores é decorrente principalmente da redução no consumo de oxigênio miocárdico. Esse efeito é avaliado clinicamente pela observação das reduções da frequência cardíaca e da pressão arterial. Frequentemente, a frequência cardíaca em repouso é utilizada como um parâmetro para titular a dose destas drogas. Entretanto, o comportamento da frequência cardíaca em repouso e durante exercício é heterogêneo entre indivíduos idosos¹⁴. Ademais, a dose mínima efetiva de betabloqueadores em idosos ainda não foi estabelecida. Apesar da crescente evidência que os betabloqueadores devem ser utilizados em pacientes com isquemia miocárdica e com insuficiência cardíaca, um estudo mostrou que o emprego de doses elevadas em pacientes idosos associou-se a maior risco de hospitalização devido a insuficiência cardíaca¹¹.

A redução de 15% da frequência cardíaca na carga de 50 W reduziu a isquemia e melhorou a tolerância ao exercício e o desempenho do ventrículo esquerdo. Apesar da grande heterogeneidade, o objetivo em obter esta redução em 50 W correspondeu ao mesmo grau de redução da frequência cardíaca em repouso. Redução que foi alcançada com uma dose habitualmente utilizada de propranolol, segura e bem tolerada. A correlação entre a resposta da frequência cardíaca em repouso e a obtida em 50 W, mostra que, na prática clínica diária, não seria necessário a titulação da dose durante exercício.

Como foram incluídos apenas idosos com angina estável e com função de ventrículo esquerdo preservada, os resultados não podem ser aplicáveis a outras populações de pacientes. A ausência de placebo torna-se outra limitação. Assim, a melhora na resposta ao exercício pode ser devida mais ao efeito de condicionamento

do que ao efeito de betabloqueio. Embora a população estudada tenha sido bem homogênea, fortalecendo os resultados, não se pode desconsiderar que a casuística tenha sido pequena.

Em conclusão, a estratégia de empregar betabloqueadores numa dose suficiente para reduzir a frequência cardíaca em 15% na carga de 50 W é segura e benéfica no grupo de pacientes idosos com isquemia miocárdica e função de ventrículo esquerdo preservada. Dose que reduziu a isquemia miocárdica e melhorou a tolerância ao exercício, sem prejudicar o desempenho de ventrículo esquerdo durante exercício máximo. A redução da frequência cardíaca na carga de 50 W correspondeu à redução em repouso. Esta correlação entre o comportamento em 50 W e em repouso sugere que reduzir a frequência cardíaca em repouso em 15% é uma boa estratégia a ser empregada em pacientes idosos com isquemia miocárdica e função de ventrículo esquerdo preservada.

Referências

1. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-71.
2. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC et al. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. SAVE Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 229-36.
3. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of β -blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 489-97.
4. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, et al. Adverse outcomes of underuse of β -blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA* 1997; 277: 115-21.
5. Fleg JL, Schulman S, O'Connor F, et al. Effects of acute β -adrenergic receptor blockade on age-associated changes in cardiovascular performance during dynamic exercise. *Circulation* 1994; 90: 2333-41.
6. Fleg JL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Additive effects of age and silent myocardial ischemia on the left ventricular response to upright cycle exercise. *J Appl Physiol* 1993; 75: 499-504.
7. Wilcox RG, Roland JM, Banks DC, et al. Randomised trial comparing propranolol with atenolol in immediate treatment of suspected myocardial infarction. *BMJ* 1980; 280: 885-8.
8. Hjalmarson A, Herlitz J, Holmberg S, et al. The goteborg metoprolol trial: effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983; 67(suppl 1): I-26-I-32.
9. Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304: 801-7.
10. Beta-blocker heart attack trial research group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 1982; 247: 1707-14.
11. Rochon PA, Tu JV, Anderson GM et al. Rate of heart failure and 1-year survival for older people receiving low-dose beta-blocker therapy after myocardial infarction. *Lancet* 2000; 356: 639-44.
12. Links JM, Becker LC, Shindledecker G, et al. Measurement of absolute left ventricular volume from gated blood pool studies. *Circulation* 1982; 65: 82-91.
13. Rodeheffer RJ, Gerstenblith G, Becker LC, et al. Exercise cardiac output is maintained with advancing age in healthy human subjects: cardiac dilatation and increased stroke volume compensate for a diminished heart rate. *Circulation* 1984; 69: 203-13.
14. Wajngarten M, Grupi C, Bellotti GM, et al. Frequency and significance of cardiac rhythm disturbances in healthy elderly individuals. *J Electrocardiol* 1990; 23: 171-6.