

Lair Geraldo Theodoro Ribeiro \*

## USO DE BLOQUEADORES BETA-ADRENÉRGICOS APÓS INFARTO DO MIOCÁRDIO

A introdução clínica dos betabloqueadores constituiu um dos mais importantes avanços da terapêutica cardiovascular. Recentemente, três ensaios amplos e bem organizados demonstraram a eficácia dos betabloqueadores na redução da mortalidade após o infarto agudo do miocárdio.

A finalidade deste editorial é analisar as diferenças farmacológicas entre três beta-bloqueadores (propranolol, metoprolol e timolol) e comparar os seus efeitos benéficos.

### DESCOBRIMENTO DOS BETA-RECEPTORES E BETABLOQUEADORES

Em 1948, Ahlquist concluiu, após numerosos experimentos farmacológicos, que os receptores adrenérgicos eram de dois tipos diferentes e os classificou como receptores alfa e beta <sup>1</sup>.

Dez anos mais tarde, Powell e Slater descobriram a dicloroisoprenalina, o primeiro betabloqueador <sup>2</sup>. Essa descoberta não só confirmou os achados de Ahlquist, como iniciou uma nova era na farmacologia cardiovascular. Embora a dicloroisoprenalina tenha acentuada atividade betabloqueadora, não teve aplicabilidade clínica, devido à sua intensa atividade simpatomimética intrínseca. Todavia, essa descoberta foi de extrema importância no desenvolvimento de outros betabloqueadores, sem as limitações da dicloroisoprenalina.

Em 1967, Lands e col. subclassificaram os beta-receptores em beta-1 e beta-2 <sup>3</sup>. A estimulação dos receptores beta-1, encontrados predominantemente no coração aumenta o inotropismo e o cronotropismo. A estimulação dos receptores beta-2, encontrados nos brônquios e vasos periféricos, provoca bronco e vasodilatação. Esse conceito constituiu a base para o desenvolvimento futuro de betabloqueadores mais seletivos.

### DIFERENÇAS FARMACOLÓGICAS

Os betabloqueadores têm como propriedade comum bloquearem os receptores-beta. Entretanto, existem várias diferenças farmacológicas entre os diferentes betabloqueadores usados em cardiologia para o tratamento da angina, hipertensão e arritmias.

Essas diferenças se relacionam principalmente à potência do betabloqueador, à capacidade de estabilizar a membrana celular, à seletividade cardíaca, à atividade agonista parcial (atividade simpatomimética intrínseca) e às propriedades farmacocinéticas (absorção, distribuição e eliminação). Em seqüência, esse grupo de drogas é heterogêneo do ponto de vista farmacológico. Essas propriedades farmacológicas serão discutidas nos parágrafos seguintes e uma tabela comparando os três betabloqueadores em discussão é apresentada (tabela 1).

**Tabela I - Diferenças farmacológicas.**

	Propranolol	Metoprolol	Timolol
Potência	1	1	6
Ação anestésica local	++	+	
Seletividade		+	
Atividade agonista parcial			

A **potência** de um betabloqueador é avaliada através da capacidade da droga em inibir o efeito taquicardizante do isoproterenol. Embora essa propriedade não pareça ter muita importância terapêutica, a diferença de potência entre os betabloqueadores explica a diferença na concentração da droga necessária para atingir um bloqueio adrenérgico eficaz. Os betabloqueadores têm potências relativamente semelhantes, com exceção do pindolol e timolol, que são seis vezes mais potentes que os demais.

Vice-Diretor do Deborah Cardiovascular Research Institute, Browns Mills, New Jersey, USA. Professor-Assistente da Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania, USA.

Alguns betabloqueadores exercem uma **atividade estabilizadora da membrana celular**, também chamada efeito anestésico local ou efeito quinidínico. De todos os betabloqueadores usados clinicamente, o propranolol é o que mais apresenta essa propriedade. No entanto, para que esse efeito se manifeste é necessário utilizar doses superiores a 600 mg diários. O metoprolol também tem essa propriedade, quando administrado em doses muito altas, e o timolol é totalmente destituído da mesma.

Alguns betabloqueadores são capazes de bloquear mais seletivamente os receptores beta-1 do que os beta-2. Essa seletividade é dose-dependente e em altas doses ambos os receptores são bloqueados. Betabloqueadores com **seletividade** cardíaca foram desenvolvidos no sentido de evitar o broncoespasmo causado pelo propranolol e outros agentes não cardioseletivos, em pacientes predispostos. Em ordem decrescente de cardioseletividade, temos: atenolol, practolol, metoprolol e acebutolol

Embora teoricamente um betabloqueador cardioseletivo seja mais vantajoso do que um não seletivo no tratamento da hipertensão, isso nunca foi clinicamente demonstrado. É plausível seja importante deixar os receptores beta-2 livres em alguns pacientes com asma, hipoglicemia e doença vascular periférica. Além disso, beta-bloqueadores cardioseletivos produzem menos efeito no metabolismo do lactato e da glicose durante exercício físico; em consequência, tem sido sugerido que os beta-bloqueadores cardioseletivos produzem menos fadiga que os não seletivos.

Alguns betabloqueadores, além de bloquearem os beta-receptores em caráter competitivo com as catecolaminas, apresentam atividade simpaticomimética intrínseca, também chamada atividade agonista parcial. Um exemplo clássico é o do primeiro betabloqueador desenvolvido, dicloroisoprenalina, o qual não pôde ser usado na clínica devido à intensa atividade **simpaticomimética intrínseca**. Nenhum dos beta-bloqueadores usados nos estudos clínicos que estamos discutindo (propranolol, metoprolol e timolol) possui essa propriedade, a qual é encontrada, por exemplo, no practolol, pindolol e alprenolol.

Betabloqueadores com atividade simpaticomimética intrínseca deprimem menos acentuadamente a frequência cardíaca e a condução atrioventricular. Além disso, deprimem menos o miocárdio e causam menor incidência de asma brônquica, e complicações vasculares periféricas. No entanto, é ainda ponto de controvérsia se a atividade agonista parcial constitui vantagem ou desvantagem na terapêutica beta-bloqueadora, em pacientes com doença coronária.

Embora os betabloqueadores como um grupo tenham efeitos farmacológicos semelhantes, as **propriedades farmacocinéticas** são bastante diversas<sup>4,5</sup>. Vários fatores são responsáveis por essa heterogenicidade, tais como: absorção gastrointestinal, metabolismo de primeira passagem através do fígado, solubilidade lipídica, ligação protéica no plasma, via de eliminação e atividade farmacológica dos metabólitos. Todos esses fatores devem ser considerados antes de prescrever-se um beta-bloqueador.

As propriedades farmaciméticas serão discutidas em mais detalhes nos parágrafos seguintes e uma tabela comparando os três betabloqueadores em discussão é apresentada (tab. II).

**Tabela II - Farmacocinética e metabolismo.**

	Propranolol	Metoprolol	Timolol
Absorção	>90%	>95%	>90%
Biodisponibilidade	300%,	50%	75%
Varição entre			
pacientes	20x	10x	7x
Ligação às proteínas			
plasmáticas	93%	12%	10%
Lipo-solubilidade,	Alta	Moderada	Baixa
Eliminação	Fígado	Fígado	Fígado*
Metabólitos ativos	Sim	Não	Não

\* 20% do timolol plasmático é eliminado através dos rins.

† 4 - hidroxil - propranolol.

Existe grande variação entre os diferentes betabloqueadores no que diz respeito à **absorção**. De modo geral, existe boa correlação entre o grau de solubilidade lipídica e o grau de absorção. Por exemplo, o madolol, que apresenta pouca solubilidade lipídica, tem uma absorção de somente 30%. Em contraste, o propranolol, possuindo uma alta solubilidade lipídica, tem uma absorção de mais de 90%.

**Biodisponibilidade** é a porcentagem da dose ingerida, via oral, que atinge a circulação sistêmica. A biodisponibilidade depende não somente da absorção, mas também da intensidade do metabolismo hepático (primeira passagem). Somente uma pequena porcentagem das drogas com metabolismo hepático intenso, quando administradas via oral, atinge a circulação sistêmica. Quanto maior a biodisponibilidade de uma droga, menor a variação dos níveis plasmáticos entre diferentes pacientes ingerindo uma mesma dose. Clinicamente isso é muito importante, devido ao fato de que drogas com baixa biodisponibilidade necessitam ter a dose individualizada para cada paciente. Assim, administrando-se uma mesma dose de propranolol a dois pacientes diferentes, a concentração plasmática entre eles pode variar até 20 vezes. No caso do timolol, essa variação é de somente 7 vezes, porque o timolol tem biodisponibilidade mais alta do que propranolol.

Uma vez atingida a circulação angüínea, os betabloqueadores **ligam-se às proteínas plasmáticas**, em proporções diferentes. Alguns betabloqueadores fazem-no com grande facilidade e a quase totalidade da droga no sangue está ligada a proteínas. Isso acarreta várias e importantes consequências clínicas, pois a droga para atuar deve estar disponível; outrossim, se a maior parte do betabloqueador está ligada a proteínas, mudanças no nível plasmático das proteínas influem profundamente no efeito farmacológico da droga.

A distribuição da droga através dos diferentes compartimentos corporais depende da proporção disponível, não ligada às proteínas e do grau de **lipossolubilidade** da droga.

De acordo com o coeficiente de partição (octanol/água), os betabloqueadores são divididos em lipofílicos e hidrofílicos.

Os beta bloqueadores lipofílicos são metabolizados pelo fígado e atingem todos os compartimentos corporais com grande facilidade. Ademais, têm em geral, meia-vida plasmática mais curta.

O fato de que os betabloqueadores lipofílicos se distribuem com mais facilidade através dos diferentes órgãos, faz com que os mesmos penetrem no sistema nervoso central. Isso tem relevância clínica e explica por que efeitos colaterais relacionados com o sistema nervoso central são comuns com o uso do propranolol, que é lipofílico, e muito raros com o uso do atenolol e nadolol, que são hidrofílicos.

O metabolismo dos betabloqueadores hidrofílicos é muito mais demorado. Os beta-bloqueadores hidrofílicos não são, em geral, metabolizados no fígado, mas **eliminados** pelos rins. Por exemplo, 95% do nadolol plasmático é eliminado inalterado através dos rins. Como consequência, a vida-média plasmática é muito maior nos beta-bloqueadores hidrofílicos e aumenta ainda mais em presença de disfunção renal. Por outro lado, os betabloqueadores lipofílicos são metabolizados pelo fígado, têm vida média plasmática mais curta, e a disfunção hepática altera profundamente a vida-média desses compostos.

Essas diferenças na eliminação podem ter importantes consequências na escolha de um betabloqueador para um paciente com disfunção renal ou hepática.

Alguns betabloqueadores, mesmo depois de metabolizados, continuam tendo atividade betabloqueadora porque os **metabolitos** também são betabloqueadores. Esse é o caso do propranolol que tem um metabolito, 4 hidroxipropranolol, o qual é também betabloqueador, de potência semelhante ao propranolol, mas com a diferença de possuir atividade simpatomimética intrínseca<sup>6,7</sup>. Isso faz com que a vida média biológica do propranolol seja prolongada

#### USO DE BETA-BLOQUEADORES APÓS O INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

A cardiopatia isquêmica é a causa mais comum de morte no mundo ocidental. Um milhão e quinhentos mil pacientes têm infarto do miocárdio nos Estados Unidos, anualmente. Infelizmente, dos 700 000 que morrem anualmente devido à doença coronária, somente um terço chega ao hospital com vida. A mortalidade hospitalar situa-se entre 1520% e a principal causa de morte é a falência ventricular esquerda. Nos primeiros 6 a 7 meses após a alta hospitalar, a

mortalidade é em torno de 6 a 10% e a maioria desses pacientes (60 a 80%) morre subitamente. Após os primeiros 7 meses, a mortalidade é acentuadamente reduzida para 3 a 4% ao ano.

Embora a mortalidade global nos primeiros 6 meses após a alta hospitalar se situe em torno de 6 a 10%, um grupo de pacientes (alto risco) tem mortalidade de 20% e outro grupo (baixo risco) tem mortalidade de apenas 2%. Essa grande diferença na mortalidade entre os dois grupos depende de vários fatores, como: história de infarto prévio, falência ventricular esquerda durante a hospitalização e presença de arritmias complexas no momento da alta.

Então, até que o infarto do miocárdio possa ser evitado através da prevenção primária da doença coronária, os cardiologistas e clínicos têm como incumbência tentar reduzir a mortalidade e a morbidade naqueles que sobreviveram a um infarto agudo.

O sistema nervoso simpático parece contribuir na precipitação da morte súbita, a qual é a principal causa de morte após o infarto agudo do miocárdio. A primeira indicação de que bloqueio beta-adrenérgico seria benéfico após infarto do miocárdio foi um estudo feito em 1965, no qual Snow<sup>8</sup> mostrou que o propranolol diminuiu a mortalidade em 54%. Embora o número de pacientes fosse pequeno (91) e o estudo não fosse nem randomizado nem duplo cego, despertou grande interesse pelo uso de betabloqueadores após o infarto do miocárdio. Entretanto, os resultados não foram confirmados em dois outros estudos que se seguiram<sup>9,10</sup>.

Em 1974, Wilhelmson<sup>11</sup> publicou um trabalho mostrando que pacientes tratados com alprenolol, após o infarto do miocárdio, tinham menor incidência de morte súbita do que o grupo placebo. Mais tarde, Green e col. 12 relataram resultados semelhantes com o practolol, embora somente pacientes com infarto da parede anterior do ventrículo esquerdo houvessem se beneficiado com o tratamento. Foi também demonstrado que o alprenolol exercia efeitos benéficos na redução da mortalidade após infarto agudo do miocárdio, embora os resultados favoráveis fossem limitados a pacientes com menos de 66 anos de idade<sup>1</sup>. Em pacientes acima de 66 anos, a droga foi mesmo deletéria.

Entretanto, o estabelecimento do valor da terapia com betabloqueadores após o infarto do miocárdio foi realmente obtido em 1981 com três grandes ensaios randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo - ensaio do propranolol nos Estados Unidos<sup>14</sup>, do metoprolol na Suécia<sup>15</sup> e do timolol na Noruega 16 (tab. III).

**Tabela III - Beta bloqueadores após o infarto do miocárdio.**

	Início do estudo após o infarto	Número de pacientes	Follow-up (meses)	Dose diária	Redução em mortalidade	Redução em reinfarto
Propranolol	5-21 dias	3837	25	60-80 mg a vezes	26%	-
Metoprolol	1 dia	1395	3	15 mg EV 100 mg-2x	36%	-
Timolol	7-28 dias	1884	17	10 mg-2x	39%	28%

O ensaio do propranolol foi realizado com 3837 pacientes, que entraram no estudo entre 5 e 28 dias após o infarto. A dose inicial era de 60mg, três vezes ao dia, aumentada para 80mg, três vezes ao dia, dependendo dos níveis plasmáticos. O seguimento foi de 25 meses e durante esse período a mortalidade foi 9,8% no grupo placebo e 7,2% no grupo tratado com propranolol. Portanto, redução de 26% na mortalidade.

O ensaio do metoprolol incluiu 1395 pacientes, que entraram no estudo no primeiro dia de hospitalização. A posologia inicial foi 15 mg via endovenosa, seguida de 100mg, via oral e 2 vezes ao dia. Após um seguimento de 3 meses, a mortalidade foi 8,9% no grupo placebo e 5,7% no grupo tratado com metoprolol. Portanto, redução de 36% na mortalidade.

O estudo do timolol, iniciado entre 7 a 28 dias após o infarto, abrangeu 1884 pacientes. A dose foi 10 mg, 2 vezes ao dia. Após um seguimento médio de 17 meses, a mortalidade foi igual a 21,9% no grupo placebo e 13,3% no grupo que recebeu timolol. Portanto, redução de 39,3% na mortalidade. Além disso, reinfarto e morte por causa do reinfarto foram também reduzidos no grupo tratado. Assinale-se ainda que os pacientes que tomavam droga ativa e tiveram que interrompê-la devido a efeitos colaterais não apresentaram “fenômeno de retirada”, bem como não houve “rebound” na mortalidade ou no reinfarto desse grupo.

O planejamento, realização e análise dos resultados nesses três estudos pode ser considerado como da mais alta qualidade. No entanto, não existe informação em nenhum dos três estudos a respeito do mecanismo pelo qual os betabloqueadores diminuíram a mortalidade. As hipóteses mais prováveis seriam: 1) prevenção de arritmias primárias; 2) proteção do miocárdio isquêmico durante subseqüentes episódios de isquemia; 3) prevenção da recorrência de oclusão coronariana; 4) combinação desses fatores.

Em conclusão, os resultados desses três importantes estudos sugerem efeitos benéficos da administração rotineira de betabloqueadores, após infarto agudo do miocárdio, desde que não haja contra-indicação. O tratamento deve ser iniciado ainda na fase hospitalar e continuado por dois anos, pelo menos.

A redução da mortalidade parece resultar de betabloqueio não específico, não parecendo relevante o fato de o betabloqueador ser ou não cardiosseletivo, ter ou não atividade simpaticomimética intrínseca.

#### REFERÊNCIAS

1. Ahlquist, R. P. - A study of the adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol.* 153: 586, 1948.
2. Powell, C. E.; Slater, I. H. - Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog isoproterenol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 122: 480, 1958.
3. Lands, A. M.; Arnold, A.; McAuliff, J. P.; Luduena F. P.; Browns, I. G. Jr. - Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature*, 214: 597, 1967.
4. Cruickshank, J. M. - The clinical importance of cardioselectivity and lipophilicity in beta blockers. *Am. Heart J.* 100: 160, 1980.
5. Frishman, W. H. - Beta-adrenoceptor antagonist - New drugs and new indications - *N. Engl. J. Med.* 305: 500, 1981.
6. Fitzgerald, J. D.; O'Donnell, S. R. - Pharmacology of 4-hydroxypropranolol, a metabolite of propranolol. *Br. J. Pharmacol.* 43: 222, 1971.
7. Walle, T. - Steady-state kinetics of the active propranolol metabolite 4-OH propranolol and its glucuronic acid conjugate in patients with hypertension and coronary artery disease. *Clin. Res.* 25: 10A, 1977.
8. Snow, P. J. D. - Effect of propranolol in myocardial infarction. *Lancet*, 2: 551 1965.
9. Balcon, R.; Jewitt, D. E.; Davies, J. P. H.; Oral, S. A. - Controlled trial of propranolol in acute myocardial infarction. *Lancet*, 2: 917, 1966.
10. Norris, R. M.; Caughey, D.; Scott, P. J. - Trial of propranolol in acute myocardial infarction. *Br. Med. J.* 2: 298, 1968.
11. Wilhelmsen, C.; Vedin, J.A.; Wilhelmsen, L.; Tibblin, G.; Werko, L. - Reduction of sudden deaths after myocardial infarction by treatment with alprenolol. *Lancet*, 2: 1157, 1974.
12. Green, K. G.; Chamberlain, D. A.; Fulton, R. M. - Reduction in mortality after myocardial infarction with long-term beta-adrenoceptor blockade. Multicentre International Study - Supplementary report *Br. Med. J.* 2: 419, 1977.
13. Andersen, M. P.; Fredriksen, J.; Jurgensen, H. J. - Effect of alprenolol on mortality among patients with definite or suspected acute myocardial infarction: Preliminary results. *Lancet*, 2: 865, 1979.
14. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group: A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality Results *JAMA* 247: 1707, 1982.
15. Hjalmarson, A.; Herlitz, J.; Malek, I.; Ryden, L.; Vedin, A.; Waldenstrom, A.; Wedel, H.; Elmfeldt, D.; Holmberg, S.; Nyberg, G.; Swedberg, K.; Waagstein, F.; Waldenstrom, J.; Wilhelmsen, L.; Wilhelmsen, C. - Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. *Lancet*, 17: 827, 1981.
16. The Norwegian Multicenter Study Group: Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 304: 801, 1981.