

Does preoperative beta-blocker offer myocardial protection during coronary artery bypass grafting?

Betabloqueador pré-operatório confere cardioproteção em revascularização do miocárdio?

Bruno da Costa Rocha¹, MD, PhD

DOI: 10.5935/1678-9741.20130071

Uma série de estudos vem sendo desenvolvida nas últimas duas décadas no sentido de utilizar betabloqueador como protetor miocárdico em pacientes submetidos a um grande estresse cirúrgico e que possuam importantes fatores de risco; especialmente na cirurgia não-cardiovascular no que concerne a eventos cardiovascular maiores (MACE) e óbito [1,2].

Em meta-análise, publicada em 2010, incluindo esse perfil de pacientes, Angeli et al. [3] demonstraram que o uso de betabloqueadores não impactou na mortalidade (odds ratio [OR] 1.15; intervalo de confiança [IC] de 0.92-1.43; $P=0,2717$). A despeito do rigor meta-analítico, a heterogeneidade dos ensaios-clínicos incluídos, devido principalmente ao amplo espectro de procedimentos cirúrgicos e de fatores de risco dificultam uma análise criteriosa. Stevens et al. [4] descreveram que o uso profilático de betabloqueador em pacientes de alto risco submetidos a intervenção cirúrgica de grande porte apresentava, numa série de ensaios clínicos, uma variação de número necessário para tratar (NNT) de 2,5 a 8,3; já em estudos com menor hierarquia, um NNT de 32 para redução de mortalidade.

Dito isso, as diretrizes das duas associações norte-americanas de cardiologia, “Joint American College of Cardiology and American Heart Association”, preconizam o uso de betabloqueadores em pacientes com isquemia miocárdica confirmada (classe I nível B) e para os demais de alto risco (classe IIa nível B) ao submeterem-se à cirurgia não-cardiovascular [5]. Notadamente, a diretriz foi publicada em 2007, antes do estudo POISE de 2008, que incluiu 8350 pacientes aleatorizados para terapia com succinato de metoprolol pré-operatório e até 30 dias após cirurgia não-cardíaca [6]. A conclusão foi de 176 (4,2%) pacientes do

grupo com metoprolol versus 239 (5,7%) do grupo controle apresentaram infarto agudo do miocárdio (IAM); *hazard ratio* (HR) de 0,73 (0,60-0,89; $P=0,0017$). Entretanto, o grupo com metoprolol apresentou maior mortalidade 3,1% versus 2,3%; HR 1,33 (1,03-1,74; $P=0,0317$), e isquemia cerebral 1,0% versus 0,5%; HR 2,17 (1,26-3,74; $P=0,0053$). Em outro extremo, o uso de betabloqueador no IAM com supradesnívelamento de segmento ST é bem determinado (classe I nível A). Quanto à proteção miocárdica aferida pelo betabloqueador em indivíduos submetidos à cirurgia cardiovascular, em especial no tratamento cirúrgico de coronariopatia, resta ainda uma lacuna científica.

VER ARTIGO ORIGINAL NAS PÁGINAS 449-454

Mair [7] demonstrou, na década de 1990, as características de distribuição das troponinas I (TnI) e T após lesão miocárdica, pico plasmático (até 12 h) e a especificidade da TnI para apoptose de músculo cardíaco. Antman et al. [8], em estudo multicêntrico, estudaram os valores de TnI, em 1440 indivíduos com angina pectoris. Destes, 573 pacientes, cujos níveis séricos de TnI eram acima de 0,4 ng/ml, apresentaram maior mortalidade em 42 dias de seguimento, demonstrando que quantitativamente a TnI em níveis séricos mais elevados possuía correlação forte com o desfecho de óbito. Subsequentemente, no Brasil, Leal et al. [9] estudaram os níveis séricos de TnI em pacientes submetidos a revascularização cirúrgica miocárdica (RCM). Nesse estudo, o valor quantitativo de TnI mensurado pelo método de quimioluminescência, quando acima de 2,5 ng/ml no primeiro dia de pós-operatório, correlacionava-se com aumento da mortalidade entre 33%-50% nos primeiros seis meses de seguimento de pós-operatório.

Nesta edição, expostas as premissas acima, os autores apresentam um estudo tipo ensaio-clínico aleatorizado pautado nas seguintes questões [10]:

1. Cirurgião Cardiovascular. Cirurgião Associado do MSF-Médicos Sem Fronteiras. Fellowship em CCV Pediátrica- Necker-França

1. O uso de betabloqueador introduzido 72h antes da cirurgia de RCM altera os níveis séricos de TnI no pós-operatório?

2. Existem secundariamente alterações nos desfechos cardiovasculares, morbidade e mortalidade?

Respondendo à primeira questão, apesar do estudo ter uma amostra pequena (68 indivíduos) quanto a desfechos de menor incidência, os autores demonstraram pelo método de análise imunométrica que a dosagem de TnI foi: "... menor no grupo B do que no grupo A (2,5 ng/ml versus 3,7 ng/ml; $P < 0,05$)". O grupo B que utilizou tartarato de metoprolol em dose 200 mg/dia no pré-operatório e o grupo A (controle). Os desfechos clínicos não apresentaram significância estatística (vide Tabela 6 – pág. 452). Note-se a presença de fibrilação atrial aguda (FAA) apresentada em três indivíduos do grupo A e um do grupo B ($P = 0,27$). Observando-se que a frequência cardíaca (FC) basal foi de $73,8 \text{ bpm} \pm 1,7$ no Grupo A, maior em média que $68,0 \text{ bpm} \pm 1,7$ no Grupo B ($P = 0,021$). Não houve, portanto, uma distribuição homogênea dessa variável entre os grupos A e B, não obstante a aleatorização prévia. Em análise multivariada houve incremento em 22% nos níveis séricos de TnI nas 12h de pós-operatório no Grupo A (controle) em relação ao Grupo B (metoprolol).

Quanto à segunda questão, o estudo não teve poder estatístico suficiente para determinar diferença nos desfechos clínicos, a exemplo do maior percentual de uso de drogas vasoativas por mais de 24h pelo grupo B (metoprolol) ($P = 0,085$), configurando um provável erro tipo II. É, portanto, recomendável não assumir os resultados obtidos em aplicação clínica quanto à utilização "profilática" de tartarato de metoprolol no pré-operatório de RCM. Em conclusão, o desenvolvimento de estudos subsequentes nessa interessante temática pode elucidar se há segurança, e qual impacto clínico da utilização de betabloqueador como pré-medicação em pacientes que serão submetidos a RCM.

REFERÊNCIAS

1. Kelly AM. What is the incidence of major adverse cardiac events in emergency department chest pain patients with a normal ECG, thrombolysis in myocardial infarction score of zero and initial troponin \leq 99th centile: an observational study? *Emerg Med J*. 2013;30(1):15-8.
2. Auerbach AD, Goldman L. Beta-blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: clinical applications. *JAMA*. 2002;287(11):1445-7.
3. Angeli F, Verdecchia P, Karthikeyan G, Mazzotta G, Gentile G, Reboldi G. β -blockers reduce mortality in patients undergoing high-risk non-cardiac surgery. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(4):247-59.
4. Stevens RD, Burri H, Tramèr MR. Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: a quantitative systematic review. *Anesth Analg*. 2003;97(3):623-33.
5. Fleisher LA; American College of Cardiology/American Heart Association. Cardiac risk stratification for noncardiac surgery: update from the American College of Cardiology/American Heart Association 2007 guidelines. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(Suppl 4):S9-15.
6. POISE Study Group, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9627):1839-47.
7. Mair J. Cardiac troponin I and troponin T: are enzymes still relevant as cardiac markers? *Clin Chim Acta*. 1997;257(1):99-115.
8. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996;335(18):1342-9.
9. Leal JCF, Braile DM, Godoy MF, Purini Neto J, Paula Neto A, Ramin SL, et al. Avaliação imediata da troponina I cardíaca em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 1999;14(3):247-53.
10. Rossi Neto JM, Gun C, Ramos RF, Almeida AFS, Issa M, Amato VL, et al. Myocardial protection with prophylactic oral metoprolol during coronary artery bypass grafting surgery: evaluation by troponin I. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2013;28(4):449-54.