

## **Avaliação da segurança terapêutica dos betabloqueadores na insuficiência cardíaca aguda na emergência hospitalar**

Evaluation of the therapeutic safety of beta-blockers in acute heart failure in hospital emergency

Evaluación de la seguridad terapéutica de los betabloqueadores en la insuficiencia cardíaca aguda en emergencia hospitalaria

Recebido: 11/11/2023 | Revisado: 23/11/2023 | Aceitado: 24/11/2023 | Publicado: 27/11/2023

**Alysson Lima Nunes**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5803-5038>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: [alyssonnunes7@hotmail.com](mailto:alyssonnunes7@hotmail.com)

**Onildo de Oliveira Bomfim Júnior**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4469-9844>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: [juniorcaturama@gmail.com](mailto:juniorcaturama@gmail.com)

**Carlos José Rodrigues dos Santos Junior**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7562-9954>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: [carlomedicina078@gmail.com](mailto:carlomedicina078@gmail.com)

**Eurípedes Inácio de Oliveira Neto**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9895-2193>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: [neetoinacio@hotmail.com](mailto:neetoinacio@hotmail.com)

**Jeffete Camilo de Lima Rodrigues**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5294-2448>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: [jeftecamilo@gmail.com](mailto:jeftecamilo@gmail.com)

**Guilherme Gonçalves Bezerra de Jesus**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7261-0484>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: [guilhermegbj@gmail.com](mailto:guilhermegbj@gmail.com)

**Italo Rossi Roseno Martins**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2871-9466>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: [italorossi@ufpi.edu.br](mailto:italorossi@ufpi.edu.br)

### **Resumo**

Os betabloqueadores são medicamentos essenciais para o tratamento de Insuficiência Cardíaca (IC) Crônica, e seu uso para o controle da frequência cardíaca (FC) na IC aguda não era devidamente padronizado devido à associação com efeitos adversos graves. No entanto, estudos recentes sugerem que o uso desses fármacos pode reduzir os índices de morbimortalidade gerados na IC aguda. Assim, o objetivo desse estudo é avaliar a segurança dos betabloqueadores em pacientes internados por insuficiência cardíaca aguda no setor de emergência hospitalar. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada entre janeiro e junho de 2023 a partir das bases de dados PubMed e BVS. Ao final da seleção, foram analisados 13 estudos, incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos prospectivos, retrospectivos e ambispectivos, relatos de caso e revisão sistemática, nos quais foi demonstrada a segurança clínica de diversos betabloqueadores com redução significativa dos índices de morbimortalidade e taxas baixas de efeitos adversos associados em pacientes com IC aguda e boa perfusão periférica, mas o uso ainda é proscrito em pacientes com perfis de baixo débito. Portanto, os betabloqueadores, em especial caverdilol e o landiolol, são recomendados para o controle da FC em pacientes com IC aguda e boa perfusão por diminuírem as taxas de morbimortalidade e reinternação decorrentes dessas condições.

**Palavras-chave:** Betabloqueadores; Insuficiência cardíaca aguda; Emergência.

### **Abstract**

Beta-blockers are essential drugs for the treatment of Chronic Heart Failure (HF), and their use for heart rate (HR) control in acute HF was not properly standardized due to the association with serious adverse effects. However, recent studies suggest that the use of these drugs can reduce morbidity and mortality rates generated in acute HF. Thus, the objective of this study is to evaluate the safety of beta-blockers in patients hospitalized for acute heart failure in the

hospital emergency department. This is an integrative literature review carried out between January and June 2023 based on the PubMed and BVS databases. At the end of the selection, 13 studies were analyzed, including randomized clinical trials, prospective, retrospective and ambispective studies, case reports and systematic review, in which the clinical safety of various beta-blockers was demonstrated with a significant reduction in morbidity and mortality rates and low rates of associated adverse effects in patients with acute HF and good peripheral perfusion, but its use is still proscribed in patients with low output profiles. Therefore, beta-blockers, especially caverdilol and landiolol, are recommended for controlling HR in patients with acute HF and good perfusion, as they reduce morbidity and mortality rates and readmissions resulting from these conditions.

**Keywords:** Beta-blockers; Acute heart failure; Emergency.

### Resumen

Los betabloqueantes son fármacos esenciales para el tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca (IC) Crónica, y su uso para el control de la frecuencia cardíaca (FC) en la IC aguda no fue adecuadamente estandarizado debido a la asociación con efectos adversos graves. Sin embargo, estudios recientes sugieren que el uso de estos fármacos puede reducir las tasas de morbimortalidad generadas en la IC aguda. Así, el objetivo de este estudio es evaluar la seguridad de los bloqueadores beta en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda en el servicio de urgencias hospitalario. Esta es una revisión integrativa de la literatura realizada entre enero y junio de 2023 con base en las bases de datos PubMed y BVS. Al final de la selección, se analizaron 13 estudios, entre ensayos clínicos aleatorizados, estudios prospectivos, retrospectivos y ambispectivos, informes de casos y revisión sistemática, en los que se demostró la seguridad clínica de diversos betabloqueantes con una reducción significativa de la morbimortalidad, bajas tasas de efectos adversos asociados en pacientes con IC aguda y buena perfusión periférica, pero su uso sigue proscrito en pacientes con bajo perfil de gasto. Por lo tanto, los bloqueadores beta, especialmente caverdilol y landiolol, se recomiendan para el control de la FC en pacientes con IC aguda y buena perfusión, ya que reducen la morbimortalidad y los reingresos por estas condiciones.

**Palabras clave:** Beta bloqueadores; Insuficiencia cardíaca aguda; Emergencia.

## 1. Introdução

A Insuficiência Cardíaca (IC) é o conjunto de sinais e sintomas comuns a diversas doenças cardíacas distintas que reduzem a eficiência do coração, ocasionando desregulações no volume sanguíneo recebido e ejetado, necessitando, cada vez mais, de esforços crescentes para manter o volume circulatório adequado para as necessidades fisiológicas do corpo humano (Groenewegen et al., 2020). Devido às demandas crescentes, são iniciados processos de alteração na estrutura e função cardíacas para tentar compensar a ejeção falha, chamados de remodelamento cardíaco, o que leva à diminuição do débito cardíaco e em pressões de enchimento cada vez mais altas, tanto em situações de repouso, quanto em situações de esforço (SBC, 2018). A IC afeta mais de 23 milhões de pessoas mundialmente havendo ainda projeções para que em 2030 mais de 8 milhões de indivíduos desenvolvam essa condição. No Brasil, tal doença é a principal causa de hospitalizações no Sistema Único de Saúde (SUS), tendo representado, em 2019, cerca de 196.271 mil internações, com taxa de mortalidade de 11,48 óbitos por 100 mil habitantes e com gastos para o serviço público de saúde que chegam a somar mais de 3 bilhões de reais (Arruda et al., 2022).

Na IC há ainda fatores que predizem o risco de desenvolvimento desta condição, como os relacionados à baixa escolaridade e a renda familiar até dois salários mínimos. Tais preditores também agem de forma a aumentar o período de internação e de reinternação hospitalar precoce. Doenças que também afetam os setores mais vulneráveis da população brasileira, como a cardiomiopatia chagásica e a cardiopatia reumática, também são associadas aos piores indicadores da IC (Alexsander et al., 2022). Geralmente os pacientes que apresentam IC na forma crônica também apresentam outras comorbidades que iniciam ou pioram a síndrome, como a hipertensão arterial sistêmica e a doença arterial coronariana, levando, após o processo patológico instaurado, a uma piora da função sistólica ventricular esquerda ou função diastólica direita (Bouilly & Hanon, 2015).

Já os pacientes com IC aguda, que é um processo patológico de início rápido levando a disfunção cardíaca acentuada com repercussão sistêmica, pode ter sua origem associada à um processo incipiente de insuficiência cardíaca, não

diagnosticado anteriormente, chamada de IC aguda nova, ou de uma descompensação de um quadro crônico prévio. São diversos os fatores que podem levar a exacerbação desse quadro cardíaco resultando em IC aguda, como a má aderência ao tratamento de IC crônica, fibrilação atrial e outras taquiarritmias, bradiarritmias, hipertensão arterial sistêmica, isquemia miocárdica e infecções (Rossi Neto et al., 2020).

No início da IC crônica, há uma excessiva ativação e modulação neuro-hormonal adrenérgica, ativação do sistema inflamatório e estresse oxidativo, associados a uma disfunção miocárdica, podendo levar, a depender do tipo de insulto e do tempo de curso clínico, a uma falha nas funções sistólica e diastólica (Ponikowski & Jankowska, 2015). Com o objetivo de tentar compensar, o coração tenta elevar a contratilidade efetiva e aumenta a frequência cardíaca (FC) para manter o débito adequado aos tecidos, o que exige uma maior neuromodulação adrenérgica e ativação do sistema renina angiotensina-aldosterona, além de aumento das exigências bioquímicas sobre a fibra muscular cardíaca. Esse mecanismo propicia um ciclo vicioso, que acontece de forma rápida levando a sintomas agudos após um insulto inicial na função cardíaca na IC aguda (Sánchez-Marteles et al., 2016).

Na IC crônica o paciente pode apresentar dispneia aos esforços, edema de membros inferiores, dispneia paroxística noturna, distensão de veias jugulares, edema agudo de pulmão e cardiomegalia à radiografia de tórax, sendo esses alguns dos critérios de Framingham utilizados para o diagnóstico clínico. O quadro clínico do paciente com IC aguda pode se apresentar como sinais ou sintomas moderados de IC, edema agudo de pulmão com registro radiográfico, crise hipertensiva aguda e choque cardiogênico com sinais de baixo débito cardíaco, como diminuição da perfusão periférica e hipotensão (Pereira et al., 2009).

Em relação à classificação, uma das mais utilizadas para determinar o grau da IC aguda é a classificação de gravidade clínica, que se baseia na perfusão periférica e ausculta pulmonar, sendo dividida em 4 perfis. Os perfis A e B são relacionados ao débito cardíaco mantido, ou pacientes “quentes”, mas o primeiro não apresenta congestão pulmonar, sendo classificado como “seco”, e o segundo é relacionado à presença de congestão pulmonar, sendo classificado como “úmido”. O paciente com perfil C se apresenta com perfusão ruim e baixo débito, além da presença de congestão pulmonar, sendo chamado de “frio e úmido”, os de pior prognóstico. O paciente do perfil L apresenta baixo débito e ausência de congestão pulmonar, sendo chamado de “frio e seco”, geralmente relacionado a possíveis falhas terapêuticas da IC aguda e pouco frequentes (Mangini et al., 2013).

Os pacientes do perfil B são os mais frequentes na internação por IC aguda, e alguns dos exames laboratoriais que podem auxiliar o diagnóstico na emergência são o hemograma completo, proteína C reativa (PCR), escórias nitrogenadas, biomarcadores cardíacos, gasometria arterial, glicemia e eletrólitos. É recomendado solicitar, também, um eletrocardiograma para descartar possível síndrome coronariana aguda como fator de descompensação. Outros exames úteis são a radiografia de tórax e o ecocardiograma (Teixeira & Tavares, 2007).

Após identificada, a IC aguda pode ser manejada de acordo com o perfil de gravidade clínica, podendo utilizar fármacos vasodilatadores, como os nitratos, e diuréticos, como a furosemida, com o objetivo de aumento da pré-carga cardíaca, aliados a oxigenoterapia e ventilação não invasiva nos casos em que há congestão pulmonar grave. Para os casos em que há crise hipertensiva, os inibidores da enzima conversora de angiotensina estão indicados. Os pacientes com perfil de baixo débito se beneficiam de infusões de inotrópicos, como a dobutamina e a noradrenalina, sendo os medicamentos mais utilizadas nas unidades de terapia intensiva (UTI) (Long et al., 2018).

Nesse contexto terapêutico também se destacam os betabloqueadores, que são fármacos responsáveis por inibir os receptores beta 1 adrenérgicos, encontrados no miocárdio, e/ou beta 2, encontrado nos vasos periféricos, bronquíolos, útero e miocárdio. Fisiologicamente, as catecolaminas ativam os receptores beta 1 cardíacos com o intuito de intensificar a atividade adrenérgica do organismo, possibilitando um aumento da atividade inotrópica e cronotrópica cardíacas, além de uma

ampliação da resistência vascular periférica com aumento da pressão arterial (PA). Os betabloqueadores mais comuns da prática clínica são carvedilol, succinato de metoprolol e propranolol, mas há outros como atenolol, labetalol e esmolol, menos frequentes no uso ambulatorial (Bosco & Braz, 2001).

Tais medicamentos são utilizadas para tratar IC crônica com boa eficácia, pois conseguem bloquear o ciclo vicioso gerado pela modulação neuro-hormonal característica da doença, propiciando uma melhora da função cardíaca e diminuição do remodelamento estrutural do miocárdio. Na IC aguda, a FC em valores aumentados devido à sobrecarga adrenérgica pode ser um fator deletério para gerar a piora do quadro clínico, e seu controle terapêutico possui opções limitadas no mercado (Bortolotto & Consolin-Colombo, 2009). Mesmo com essa problemática, não era comum na prática hospitalar utilizar betabloqueadores para o controle da FC, devido ao risco de bradicardia e hipotensão que o fármaco poderia causar como efeito adverso, o que poderia piorar o estado hemodinâmico desses pacientes (Llorens et al., 2015).

No entanto, estudos recentes sugerem benefício maior do que o risco por efeitos colaterais no uso dos betabloqueadores em pacientes internados por IC aguda nos setores de emergência hospitalar (Cho et al., 2018). Assim, devido a problemática da IC aguda e sua alta taxa de morbimortalidade, o aprimoramento da farmacoterapia dessa doença como meio de reduzir tais índices é uma estratégia necessária e, dessa forma, este estudo objetivou avaliar se os fármacos betabloqueadores são seguros e eficazes para estabilização da função cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca aguda no setor de urgência, emergência e/ou terapia intensiva, e, assim, fornecer maior segurança clínica aos profissionais que atuam nesses setores, visando um melhor prognóstico aos pacientes assistidos.

## 2. Métodos

Este estudo é uma revisão integrativa da literatura, que tem o objetivo de avaliar a segurança do uso dos betabloqueadores para a redução da FC em pacientes com insuficiência cardíaca aguda no contexto de urgência e emergência, analisando o custo-benefício da adição destes agentes em episódios de descompensação aguda da IC. Para o desenvolvimento da pesquisa, foi elaborada uma pergunta norteadora, que é necessária para a análise, definição e inclusão dos estudos que serão abordados (Souza, Silva & Rachel, 2010). Assim, foi adotada uma ferramenta com o acrônimo “PICO”, para auxiliar o que a pergunta deverá caracterizar, onde “P” se refere a população do estudo, “I” a intervenção proposta, “C” o controle para comparação e “O” o desfecho esperado (Santos & Galvão, 2014).

No caso desta pesquisa, foi definido que “P” seriam os pacientes com IC aguda no setor de emergência, “I” a manutenção dos betabloqueadores, “C” os pacientes que tiveram os betabloqueadores removidos ou as doses diminuídas na prescrição, e “O” a redução da frequência cardíaca, a diminuição da morbimortalidade e a baixa ocorrência de efeitos adversos graves, perfazendo a pergunta norteadora: “A manutenção dos betabloqueadores pode ser associada à redução da frequência cardíaca e à diminuição da morbimortalidade em pacientes com IC aguda com baixa ocorrência de efeitos adversos graves, em relação aos pacientes que tiveram as dosagens diminuídas ou removidas no setor de emergência?”

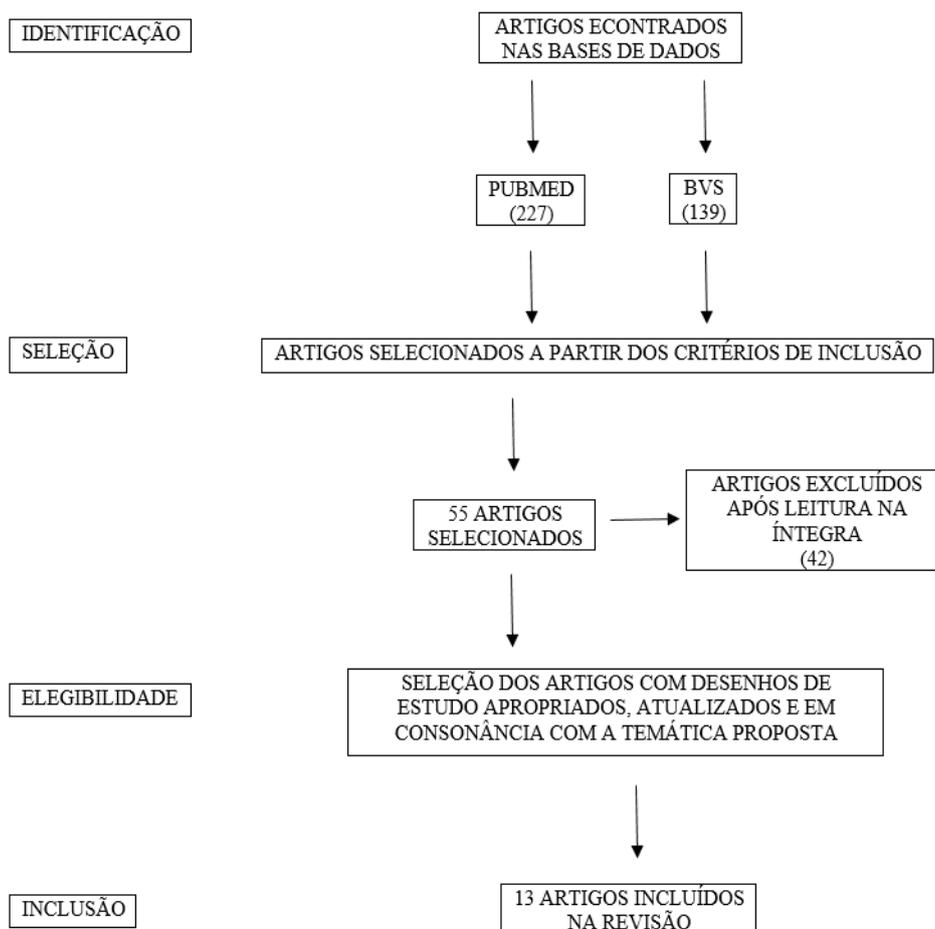
Tal estudo foi desenvolvido entre os meses de janeiro a junho de 2023 com a busca eletrônica dos estudos publicados nas bases de dados PubMed Central (National Library of Medicine/ National Center for Biotechnology Information) e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). Para a pesquisa dos estudos publicados nestas bases, foram utilizados os termos “decompensated heart failure” e “beta blockers”, combinados com o operador booleano “AND”. Em relação aos critérios de inclusão, foram selecionados os estudos no idioma inglês, que estavam compatíveis com a pergunta norteadora, publicados no período de 2006 a 2023 e que fossem ensaios clínicos randomizados, revisões, estudos retrospectivos, estudos prospectivos, estudos ambispectivos ou relatos de caso. Os critérios de exclusão foram os estudos que foram publicados fora do período de 2006 a 2023, que estivessem duplicados nas bases ou que não possuísem o desenho metodológico referido nos critérios de

inclusão.

### 3. Resultados

Para a confecção desta revisão integrativa, foram analisados 13 estudos após o processo de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão. Para a síntese dos processos citados, foi confeccionado o fluxograma (Figura 1) abaixo:

**Figura 1** - Fluxograma dos processos de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão.



Neste fluxograma é possível observar a identificação de 227 artigos pela base de dados PubMed e 139 artigos pela BVS. Foram selecionados 55 artigos dos quais apenas 13 foram elegíveis e incluídos nesta revisão integrativa. Fonte: Autoria própria (2023).

Em relação ao desenho dos estudos, 2 são ensaios clínicos randomizados  $N = 2$  (15,4%), 4 são retrospectivos  $N = 4$  (30,8%), 3 são prospectivos  $N = 3$  (23,1%), 2 são relatos de caso  $N = 2$  (15,4%), 1 é revisão  $N = 1$  (7,7%) e 1 é ambispectivo  $N = 1$  (7,7%). Quanto à base de dados, 10 estudos foram integrados nesta revisão por meio do PUBMED  $N=10$  (76,9%) e 3 estudos por meio da BVS  $N=3$  (23,1%). A amostra total foi de 17.516 pacientes. Não foi possível contabilizar a amostragem de pacientes em um dos estudos devido ao desenho ser uma revisão sistemática. Quanto ao local, 3 estudos foram realizados nos Estados Unidos  $N=3$  (23,1%), 1 na França  $N=1$  (7,7%), 2 no Japão  $N=2$  (15,4%), 2 na Espanha  $N=2$  (15,4%), 1 no Golfo do Oriente Médio  $N=1$  (7,7%), 1 na Polônia  $N=1$  (7,7%), 1 na Índia  $N=1$  (7,7%), 1 na Inglaterra  $N=1$  (7,7%) e 1 na Itália  $N=1$  (7,7%). Portanto, diversas etnias foram consideradas. A síntese é mostrada no Quadro 1:

**Quadro 1** - Síntese dos artigos incluídos nesta revisão com autores, ano de publicação, título do artigo, amostragem, local do estudo, tipo do estudo e base de dados.

<b>Autores / Ano de Publicação</b>	<b>Título do Artigo</b>	<b>Amostra /Local do Estudo</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Base de Dados</b>
Butler et al. 2006	Beta-Blocker Use and Outcomes Among Hospitalized Heart Failure Patients	432 pacientes/ Estados Unidos	Análise Post-hoc Ensaio Clínico Randomizado	PUBMED
Fonarow et al. 2008	Influence of Beta-Blocker Continuation or Withdrawal on Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure: Findings From the OPTIMIZE-HF Program	5.791 pacientes/ Estados Unidos	Prospectivo Longitudinal	PUBMED
Jondeau et al. 2009	B-CONVINCED: Beta-blocker Continuation Vs. Interruption in patients with Congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode	147 pacientes/ França	Ensaio Clínico Randomizado controlado Aberto Não-inferioridade	PUBMED
Kobayashi et al. 2013	A low-dose $\beta$ 1-blocker effectively and safely slows the heart rate in patients with acute decompensated heart failure and rapid atrial fibrillation	23 pacientes/ Japão	Retrospectivo Longitudinal	PUBMED
Miró et al. 2016	BETAWIN-AHF study: effect of beta-blocker withdrawal during acute decompensation in patients with chronic heart failure	1990 pacientes/ Espanha	Retrospectivo Longitudinal	PUBMED
Khalil et al. 2017	Non-withdrawal of beta blockers in acute decompensated chronic and de novo heart failure with reduced ejection fraction in a prospective multicenter study of patients with acute heart failure in the Middle East	5005 pacientes/ Golfo do Oriente Médio	Prospectivo Multicêntrico Observacional	BVS
Dabrowski et al. 2020	Successful Combination of Landiolol and Levosimendan in Patients with Decompensated Heart Failure	3 pacientes/ Polônia	Relato de Caso	BVS
Ganapathi et al. 2020	Early and long-term outcomes of decompensated heart failure patients in a tertiary-care centre in India	1502 pacientes/ Índia	Retrospectivo Longitudinal	BVS
Grewal et al. 2021	Role of Guideline Directed Medical Therapy Doses and Optimization in Patients Hospitalized With Decompensated Systolic Heart Failure	1.655 pacientes/ Estados Unidos	Retrospectivo Longitudinal	PUBMED
López-Vilella et al. 2022	Changes in the Treatment of Decompensated Advanced Heart Failure During Hospitalization and at Discharge	252 pacientes/ Espanha	Ambispectivo Transversal Observacional	PUBMED
Shiga 2022	Benefits and safety of landiolol for rapid rate control in patients with atrial tachyarrhythmias and acute decompensated heart failure	Japão	Revisão sistemática	PUBMED
Palin et al. 2022	Reduction of heart failure guideline-directed medication during hospitalization: prevalence, risk factors, and outcomes	711 pacientes/ Inglaterra	Prospectivo Multicêntrico Observacional Coorte	PUBMED
Ditali et al. 2022	Effect of landiolol in patients with tachyarrhythmias and acute decompensated heart failure (ADHF): a case series	5 pacientes/ Itália	Relato de Caso	PUBMED

Neste quadro, nota-se 13 artigos, de maioria da base de dados PubMed N=10, com 2 ensaios clínicos randomizados N=2, 3 estudos prospectivos N=3, 2 estudos retrospectivos N=2, 1 estudo ambispectivo N=1, 2 relatos de caso N=2 e 1 revisão sistemática N=1. A amostragem de pacientes analisada foi 17.516 pacientes. Fonte: Autoria própria (2023).

Após a inclusão dos estudos pelos critérios acima citados, foi possível observar os principais desfechos clínicos de cada artigo. A partir do Quadro 2 serão mostrados tais desfechos de forma sintetizada:

**Quadro 2** - Síntese dos desfechos clínicos de cada estudo.

AUTORES / ANO DE PUBLICAÇÃO	DESFECHO CLÍNICO
Butler et al. 2006	Um total de 181 pacientes dos 268 que já utilizavam carvedilol ou metoprolol antes da internação hospitalar por IC aguda não tiveram as doses descontinuadas durante o regime de internação, e esse uso consistente foi associado a uma redução significativa da taxa de mortalidade seis meses após a alta e na taxa de reinternação.
Fonarow et al. 2008	A continuação dos betabloqueadores ou uso recém-iniciado nos pacientes internados foi associado a um risco significativamente menor e baixo índice de mortes pós-alta ou reinternação comparados com o grupo sem betabloqueadores na IC aguda. Em contrapartida, a retirada dos betabloqueadores foi associada a um risco de mortalidade substancialmente maior.
Jondeau et al. 2009	O ensaio randomizado demonstrou que os pacientes que já faziam uso cronicamente de carvedilol, bisoprolol ou atenolol durante a agudização da IC não retardaram a melhora clínica quando tais pacientes não possuíam perfis de baixo débito, e após 3 e 8 dias a melhora clínica foi semelhante entre o grupo com e sem betabloqueadores.
Kobayashi et al. 2013	Em pacientes com IC agudizada por fibrilação atrial, todos os pacientes tiveram a FC reduzida em 22% sem queda significativa da PA, permanecendo constante 2 horas após a ingestão de landiolol em baixas doses.
Miró et al. 2016	Comparado com o grupo dos pacientes que mantiveram o carvedilol ou bisoprolol durante a internação hospitalar por IC aguda, o grupo em que os betabloqueadores foram retirados apresentou uma maior mortalidade intra hospitalar e em 30 dias com significância estatística.
Khalil et al. 2017	A não retirada do carvedilol, bisoprolol, metoprolol ou atenolol na internação hospitalar por IC aguda em pacientes com IC crônica com fração de ejeção reduzida esteve associada a uma menor mortalidade intra-hospitalar, mas não influenciou a mortalidade em 3 meses e 12 meses após a alta, a reinternação por IC aguda e a duração da internação hospitalar.
Dabrowski et al. 2020	Relato de 3 casos de pacientes com IC crônica com fração de ejeção reduzida que, ao apresentarem o processo de descompensação, foram submetidos ao tratamento combinado de landiolol e levosimendana em UTI. A combinação foi bem tolerada, houve incremento da função cardíaca com aumento do volume sistólico ejetado, e foi possibilitada a redução das doses de norepinefrina em todos os pacientes. Todos os pacientes receberam alta da UTI sem fatalidades.
Ganapathi et al. 2020	Durante o acompanhamento retrospectivo de 1.502 pacientes, foi visto que o uso de betabloqueadores durante a primeira hospitalização após evento de cardiopatia isquêmica, cardiopatia reumática, cardiomiopatias e valvopatias que agudizassem IC crônica foi associada a menor risco de mortalidade, sendo fator de proteção com significância estatística.
Grewal et al. 2021	O estudo demonstrou que o início ou titulação das doses de carvedilol, metoprolol ou bisoprolol em regime de internação hospitalar para os pacientes com IC aguda foi associada a uma melhor sobrevida livre de hospitalização em 30 dias e melhora da sobrevida em 1 ano após a alta.
López-Vilella et al. 2022	O estudo analisou três subgrupos de pacientes com IC aguda durante a internação hospitalar, que incluíam congestão pulmonar, congestão sistêmica e baixo débito. Foi analisado que para a congestão pulmonar e congestão sistêmica, as doses dos betabloqueadores foi mantida ou escalonada para os pacientes com PA sistólica maior ou igual a 90 mmHg. Para os pacientes com baixo débito cardíaco, a dose foi reduzida ou suspensa devido a possibilidade de instabilidade hemodinâmica.
Shiga 2022	Para os pacientes dos artigos analisados, aqueles com IC aguda em cuidados hospitalares que receberam landiolol intravenoso conseguiram ter a FC reduzida sem diminuir de forma significativa a PA. Efeitos adversos como hipotensão, bradicardia excessiva e piora da IC foram observados como efeitos adversos, mas foram menos frequentes, e os pacientes conseguem se recuperar rapidamente com a descontinuação da infusão. Landiolol teve efeitos positivos nos pacientes com redução da fração de ejeção e naqueles internados com instabilidade hemodinâmica.
Palin et al. 2022	Durante a análise dos pacientes internados com IC aguda, foi observado que para os pacientes que já utilizavam betabloqueador antes da admissão, a redução da dose no meio intra hospitalar não foi associada a nenhuma diminuição da sobrevida pós-alta ou aumento do risco de reinternação, mas o risco observado em 1 ano excedeu 10%. Hipotensão e bradicardia foram as razões mais comuns para a redução da dose.
Ditali et al. 2022	Os autores sugerem que para pacientes internados em UTI com IC aguda, a combinação de dose baixa de landiolol associado com milrinona poderia ser uma nova opção para manejo de IC aguda de baixo débito com tendência a choque cardiogênico, sem qualquer impacto negativo na função cardíaca.

Neste quadro, pode-se observar que os benefícios do uso dos betabloqueadores para controle da FC em pacientes com IC aguda superaram os riscos, além da redução do número de internações hospitalares e da morbimortalidade na maior parte dos estudos. Nota-se também os efeitos do landiolol em diminuir a FC nos pacientes internados em UTI sem causar efeitos adversos graves. Fonte: Autoria própria (2023).

#### 4. Discussão

A insuficiência cardíaca aguda é uma condição que gera grandes índices de morbimortalidade intra hospitalar e extra-hospitalar em várias regiões do mundo, além de piora da qualidade de vida dos pacientes, pois aumenta a possibilidade de reinternações a curto prazo. Com isso, as opções farmacológicas e terapêuticas da atualidade entram como possibilidade de redução das fatalidades, principalmente em setores de emergência hospitalar. No entanto, os indicadores de morbimortalidade ainda são altos, o que estimula a pesquisa por novas estratégias que ajudem a reduzir essa problemática. Os betabloqueadores, que já eram utilizados com boa eficácia para o tratamento de IC crônica, podem vir a se tornar aliados eficientes para o tratamento da IC aguda, já que um dos motivos pelos quais a bomba cardíaca entra em falência e progride a doença para quadros piores seria FC elevada decorrente da regulação neuro-hormonal desajustada.

Para tentar demonstrar os efeitos dos betabloqueadores em pacientes hospitalizados com IC aguda, foi feita uma análise post-hoc pelos próprios autores do estudo ESCAPE, um ensaio clínico, multicêntrico, prospectivo, randomizado, aberto e controlado com avaliação cega de resultados, e foi observado que de 432 pacientes incluídos na análise, 268 pacientes faziam uso dos betabloqueadores antes da admissão para controle da IC crônica. Destes pacientes, 54 tiveram a dose de betabloqueadores descontinuada e 28 tiveram a dose reduzida em mais de 50% durante a hospitalização (Butler et al., 2006).

Os betabloqueadores analisados foram o carvedilol e o metoprolol. Os fatores que determinaram a redução da dosagem foram a frequência respiratória acima de 24 incursões por minuto, a FC acima de 100 batimentos por minuto, baixas frações de ejeção ao exame de imagem e PA sistólica abaixo de 100 mmHg durante a internação. Após o ajuste das dosagens e do uso desses medicamentos durante a internação hospitalar, os pacientes que mantiveram o uso dos betabloqueadores tiveram uma considerável redução na taxa de reinternação ou morte em 6 meses após a alta, com razão de probabilidades, *Odds Ratio* (OR) = 0.27; Intervalo de confiança de 95% (IC 95%) 0.10 – 0.71 e  $p < 0.01$ , mostrando-se como fator de proteção para essas duas características analisadas (Butler et al., 2006).

Outro estudo que analisa a influência dos betabloqueadores nos pacientes com IC aguda é o OPTIMIZE-HF, que é uma análise prospectiva e longitudinal com acompanhamento de 60 a 90 dias de 5.791 pacientes admitidos com IC aguda de acordo com a retirada, manutenção ou não terapia com carvedilol, metoprolol e bisoprolol. Dentre 2.373 pacientes elegíveis para o uso de betabloqueadores no meio hospitalar, 1.350 estavam recebendo os medicamentos antes da admissão, 632 foram recém iniciados, 79 tiveram a suspensão da prescrição de betabloqueadores e 303 não foram tratados. A manutenção desses medicamentos teve associação estatística com menor risco de mortalidade intra-hospitalar e menor mortalidade pós-alta, com taxa de risco, *Hazard Ratio* (HR) = 0.6; IC de 95% 0.37 – 0.99 e  $p = 0.044$ , além de menor taxa de reinternação hospitalar, com OR = 0.69; IC 95% 0.52 – 0.92 e  $p = 0.012$ , em comparação com a ausência de betabloqueadores.

Em contrapartida, a retirada dos betabloqueadores foi associada a um risco significativamente maior de mortalidade em comparação com o grupo de manutenção, com HR = 2.3; IC 95% 1.2 – 4.6,  $p = 0,013$ , demonstrando ser fator de risco para essa característica. A decisão de descontinuar a terapia com betabloqueadores foi relacionada a um estado de baixo débito pelo paciente, mas na ausência de bradicardia sintomática, hipotensão sintomática ou choque cardiogênico, a decisão da retirada desses fármacos foi baseada principalmente no julgamento clínico (Fonarow et al., 2008). O estudo BETAWIN-AHF, que é uma análise multicêntrica, retrospectiva e longitudinal, consegue corroborar com as informações acima ao analisar 1990 pacientes com insuficiência cardíaca aguda em regime de internação hospitalar e dividir no grupo que manteve a terapia com carvedilol, bisoprolol, atenolol, nebivolol, metoprolol, propranolol ou sotalol, com 530 pacientes, e 1460 pacientes que tiveram a medicação retirada da prescrição.

Comparado com o grupo de manutenção do medicamento, o grupo em que os betabloqueadores foram retirados foi associado a uma maior taxa de mortalidade intra-hospitalar, com OR = 1.89 e IC 95% 1.09 – 3.26, maior mortalidade em 30

dias com OR = 2.74 e IC 95% 1.13 – 6.63, e grande impacto negativo especificamente nos pacientes com FC maior que 80 batimentos por minuto, com OR = 2.74 e IC 95% 1.13 – 6.63, apresentando significância estatística e fator de risco para as 3 características analisadas. As razões que motivaram a retirada dos betabloqueadores permaneceram incertas no artigo, e os autores sugeriram futuras análises do porquê tais fármacos são proscritos com frequência pelos médicos do departamento de emergência (Miró et al., 2016).

O registro CHF, estudo retrospectivo e longitudinal em um centro terciário da Índia, avaliou 1.502 pacientes admitidos com primeiro episódio IC aguda, tendo como causas de descompensação cardiomiopatia isquêmica em 36,2% dos pacientes, cardiopatia reumática em 34,3% e cardiopatias valvares/ outras cardiomiopatias com 29,5%. Em relação ao tempo de mortalidade para todas as causas, os betabloqueadores mantidos da admissão inicial até a alta hospitalar foram associados a menor tempo para mortalidade por todas as causas, sendo HR = 0.57, IC 95% 0.49 – 0.66 e  $p < 0.001$ , havendo significância estatística e agindo como fator de proteção. O estudo incluiu os pacientes admitidos com betabloqueadores que já faziam uso para IC crônica com fração de ejeção reduzida, intermediária e preservada (Ganapathi et al., 2020).

Para avaliação dos efeitos de titulação dos betabloqueadores em regime hospitalar nas taxas de mortalidade e reinternação hospitalar para pacientes com IC aguda, foi realizado uma análise retrospectiva e longitudinal de 5 anos de 1.655 pacientes, sendo que a dosagem padrão de 6,25 mg por dia de carvedilol, 2,5 mg por dia de bisoprolol ou 25 mg/dia de succinato de metoprolol, foi titulada de forma crescente até uma quantidade maior ou igual a 50% nos pacientes que já faziam uso destes medicamentos, e houve associação com aumento da sobrevida livre de hospitalização em 30 dias, com HR = 0.73; IC 95% 0.57 – 0.92 e  $p = 0.0087$ , e aumento da sobrevida em 1 ano com HR = 0.62; IC 95% 0.46 – 0.82 e  $p < 0.001$ , agindo como fator de proteção para as características analisadas (Grewal et al., 2021).

Com o intuito de analisar o perfil de decisão clínica para manutenção ou retirada dos betabloqueadores, foi realizado um estudo ambispectivo, observacional e transversal em 252 pacientes internados com IC aguda. Ao final, foram analisados 134 pacientes elegíveis e divididos em 3 subgrupos, em que incluía 90 pacientes com perfil de congestão pulmonar, 31 pacientes com perfil de congestão sistêmica e 13 pacientes com perfil de baixo débito. Foi visto que há uma tendência em manter o uso de betabloqueadores em pacientes com perfis de congestão pulmonar ou congestão sistêmica que apresentassem débito cardíaco adequado, mas nos pacientes com baixo débito, cerca de metade dos pacientes tiveram a dose suspensa ou reduzida (López-Vilella et al., 2022).

Em contrapartida aos artigos acima citados, um estudo coorte, multicêntrico, prospectivo e observacional com 1.802 pacientes com IC crônica com fração de ejeção reduzida recrutados em 3 fases, restando na última fase 711 pacientes analisados em 2 anos com dados de internações por IC aguda, a redução da dose de betabloqueadores não foi associada a redução na sobrevida após a alta nem reinternação por IC descompensada, mas o risco observado em 1 ano excedeu em 10%. As razões para a diminuição desses fármacos foram mal documentadas com aproximadamente 42,4% dos prontuários sem justificativa. Nos outros 57,6% constavam hipotensão e bradicardia como justificativa (Palin et al., 2022).

O registro Gulf-CARE é um estudo multicêntrico, observacional e retrospectivo que avaliou 5.005 pacientes com IC aguda que foram submetidos à internação hospitalar. Destes, 44,1% dos pacientes, com a média de idade de 61 anos, já utilizavam carvedilol, bisoprolol, metoprolol ou atenolol antes da admissão, e, quando mantidos, resultaram na menor mortalidade intra-hospitalar com OR = 0.05, IC 95% 0.022 – 0.112 e  $p < 0.001$ , sendo fator de proteção nessa análise estatística, mas a mortalidade após 3 meses e 12 meses da internação, a duração da internação e a reinternação por IC aguda não foram modificadas após a manutenção da medicação (Khalil et al., 2017).

O estudo B-CONVINCED, que é um ensaio clínico, randomizado, controlado, aberto e de não inferioridade, analisa 169 pacientes internados com IC aguda, dos quais 147 foram elegíveis e foram divididos no grupo em que houve a manutenção do beta bloqueador na internação e no outro grupo no que houve a retirada desses medicamentos. No grupo em que houve a

manutenção, as doses do beta bloqueador foram aumentadas em seis pacientes e diminuídas pela metade em um paciente. Após 8 dias, foi observado que o uso desses fármacos não atrasou a melhora clínica dos pacientes que não necessitavam de dobutamina, com perfis de baixo débito, tendo esse efeito sido similar nos dois grupos. Alguns pacientes que se encontravam com perfil de baixo débito tiveram o beta bloqueador suspenso devido a interação com a atividade inotrópica positiva da dobutamina (Jondeau et al., 2009).

Nos estudos citados acima, a forma farmacêutica predominante dos betabloqueadores é comprimido para uso oral, mas existem outras formas de administração desses medicamentos, principalmente para serviços de terapia intensiva nos quais a opção endovenosa é mais viável para os pacientes em estado crítico. Um estudo retrospectivo e longitudinal conduzido no Japão com 23 pacientes internados em UTI por IC aguda, após episódio de fibrilação atrial, mostrou que duas horas após a administração de landiolol, um betabloqueador seletivo  $\beta_1$  de ação ultracurta, por via endovenosa em bomba de infusão contínua a 1 – 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , houve a redução da FC em 22%, sem alteração da PA (Kobayashi et al., 2013).

Outro estudo que sugere certo benefício na utilização do landiolol foi um relato de caso com 3 pacientes com IC aguda em UTI na Polônia, em que foi observada a associação de landiolol em pacientes que já estavam sendo infundidos com levosimendana, um sensibilizador dos canais de cálcio responsável por aumentar a contratilidade cardíaca sem consumo de oxigênio exagerado. No entanto, esta apresenta, dentre os diversos efeitos colaterais, a possibilidade de taquiarritmias em pacientes propensos, o que torna a associação com betabloqueadores favorável pelo controle adequado da FC nos pacientes com essa tendência. Além disso, por ser ultra seletivo, o landiolol possui baixa capacidade de causar hipotensão ou instabilidade hemodinâmica, sendo um medicamento promissor para o controle da FC em pacientes com tendência ao baixo débito.

Em dois pacientes abordados, a combinação desses medicamentos possibilitou melhora significativa do volume sistólico ejetado e melhorou a função cardíaca, o que permitiu o descalonamento da dose de norepinefrina infundida. No terceiro paciente, a combinação de landiolol e levosimendana permitiu a restauração da estabilidade hemodinâmica, mas, como a fibrilação atrial ainda persistia refratária ao tratamento clínico, a melhora do estado geral foi relativamente lenta em relação aos outros dois casos. Em todos os casos, os dois medicamentos e a sua associação foram bem tolerados e com perfil de segurança documentado, mas os autores sugerem que mais estudos de alto impacto científico sejam realizados para validar essa decisão clínica (Dabrowski et al., 2020).

Em revisão sistemática realizada em 2022, o autor observou que as dosagens de landiolol, mais comumente manejado e utilizado em centros hospitalares do Japão, variam de 1,0 a 10,0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  em infusão contínua, mas que em parte dos estudos analisados o efeito de redução da FC nem sempre é suficiente, visto que em grande parte dos pacientes com IC aguda apresentam distúrbio no sistema neuro-modulador simpático, o que diminui a eficácia desse fármaco em tais pacientes. Um dos autores analisados sugeriu o uso de dosagens elevadas, de até 20,0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , para a conseguir a FC esperada, mas três pacientes desenvolveram hipotensão transitória e o landiolol foi descontinuado sem mais complicações adversas decorrentes (Shiga, 2022).

Em todos os estudos analisados, não houve complicações ou efeitos adversos graves, mas foram registrados episódios de hipotensão, bradicardia e piora da IC, e em todos os pacientes com fração de ejeção menor que 40%, o landiolol não causou instabilidade hemodinâmica e ainda melhorou a fração de ejeção após o tratamento. Apenas 1 dos estudos era de caráter prospectivo, aberto e de centro único, sendo os outros 5 relatos de caso, então é necessária uma abordagem com mais estudos de evidência significativa para a inclusão desse fármaco efetivamente na prática clínica sem danos aos pacientes (Shiga, 2022).

Um relato de caso envolvendo 5 pacientes em estado grave por IC aguda, internados em UTI, realizado na Itália, mostrou que mesmo nos pacientes que eram refratários ao tratamento de valores adequados de FC e tratamento para reversão de choque cardiogênico conseguiram manter um estado hemodinâmico estável após a infusão de landiolol, com valores de PA

sistólica e diastólica estáveis, incluindo os que receberam doses acima de 10,0 µg/kg/min. No entanto, mesmo sem o registro de efeitos adversos, os efeitos hemodinâmicos positivos foram associados mais aos agentes inotrópicos positivos administrados nos pacientes com tendência a baixo débito do que ao efeito do landiolol de melhorar a função cardíaca, havendo necessidade de mais estudos de longo prazo para o esclarecimento desses efeitos (Ditali et al., 2022).

É possível observar nos estudos citados acima que um dos betabloqueadores mais utilizados ambulatorialmente para o tratamento de IC crônica foi o carvedilol, que é um antagonista não seletivo de terceira geração dos receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$ , nos quais propicia efeitos a nível de musculatura cardíaca, como inotropismo e cronotropismo negativos, e efeitos adrenérgicos diversos na musculatura visceral, além de bloquear o receptor alfa-1-periférico, possuindo ação vasodilatadora que diferencia de grande parte dos outros fármacos dessa classe (Bortolotto & Consolin-Colombo, 2009).

Por apresentar efeito cardioprotetor e possuir grande impacto no controle adicional de comorbidades em pacientes cardiopatas, como a hipertensão arterial sistêmica, o carvedilol possui benefício comprovado para os pacientes com IC crônica (Kveiborg et al., 2007). Além disso, grande parte da adesão dos pacientes ao tratamento para IC se deve à simplicidade na ingestão desses medicamentos, tanto no período de internação hospitalar quanto no tratamento domiciliar, mas, mesmo tendo como dose mínima diária 12,5 mg e administrado a cada 12 horas por via oral, os betabloqueadores não seletivos possuem efeitos adversos que exigem atenção médica, como bradicardia, hipotensão, broncoespasmo e bradiarritmias (Pinheiro et al., 2021).

Visto que grande parte dos pacientes internados por IC aguda em centros de cuidados intensivos não apresenta a capacidade de ingestão oral e, apresentando tendência a queda do estado de saúde com perfis de baixo débito, não poderiam usufruir dos efeitos do carvedilol devido aos riscos de efeitos colaterais adversos, o landiolol, antagonista seletivo do receptor  $\beta_1$  adrenérgico, desenvolvido no Japão, poderia auxiliar na obtenção de resultados benéficos nos pacientes mais graves com valores adequados de FC, já que sua via de administração é endovenosa e possui uma meia vida que permite ação ultracurta, aumentando a segurança do manejo caso haja a necessidade de suspensão da infusão nos casos de hipotensão e bradicardia importantes (Yamakage et al., 2009).

Além disso, o landiolol apresenta eficácia promissora para o tratamento de taquicardias e taquiarritmias, como a fibrilação atrial, em pacientes internados por IC aguda em centros de terapia intensiva, mas mais estudos com alto nível de evidência são necessários para que sejam compreendidos seus efeitos de forma integral (Kiuchi et al., 2011).

## 5. Conclusão

Dessa forma, foi possível observar nesta revisão integrativa, que a classe dos betabloqueadores de uso ambulatorial decorrente de agravos na IC, como o carvedilol e o landiolol, são medicamentos com boa segurança clínica e associado a melhora substancial dos índices de morbimortalidade nos pacientes internados com IC aguda. No entanto, em pacientes com tendência às formas clínicas de IC aguda de baixo débito, como perfil C ou L, o uso ainda não foi completamente compreendido e estabelecido pela possibilidade de piora dos estados hemodinâmicos, sendo preferencial a retirada desses medicamentos. Por fim, pode-se sugerir a manutenção do uso dos betabloqueadores no momento da admissão hospitalar, sem efeitos adversos significativos associados, como estratégia terapêutica válida para um melhor prognóstico aos pacientes com IC aguda, além de se estimular o desenvolvimento de estudos a longo prazo nos variados perfis de pacientes acometidos pela IC aguda e em uso dos betabloqueadores.

## Referências

- Alexsander, R., de Las Casas Bessa, L., Dias Silveira, A. V., Gualberto Souza, I., Silveira Ferreira, G. F., Pacheco Souza, G., & Schimdt França, D. (2022). Análise Epidemiológica por Insuficiência Cardíaca no Brasil. *Brazilian Medical Students*, 6(9). <https://doi.org/10.53843/bms.v6i9.224>
- Arruda, V. L., Machado, L. M. G., Lima, J. C., & Silva, P. R. S. (2022). Trends in mortality from heart failure in Brazil: 1998 to 2019. Tendência da mortalidade por insuficiência cardíaca no Brasil: 1998 a 2019. *Revista brasileira de epidemiologia = Brazilian journal of epidemiology*, 25, E220021. <https://doi.org/10.1590/1980-549720220021.2>
- Bortolotto, L. A., & Consolin-Colombo, F. M. (2009). Betabloqueadores adrenérgicos. *Revista Brasileira de Hipertensão*, 16(4), 215-220. <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/16-4/06-betabloqueadores.pdf>
- Bouilly, C., & Hanon, O. (2015). Insuffisance cardiaque et pathologies associées [Heart failure and comorbidities]. *Geriatric et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*, 13 Suppl 1, 13–22. <https://doi.org/10.1684/pnv.2015.0544>
- Butler, J., Young, J. B., Abraham, W. T., Bourge, R. C., Adams, K. F., Jr, Clare, R., O'Connor, C., & ESCAPE Investigators (2006). Beta-blocker use and outcomes among hospitalized heart failure patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(12), 2462–2469. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.030>
- Cho, M. S., Kim, M. S., Lee, S. E., Choi, H. I., Lee, J. B., Cho, H. J., Lee, H. Y., Choi, J. O., Jeon, E. S., Hwang, K. K., Chae, S. C., Baek, S. H., Kang, S. M., Choi, D. J., Yoo, B. S., Ahn, Y., Kim, K. H., Park, H. Y., Cho, M. C., Oh, B. H., & Kim, J. J. (2018). Outcomes After Predischage Initiation of  $\beta$ -Blocker in Patients Hospitalized for Severe Decompensated Heart Failure Requiring Inotropic Therapy. *The Canadian journal of cardiology*, 34(9), 1145–1152. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.05.005>
- Dabrowski, W., Siwicka-Gieroba, D., Piasek, E., Schlegel, T. T., & Jaroszynski, A. (2020). Successful Combination of Landiolol and Levosimendan in Patients with Decompensated Heart Failure. *International heart journal*, 61(2), 384–389. <https://doi.org/10.1536/ihj.19-420>
- Ditali, V., Garatti, L., Morici, N., Villanova, L., Colombo, C., Oliva, F., & Sacco, A. (2022). Effect of landiolol in patients with tachyarrhythmias and acute decompensated heart failure (ADHF): a case series. *ESC heart failure*, 9(1), 766–770. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13763>
- Fonarow, G. C., Abraham, W. T., Albert, N. M., Stough, W. G., Gheorghiadu, M., Greenberg, B. H., O'Connor, C. M., Sun, J. L., Yancy, C. W., Young, J. B., & OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators (2008). Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(3), 190–199. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.03.048>
- Ganapathi, S., Jeemon, P., Krishnasankar, R., Kochumon, R., Vineeth, P., Mohanan Nair, K. K., Valaparambil, A. K., & Harikrishnan, S. (2020). Early and long-term outcomes of decompensated heart failure patients in a tertiary-care centre in India. *ESC heart failure*, 7(2), 467–473. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12600>
- Grewal, D., Partow-Navid, R., Garcia, D., Coney, J., Fraser, G., Stoletniy, L., Sakr, A., Parwani, P., & Abramov, D. (2021). Role of guideline directed medical therapy doses and optimization in patients hospitalized with decompensated systolic heart failure. *The American journal of cardiology*, 151, 64–69. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.04.017>
- Groenewegen, A., Rutten, F. H., Mosterd, A., & Hoes, A. W. (2020). Epidemiology of heart failure. *European journal of heart failure*, 22(8), 1342–1356. <https://doi.org/10.1002/ehf.1858>
- Jondeau, G., Neuder, Y., Eicher, J. C., Jourdain, P., Fauveau, E., Galinier, M., Jegou, A., Bauer, F., Trochu, J. N., Bouzamondo, A., Tanguy, M. L., Lechat, P., & B-CONVINCED Investigators (2009). B-CONVINCED: Beta-blocker CONtinuation Vs. INterruption in patients with Congestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode. *European heart journal*, 30(18), 2186–2192. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp323>
- Kiuchi, S., Aikawa, H., Hisatake, S., Kabuki, T., Oka, T., Dobashi, S., Fujii, T., & Ikeda, T. (2017). Efficacy of Intravenous Administration of Landiolol in Patients with acute heart failure and Supraventricular Tachyarrhythmia. *Journal of clinical medicine research*, 9(5), 426–432. <https://doi.org/10.14740/jocmr2954w>
- Kobayashi, S., Murakami, W., Myoren, T., Tateishi, H., Okuda, S., Doi, M., Nao, T., Wada, Y., Matsuzaki, M., & Yano, M. (2014). A low-dose  $\beta$ 1-blocker effectively and safely slows the heart rate in patients with acute decompensated heart failure and rapid atrial fibrillation. *Cardiology*, 127(2), 105–113. <https://doi.org/10.1159/000355312>
- Khalil, A. C., Sulaiman, K., Mahfoud, Z., Singh, R., Asaad, N., AlHabib, K. F., Alsheikh-Ali, A., Al-Jarallah, M., Bulbanat, B., AlMahmeed, W., Ridha, M., Bazargani, N., Amin, H., Al-Motarreb, A., Faleh, H. A., Elasar, A., Panduranga, P., Suwaidi, J. A., & GULF-CARE group (2017). Non-withdrawal of beta blockers in acute decompensated chronic and de novo heart failure with reduced ejection fraction in a prospective multicentre study of patients with acute heart failure in the Middle East. *BMJ open*, 7(7), e014915. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014915>
- Kveiborg, B., Major-Petersen, A., Christiansen, B., & Torp-Pedersen, C. (2007). Carvedilol in the treatment of chronic heart failure: lessons from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial. *Vascular health and risk management*, 3(1), 31–37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1994038/>
- Llorens, P., Escoda, R., Miró, Ò., Herrero-Puente, P., Martín-Sánchez, F. J., Jacob, J., Garrido, J. M., Pérez-Durá, M. J., Gil, C., Fuentes, M., Alonso, H., Muller, C., Mebazaa, A., & Representación de los participantes del estudio del grupo de trabajo ICA-SEMES (2015). Características clínicas, terapéuticas y evolutivas de los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda atendidos en servicios de urgencias españoles: Registro EAHFE (Epidemiology of Acute Heart Failure in Spanish Emergency Departments) [Characteristics and clinical course of patients with acute heart failure and the therapeutic measures applied in Spanish emergency departments: based on the EAHFE registry (Epidemiology of Acute Heart Failure in Emergency Departments)]. *Emergencias : revista de la Sociedad Espanola de Medicina de Emergencias*, 27(1), 11–22.
- Long, B., Koefman, A., & Gottlieb, M. (2018). Management of Heart Failure in the Emergency Department Setting: An Evidence-Based Review of the Literature. *The Journal of emergency medicine*, 55(5), 635–646. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.08.002>

López-Vilella, R., Laymito Quispe, R. D. P., Donoso-Trenado, V., Sánchez-Lázaro, I., Martínez Dolz, L., & Almenar Bonet, L. (2022). Changes in the Treatment of Decompensated Advanced Heart Failure During Hospitalization and at Discharge. *Transplantation proceedings*, 54(9), 2497–2499. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2022.10.002>

Mangini, S., Pires, P. V., Braga, F. G. M., & Bacal, F. (2013). Insuficiência cardíaca descompensada. *Einstein (São Paulo)*, 11(3), 383–391. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082013000300022>

Miró, Ò., Müller, C., Martín-Sánchez, F. J., Bueno, H., Mebazaa, A., Herrero, P., Jacob, J., Gil, V., Escoda, R., Llorens, P., & ICA-SEMES Research Group (2016). BETAWIN-AHF study: effect of beta-blocker withdrawal during acute decompensation in patients with chronic heart failure. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society*, 105(12), 1021–1029. <https://doi.org/10.1007/s00392-016-1014-9>

Palin, V., Drozd, M., Garland, E., Malik, A., Straw, S., McGinlay, M., Simms, A., Gatenby, V. K., Sengupta, A., Levelt, E., Witte, K. K., Kearney, M. T., & Cubbon, R. M. (2022). Reduction of heart failure guideline-directed medication during hospitalization: prevalence, risk factors, and outcomes. *ESC heart failure*, 9(5), 3298–3307. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14051>

Pereira, A. A., Moreira, C. L. V., Fernandes, F. S. B., Cançado, G. G. L., Garcia, I. F., Maia, J. C., Félix, L. R., Camargos, L. S., & Ferreira, G. A. (n.d.). Diagnóstico e abordagem da insuficiência cardíaca aguda no serviço de emergência. *Ver Med Minas Gerais*, 19(2), 117–127.

Pinheiro T. G., Junior P. S. L. A., de Azevedo M. C. A., Viana E. A. S., Magalhães B. B., Souza L. V., Ferreira B. M. A., Fernandes Y. M., Gusmão F. A. dos S., & Neves E. M. F. (2021). A relação entre o uso de betabloqueadores e a exacerbação da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: uma revisão integrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 13(4), e7248. <https://doi.org/10.25248/reas.e7248.2021>

Ponikowski, P., & Jankowska, E. A. (2015). Pathogenesis and Clinical Presentation of Acute Heart Failure. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 68(4), 331–337. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2015.02.001>

Shiga T. (2022). Benefits and safety of landiolol for rapid rate control in patients with atrial tachyarrhythmias and acute decompensated heart failure. *European heart journal supplements: journal of the European Society of Cardiology*, 24(Suppl D), D11–D21. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suac023>

Rossi Neto, J. M., Casadei, C., & Finger, M. A. (2020). Insuficiência cardíaca aguda. *Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo*, 147–157. <http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20203002147-57>

Sánchez-Marteles, M., Rubio Gracia, J., & Giménez López, I. (2016). Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca aguda: un mundo por conocer. *Revista Clínica Española*, 216(1), 38–46. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2015.09.010>

Santos, M. A. R. C., & Galvão, M. G. A. (2014). A elaboração da pergunta adequada de pesquisa. *Resid Pediatr.*, 4(2), 53-56. <https://doi.org/10.25060/residpediatr>

Sociedade Brasileira de Cardiologia (2018). Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*, 111(3), 436–539. <https://doi.org/10.5935/abc.20180190>

Teixeira, M., & Tavares, L. P. (2007). Insuficiência cardíaca aguda – uma revisão. *Medicina Interna*, 14(3), 157–169. <https://revista.spmi.pt/index.php/rpmi/article/view/1565>

Yamake, M., Iwasaki, S., Jeong, S.-W., Satoh, J.-I., & Namiki, A. (2009). Beta-1 selective adrenergic antagonist landiolol and esmolol can be safely used in patients with airway hyperreactivity. *Heart & Lung*, 38(1), 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2008.01.002>