

CAPÍTULO 14

USO ATUAL DE BETABLOQUEADORES: QUAIS PACIENTES REALMENTE SE BENEFICIAM?

Liliane Balderrama Pinto

RESUMO

Os betabloqueadores são amplamente utilizados na prática clínica para diversas condições cardiovasculares, incluindo hipertensão, insuficiência cardíaca e prevenção secundária após infarto do miocárdio. No entanto, com os avanços no tratamento das doenças cardiovasculares, a indicação desses fármacos tem sido revisitada, e sua real eficácia depende do perfil do paciente e da condição clínica específica. Em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), os betabloqueadores, como carvedilol, bisoprolol e metoprolol de liberação prolongada, demonstraram benefícios robustos na redução da mortalidade e hospitalizações. No entanto, sua utilidade em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) ainda é controversa, sem evidências claras de impacto na mortalidade. Após um infarto do miocárdio, os betabloqueadores são tradicionalmente indicados para reduzir a mortalidade e recorrências isquêmicas. No entanto, estudos recentes sugerem que seu benefício a longo prazo pode ser menor em pacientes sem disfunção ventricular significativa ou angina persistente, levando a uma reavaliação do tempo ideal de uso. Na hipertensão arterial, os betabloqueadores não são mais considerados terapia de primeira linha na ausência de outras indicações, como doença coronariana ou arritmias. Isso se deve à disponibilidade de fármacos mais eficazes na redução de eventos cardiovasculares, como inibidores da ECA e bloqueadores de canais de cálcio. Em pacientes com fibrilação atrial, os betabloqueadores desempenham um papel fundamental no controle da frequência cardíaca, especialmente em casos com função ventricular comprometida. No entanto, sua eficácia no controle do ritmo é limitada quando comparada a antiarrítmicos específicos. Assim, a utilização dos betabloqueadores na era moderna deve ser individualizada, considerando riscos e benefícios para cada paciente. A prescrição racional desses fármacos, baseada nas melhores evidências disponíveis, é essencial para otimizar os desfechos clínicos e evitar uso desnecessário.

Palavras-chave: Betabloqueadores. Insuficiência cardíaca. Infarto do miocárdio. Fibrilação atrial. Antagonistas dos receptores adrenérgicos beta 1.

1. BETABLOQUEADORES

Os betabloqueadores são uma parte estabelecida do tratamento de rotina para muitas condições cardiovasculares, amplamente utilizados por médicos em todo o espectro da assistência médica. Eles agem por meio de múltiplas vias, limitando os efeitos do excesso de catecolaminas, afetando o inotropismo e o cronotropismo, proporcionando efeitos antiarrítmicos e anti-isquêmicos e inibindo a liberação de renina. Essa diversidade de ação, no entanto, gera a possibilidade de efeitos líquidos variáveis nos resultados individuais, o que depende das características do paciente e do substrato da doença¹.

Tratam-se de medicamentos bem tolerados, mesmo em pacientes com condições avançadas, como insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), conforme confirmado em ensaios clínicos randomizados duplo-cegos (ECRs)¹. Embora efeitos colaterais como tontura, letargia e extremidades frias sejam comumente relatados na prática clínica, taxas semelhantes são observadas com placebo². Podem causar bradicardia, bloqueio atrioventricular e hipotensão sintomática – especialmente em pacientes com disfunção sinusal e/ou do nó atrioventricular – e são contraindicados na asma grave, devido ao risco de broncoespasmo com risco de vida^{3,4}.

O equilíbrio entre risco e benefício permanece obscuro em muitas condições cardiovasculares. Por exemplo, em síndromes coronárias agudas (SCA) e pacientes com doença arterial coronária (DAC), muitos ECRs são anteriores às estratégias de reperfusão e ao tratamento médico contemporâneo^{5,6}. Também existem dúvidas sobre a eficácia dos betabloqueadores em pacientes com ICFEr com fibrilação atrial concomitante e preocupações com a segurança de pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca e hipertensão⁷⁻¹⁰. Essas incertezas contribuem para a absorção abaixo do ideal em grupos de pacientes e situações em que os betabloqueadores são conhecidos por reduzir a mortalidade e a morbidade. De fato, os pacientes com maior risco de morte parecem menos propensos a receber terapia baseada em evidências^{11,12}.

2. MECANISMOS DE AÇÃO

Os antagonistas beta-adrenorreceptores reduzem a atividade do sistema nervoso simpático por meio do bloqueio dos receptores beta, como os receptores beta1, beta2 e beta3¹³. Os receptores beta1-adrenérgicos são encontrados principalmente no coração e no aparelho justaglomerular renal, exercendo menos influência nos músculos vasculares¹⁴. O bloqueio desse subtipo de receptores beta resulta em bradicardia e aumento do tempo de enchimento coronário diastólico, com redução da necessidade de oxigênio cardíaco. Esses efeitos são benéficos em casos de insuficiência cardíaca (IC) e isquemia miocárdica¹⁵. Bisoprolol e nebivolol são os agentes com maior efeito de seletividade beta1¹⁶. Os receptores beta2-adrenérgicos, por sua vez,

são observados nos músculos lisos dos vasos sanguíneos, com sua estimulação resultando em vasodilatação¹⁷.

Localizados no coração e nos adipócitos, os receptores beta3-adrenérgicos exercem seu bloqueio com antagonistas betareceptores não seletivos, resultando em ganho de peso e outros efeitos metabólicos, como hiperglicemia¹⁵. Cardiosseletividade – ou seletividade dos receptores beta1 e beta2 – é a característica dos antagonistas dos receptores beta para bloquear os receptores adrenérgicos beta1 ou beta 2 preferencialmente. Atenolol e bisoprolol são betabloqueadores cardiosseletivos e têm afinidade pelos receptores beta1-adrenérgicos¹⁸. Esses subtipos de receptores beta1 estão associados à redução do débito cardíaco e também da frequência cardíaca e da contratilidade¹⁷.

O Medical Research Council for the Treatment of Hypertension in the Elderly¹⁹ conduziu um estudo randomizado que incluiu 4.396 pacientes hipertensos tratados com atenolol. Os resultados mostraram que o atenolol foi responsável por uma redução significativa em eventos cardiovasculares ao longo de um período de cinco anos. Com o objetivo de avaliar os efeitos do metoprolol na redução de complicações cardiovasculares da hipertensão, em comparação com diuréticos tiazídicos, o estudo Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives (MAPHY)²⁰ contou com a participação de 3.234 pacientes hipertensos. Entre os pacientes que receberam metoprolol foi observado um risco menor de apresentar eventos cardiovasculares, em comparação com pacientes tratados com um diurético tiazídico.

A terceira geração de antagonistas dos receptores beta, como carvedilol, labetalol e nebivolol, tem efeitos vasodilatadores²¹. Os efeitos vasodilatadores do carvedilol e labetalol são decorrentes da associação do bloqueio do receptor alfa, sendo seu resultado representado por uma diminuição da resistência vascular periférica¹⁶. Essas propriedades vasodilatadoras estão associadas a outros efeitos, como diminuição da pré-carga e pós-carga ventricular¹⁷.

Enquanto Dezsi et al²² consideraram que os betabloqueadores estão associados a distúrbios metabólicos, como ganho de peso e aumento da incidência de diabetes mellitus de início recente, DiNicolantonio et al²³, em uma meta-análise que incluiu 94.492 pacientes tratados com betabloqueadores, demonstraram que os antagonistas dos receptores beta estão associados à baixa sensibilidade à insulina, sendo 22% dos pacientes tratados com betabloqueadores diagnosticados com diabetes de início recente. Manrique et al²⁴ também relataram que os betabloqueadores podem ser relacionados a disfunções eréteis em até 20% dos pacientes tratados com o medicamento.

3. BETABLOQUEADORES E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

3.1 Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) está fortemente correlacionada com a hipertensão: 75% dos casos incidentes de IC são precedidos por pressão arterial elevada. Os betabloqueadores reduzem a frequência cardíaca e a pressão arterial e apresentam efeitos antiarritmogênicos e anti-iscêmicos. Além de bloquearem diretamente a atividade simpática no coração, eles também inibem a liberação de enzima conversora de angiotensina (ECA) do aparelho justaglomerular²⁵⁻²⁷. Em pacientes com IC, a ação dos betabloqueadores contra os efeitos nocivos do aumento da atividade adrenérgica – resultante da disfunção miocárdica – registra melhora na estrutura e funções ventriculares²⁶. O uso prolongado de betabloqueadores em pacientes com IC melhorou significativamente os parâmetros hemodinâmicos; o betabloqueio resulta em aumento do índice de volume sistólico do ventrículo esquerdo e da fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo, na redução do índice cardíaco; na diminuição da pressão da artéria pulmonar e da pressão capilar pulmonar em cunha²⁸⁻³².

O uso de um betabloqueador juntamente com um inibidor da ECA é recomendado pelas diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) e da American Heart Association (AHA) para todos os pacientes com IC sistólica com FE reduzida para prevenir IC sintomática, melhorar a remodelação ventricular esquerda e reduzir o risco de hospitalização e morte prematura (evidência nível IA). O tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível após o diagnóstico^{33,34}.

Na fibrilação atrial (FA) coexistente, um betabloqueador deve ser o tratamento de primeira linha para controlar a frequência ventricular (evidência nível IA). Nos pacientes com histórico recente ou remoto de infarto do miocárdio (IM) ou síndrome coronariana aguda (SCA) e FE reduzida, um betabloqueador deve ser usado para reduzir a mortalidade (evidência nível IB)^{33,34}. De acordo com a diretriz da ESC sobre doença arterial periférica, os betabloqueadores não são contraindicados em pacientes com doença arterial dos membros inferiores (DAIM) e devem ser considerados na IC concomitante (evidência nível IIa B)³⁵.

3.2 Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

As recomendações para o uso de betabloqueadores na ICFe são baseadas principalmente nos resultados de grandes ensaios clínicos randomizados controlados por placebo que investigaram bisoprolol (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study – CIBIS-II), carvedilol (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival – COPENICUS), metoprolol (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure – MERIT-HF) e nebivolol (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure – SENIORS)^{33,34}.

Esses ensaios demonstraram que os betabloqueadores avaliados reduzem efetivamente o risco de mortalidade e admissão hospitalar^{36,37}. Esses resultados avaliaram descobertas anteriores de estudos

randomizados, cujas meta-análises descobriram que a redução no risco de mortalidade foi inferior a 30% com o uso de betabloqueadores^{30,38,39}.

Uma meta-análise de 21 ensaios clínicos randomizados (ECRs) encontrou ainda uma redução aproximada no risco de mortalidade por todas as causas. A quantidade de efeito foi consistente ao comparar ensaios com durações de acompanhamento mais curtas e mais longas, com cerca de 12 meses de duração. Os betabloqueadores também reduziram de forma significativa as mortes por DCV, assim como as mortes súbitas. As comparações diretas de betabloqueadores individuais não indicaram diferenças relevantes nos resultados avaliados, sugerindo um forte efeito de classe²⁸.

Pode haver diferenças individuais entre diferentes betabloqueadores em relação aos resultados clínicos na ICFEr, conforme sugerido por alguns estudos comparativos. Os pesquisadores do estudo Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET)⁴⁰ encontraram uma diferença significativa na taxa de mortalidade por todas as causas com carvedilol versus bisoprolol. Em uma coorte retrospectiva, carvedilol e bisoprolol, mas não metoprolol, por sua vez, reduziram significativamente o risco de morte e hospitalização por IC⁴¹. Estudos somente de carvedilol também sugeriram um benefício relacionado à dose para a melhora da FE e das taxas de hospitalização e mortalidade cardiovascular^{42,43}.

A continuação da terapia anterior com betabloqueadores após a alta parece ser benéfica após IC descompensada aguda. Nesse caso, o uso de betabloqueadores antes da admissão e após a alta foi relacionado a menor mortalidade em 31 e 180 dias em pacientes com descompensação aguda que receberam betabloqueadores em comparação ao grupo de pacientes que não foram submetidos à terapia com betabloqueadores⁴⁴.

Um componente genético também é capaz de influenciar a responsividade à farmacoterapia com betabloqueadores. Evidências, por exemplo, indicam que pacientes afro-americanos com IC com o genótipo GRK5 Gln41Gln – e no caso do bucindolol, também com o genótipo ADRB1 Arg389Arg – se beneficiam especialmente do método de betabloqueio⁴⁵.

3.3 Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Tanto as diretrizes da ESC quanto as da AHA recomendam principalmente o uso de betabloqueadores para o controle da frequência ventricular na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp)^{33,34}.

O estudo Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF) observou um efeito favorável com doses padrão de carvedilol – superiores a 7,5 mg/dia – nos desfechos de DCV e hospitalização não planejada por quaisquer causas cardiovascular em comparação com o grupo controle. No entanto, o carvedilol não melhorou o prognóstico em doses menores ou em termos do desfecho primário⁴⁶. Uma subanálise predefinida do estudo SENIORS também identificou um efeito benéfico do nebivolol beta1 seletivo em

pacientes idosos com IC e FE comprometida e preservada no desfecho primário de mortalidade por todas as causas ou hospitalização CV⁴⁷.

Meta-análises de estudos observacionais com períodos de acompanhamento – variando principalmente de um a cinco anos – destacaram a associação entre betabloqueadores e redução significativa (9% a 19%) no risco relativo (RR) de mortalidade por todas as causas em pacientes com ICFEp. Porém, a taxa de hospitalização por IC não foi afetada. Esses resultados também sugerem um efeito protetor do uso de betabloqueadores nessa população^{48,49}.

3.4 Insuficiência cardíaca e doença renal crônica

O efeito benéfico dos betabloqueadores na mortalidade e no risco de hospitalização também pode ser observado em pacientes com ICFEr e doença renal crônica (DRC) coexistente. Dados da meta-análise de Badve et al⁵⁰ – que analisaram seis ensaios comparando bisoprolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol e acebutolol versus placebo – identificou uma redução significativa da mortalidade por todas as causas e cardiovascular, sendo 28% e 34%, respectivamente).

Uma análise post hoc dos ensaios Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) e COPERNICUS em pacientes com disfunção ventricular esquerda sistólica também descobriu que pacientes com DRC leve a moderada se beneficiaram da terapia com betabloqueadores. Nesse caso, o tratamento com carvedilol diminuiu os riscos de mortalidade por todas as causas, cardiovasculares e por IC, assim como o risco de primeira hospitalização por IC e o composto de mortalidade cardiovascular ou hospitalização por IC⁵¹.

O estudo CIBIS-II, por sua vez, analisou pacientes com ICFEr e descobriu que o efeito benéfico do bisoprolol na mortalidade por todas as causas e hospitalização devido à IC era consistente, independentemente do estágio da DRC, definido pela taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). O benefício absoluto do bisoprolol foi maior para pacientes com IC e função renal deteriorada do que para aqueles sem IC e função renal deteriorada⁵².

3.5 Doença arterial coronariana

A maioria das mortes de origem cardiovascular estão associadas à doença arterial coronariana (DAC). Nas últimas décadas, observou-se um declínio nas taxas de mortalidade cardiovascular e um aumento paralelo nas taxas de prevalência, em grande parte devido ao aumento das taxas de sobrevivência e da esperança de vida destes pacientes⁵³.

O efeito antianginoso dos betabloqueadores é baseado, principalmente, em suas propriedades inotrópicas e cronotrópicas negativas. A redução da frequência cardíaca diminui a demanda de oxigênio do miocárdio. Ao prolongar o tempo de enchimento diastólico e aumentar a resistência vascular em áreas não isquêmicas, os betabloqueadores aumentam a perfusão coronária das áreas isquêmicas e melhoram a

contratilidade de regiões miocárdicas viáveis, mas hibernantes. A prevenção do estresse da parede miocárdica também pode contribuir para a prevenção da ruptura miocárdica^{54,55}.

Em pacientes com angina de peito, os betabloqueadores continuam sendo o padrão de tratamento para o alívio dos sintomas e prevenção secundária de eventos cardiovasculares. As diretrizes da AHA e da ESC, nesse caso, recomendam o uso de betabloqueadores de primeira linha na DAC estável, para controle da frequência cardíaca e dos sintomas (evidência nível IA), e em pacientes com hipertensão com angina estável crônica e histórico de IM anterior (evidência nível IA)^{33,34}.

A terapia com betabloqueadores também deve ser considerada em pacientes assintomáticos com grandes áreas de isquemia (evidência nível IIa C) e em angina microvascular para melhorar os sintomas de angina relacionados ao esforço (evidência nível IB)^{33,34}. De acordo com a diretriz da ESC sobre doenças arteriais periféricas, os betabloqueadores não são contraindicados em pacientes com doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) e devem ser considerados naqueles com DAC (evidência nível IIa B)³⁵. Os agentes normalmente mais usados para o tratamento de DAC são os betabloqueadores cardiosseletivos sem atividade simpatomimética intrínseca (ISA)⁵⁶.

3.6 Angina Pectoris Estável

O uso de betabloqueadores em pacientes com DAC demonstrou melhorar os parâmetros do exercício de forma significativa, como o tempo até o início da depressão do segmento ST e angina, o tempo total de exercício e a carga de trabalho total. Eles também podem reduzir episódios isquêmicos sintomáticos e assintomáticos durante as atividades diárias⁵⁷⁻⁵⁹.

Em pacientes com angina estável sem IM prévio, os betabloqueadores são normalmente administrados para o alívio dos sintomas de angina e a redução da carga isquêmica. Não há evidências disponíveis de ECRs para apoiar o benefício de mortalidade com betabloqueadores em pacientes com angina de peito estável sem IM^{60,61}. Uma meta-análise de ensaios relevantes com betabloqueadores em pacientes com angina estável não encontrou um impacto significativo dos betabloqueadores na mortalidade em geral, mas sugeriu uma tendência de melhorar das taxas de sobrevivência com o uso de betabloqueadores cardiosseletivos⁶².

3.7 Infarto do miocárdio

Nos primeiros grandes RCTs controlados por placebo em IM – incluindo o Beta Blocker Heart Attack Trial (BHAT); o Norwegian Multicenter Study Group Trial; e o Göteborg Trial –, a administração de betabloqueadores em pacientes após um IM recente reduziu a mortalidade total em 25% a 35%⁶³⁻⁶⁵. Na primeira semana após o IM, o atenolol reduziu a mortalidade em cerca de 15% em comparação com o placebo no ensaio First International

Study of Infarct Survival (ISIS-1). A mortalidade vascular geral também foi bem menor – de aproximadamente 12% – no grupo atenolol após um ano⁶⁶.

Dados de uma meta-análise – que avaliou 22 RCTs de longo prazo em IM – confirmou os benefícios nos índices de sobrevivência com a administração de betabloqueadores, registrando uma redução relativa de 23% na mortalidade⁶⁷. Dados de meta-análises de RCTs encontraram uma redução de mortalidade de cerca de 8% a 13% com a administração de betabloqueador intravenoso dentro de 24 horas do IM agudo^{54,68}.

Os betabloqueadores parecem ter um efeito protetor para a recorrência de eventos isquêmicos. A análise post hoc do estudo Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) encontrou um risco menor de infarto recorrente em pacientes com IM prévio submetidos à terapia com betabloqueadores⁶⁰. A administração intravenosa precoce de betabloqueadores pode proteger ainda mais contra eventos isquêmicos recorrentes, enquanto o uso precoce em comparação ao uso tardio de metoprolol foi associado à diminuição da incidência de reinfarto e eventos isquêmicos recorrentes, embora não tenha melhorado a função ventricular ou as taxas de mortalidade⁶⁹.

O estudo Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (COMMIT)⁷⁰ – que analisou a terapia intravenosa precoce e subsequente a terapia oral com metoprolol em 45.852 pacientes com IM – observou que o uso precoce de betabloqueadores reduziu o risco de reinfarto e fibrilação ventricular. Uma meta-análise recente de 16 ECRs, com uso precoce de betabloqueadores intravenosos, também identificou uma redução significativa do risco de reinfarto do miocárdio⁶⁸.

Embora os resultados do estudo COMMIT tenham confirmado um risco reduzido de reinfarto e FA, eles também sugeriram um risco elevado de choque cardiogênico com o uso de betabloqueadores. O excesso de risco de choque foi observado principalmente nas primeiras 24 h e foi considerado alto em pacientes com cerca de 70 anos de idade, naqueles com pressão arterial sistólica <120 mmHg, aqueles com frequência cardíaca >110 batimentos por minuto e aqueles na classe III de Killip⁷⁰.

Uma meta-análise de 16 estudos com administração precoce de betabloqueadores não confirmou os achados acima mencionados, sem registrar aumento no risco de choque cardiogênico. No entanto, é razoável ter cautela ao iniciar a terapia com betabloqueadores para tratar pacientes de alto risco após um IM e aqueles com maior risco de desenvolver choque cardiogênico⁶⁸.

3.8 Doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca

Os agentes betabloqueadores têm efeitos benéficos consideráveis em pacientes com ICFer após um IM agudo. No estudo CAPRICORN, o carvedilol reduziu substancialmente o risco de mortalidade por todas as causas e cardiovascular e a recorrência de IM não fatal em comparação ao grupo placebo⁷¹. Uma subanálise do estudo SENIORS encontrou uma

redução semelhante de 32% no risco de eventos isquêmicos em pacientes com IC e DAC tratados com nebivolol após um período de dois anos de acompanhamento⁷². Os pesquisadores do Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT)⁷³ também relataram uma redução semelhante no risco de mortalidade em cinco anos, com o uso de betabloqueadores em pacientes com DAC e ICFEr.

Pacientes com ICFEr após IM também podem se beneficiar de betabloqueadores orais. Uma meta-análise de sete estudos observacionais identificou uma redução na mortalidade por todas as causas em pacientes submetidos à terapia com betabloqueadores orais após IM tratados com intervenção coronária percutânea (ICP)⁷⁴.

3.9 Fibrilação atrial

Os fatores de risco mais comuns para o desenvolvimento de FA são hipertensão, doença valvular, cardiomiopatia isquêmica, diabetes mellitus (DM) e doença da tireoide, com a maioria dos pacientes apresentando uma ou mais dessas condições⁷⁵. Os agentes antagonizadores dos receptores beta-adrenérgicos – também conhecidos como antiarrítmicos de classe II – são capazes de reduzir a atividade simpática no coração e prolongar o tempo de condução nodal atrioventricular e a refratariedade. Essas ações resultam em uma diminuição da frequência ventricular em pacientes com FA e na capacidade de prevenir a sua recorrência⁷⁶.

Diretrizes da ESC e da AHA recomendam que o tratamento de pacientes com FA vise atingir o controle agudo da frequência e regular a frequência ventricular inadequada ou o ritmo irregular, pois podem causar sofrimento hemodinâmico grave (evidência de nível IA). O uso intravenoso de betabloqueadores tem o objetivo de diminuir a frequência cardíaca ventricular na FA aguda em pacientes estáveis sem pré-excitação (evidência de nível IA–B). A terapia oral com betabloqueadores, por sua vez, está entre as medidas recomendadas para reduzir a resposta ventricular em pacientes com FA paroxística, persistente ou permanente (evidência de nível IA–B). Os betabloqueadores também são indicados para prevenir FA recorrente na cardiomiopatia hipertrófica e controlar a frequência ventricular na IC, na SCA e em pacientes com hipertireoidismo^{77,78}.

3.9.1 Controle de taxa

Dados do estudo The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM)⁷⁹ confirmaram que os betabloqueadores são os medicamentos mais eficazes para o controle da frequência cardíaca em pacientes com FA e para o controle geral da frequência cardíaca, alcançado em 70% dos pacientes que receberam um betabloqueador em comparação com o início do tratamento com um BCC ou digoxina. O controle da frequência cardíaca foi considerado alcançado quando a frequência cardíaca média em repouso foi ≤ 80 batimentos por minuto e permaneceu ≤ 100 por 24 h de

monitoramento ou não atingiu 110 batimentos por minuto após 6 min de caminhada.

Um estudo não intervencionista de pacientes com FA também descobriu que o risco de mortalidade era menor para pacientes que recebiam tratamento de controle de taxa com betabloqueadores, em relação ao grupo de controle, que não recebeu nenhum medicamento de controle de taxa⁸⁰.

Vários ensaios demonstraram vários benefícios – como frequência cardíaca moderada e controle da frequência com tratamento com betabloqueadores – em pacientes com IC e FA. Porém, o papel desses medicamentos tem sido debatido na IC e FA concomitantes, após os resultados de uma meta-análise do Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group⁸¹, não demonstraram redução da mortalidade nessa população.

O estudo Beta-Blocker Evaluation in Survival Trial (BEST)⁸², que avaliou o bucindolol, concluiu que, em pacientes com IC, FE e FA reduzidas, aqueles que receberam terapia com betabloqueadores tiveram maior probabilidade de atingir uma frequência cardíaca em repouso ≤ 80 batimentos por minuto. Em todos os pacientes (com ou sem FA), uma frequência cardíaca em repouso ≤ 80 batimentos por minuto foi correlacionada com um risco reduzido de mortalidade cardiovascular e hospitalização cardiovascular.

No subestudo Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF)⁸³, o uso de betabloqueadores também foi associado a uma mortalidade por todas as causas bem inferior em pacientes com IC e FA, embora nenhum efeito tenha sido observado na taxa de hospitalização, enquanto em pacientes com ICFe do estudo Swedish Heart Failure Registry⁸⁴, o uso de betabloqueadores teve uma relação direta com a redução da mortalidade por todas as causas em pacientes com ou sem FA. Uma frequência cardíaca de repouso mais elevada foi associada ao aumento da mortalidade no ritmo sinusal e também na FA em pacientes quando a frequência cardíaca excedeu >100 batimentos por minuto.

A análise multivariada dos dados do CIBIS-II, por sua vez, também observou uma diminuição significativa da frequência cardíaca com bisoprolol, em comparação com placebo, além de um benefício crescente na mortalidade em pacientes com ritmo sinusal com frequências cardíacas basais mais baixas e maiores reduções na frequência cardíaca durante o acompanhamento. Porém, nenhum benefício na mortalidade foi encontrado em pacientes com FA⁸⁵. Resultados semelhantes foram registrados na meta-análise de 10 RCTs pelo Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group, que identificou uma redução significativa na mortalidade por todas as causas em pacientes com ritmo sinusal, mas não em pacientes com FA⁸⁶.

3.9.2 Prevenção da fibrilação atrial recorrente

Outro objetivo do uso de betabloqueadores é prevenir a recorrência de FA. Após 6 meses de acompanhamento, o uso de metoprolol demonstrou diminuir significativamente a recorrência de FA, em relação ao placebo, em

pacientes inscritos após cardioversão de FA persistente. Naqueles que tiveram uma recaída, a frequência cardíaca foi bem inferior no grupo do metoprolol⁸⁷.

Na análise post hoc do estudo MERIT-HF, o uso de betabloqueadores em pacientes com IC reduziu o risco de FA de início recente em comparação com o grupo placebo⁸⁸. A meta-análise de sete ensaios de IC também descobriu que os betabloqueadores tem potencial para diminuir a ocorrência de FA, com uma redução do RR de 27%⁸⁹. Em relação à sobrevivência, os dados do estudo COMET indicaram que a FA de início recente é um preditor independente de mortalidade por todas as causas a longo prazo em pacientes com IC⁹⁰. Em pacientes após IM com disfunção ventricular esquerda, o uso de betabloqueadores reduziu substancialmente a incidência de FA ou flutter, sendo o risco correspondente de taquiarritmia ventricular ainda menor⁹¹.

Os betabloqueadores também previnem de forma eficaz a FA pós-operatória, a complicação mais comum da cirurgia cardíaca. Meta-análises robustas de RCTs encontraram uma redução do risco de FA após cirurgia cardíaca de 66% a 74% com betabloqueadores⁹²⁻⁹⁵. As vantagens do uso perioperatório de betabloqueadores em cirurgia não cardíaca não são tão evidentes. Revisões sistemáticas mostraram que, embora os betabloqueadores reduzam significativamente a ocorrência de FA, isquemia miocárdica e IM agudo, eles também podem incorrer em um aumento potencial na mortalidade por todas as causas e eventos cerebrovasculares^{96,97}.

3.9.3 Fibrilação atrial e hipertireoidismo

A fibrilação atrial é um achado comum em estados hipertireoidianos, sendo observada em 10 a 15% dos pacientes. Naqueles com tireotoxicose, o tratamento com betabloqueadores não apenas diminuiu a frequência cardíaca e a pressão arterial sistólica, mas também melhorou outros sintomas hiperadrenérgicos, como fraqueza muscular, tremor, grau de irritabilidade, labilidade emocional e intolerância ao exercício⁹⁸⁻¹⁰⁰.

5. BETABLOQUEADORES E DIABETES MELLITUS

5.1 Diabetes mellitus e na síndrome metabólica

Diabetes mellitus (DM) e obesidade são condições correlacionadas com DCV e associadas a um risco aumentado de desenvolvimento de eventos cardiovasculares importantes, incluindo DAC, acidente vascular cerebral e IC. O risco é ainda maior em pacientes com hipertensão concomitante. Tanto a síndrome metabólica quanto o DM são relacionados a alto estímulo adrenérgico e débito cardíaco, resultando em danos miocárdicos e vasculares. Conseqüentemente, o risco de mortalidade devido à doença cardíaca e doença cardíaca isquêmica (DCI) é duas a quatro vezes maior para pacientes com DM do que para aqueles sem a condição¹⁰¹⁻¹⁰³.

Apesar dos fatos e das orientações que os apoiam, ainda existe relutância em prescrever betabloqueadores em pacientes com quadros de DM e DCV, especialmente entre aqueles com a doença mais grave e de alto risco, que poderiam se beneficiar mais de uma terapêutica adequada^{104,105}.

Preocupações foram levantadas em relação ao uso de betabloqueadores na população diabética ou naqueles com risco aumentado de DM, decorrente de uma possível influência metabólica deteriorante de alguns desses agentes. Além disso, o risco de hipoglicemia prolongada foi hipotetizado como sendo maior com betabloqueadores não seletivos em pacientes administrados com insulina ou sulfonilureias. Porém, nenhuma diferença significativa foi encontrada no risco de hipoglicemia com betabloqueadores em uma coorte de 13.559 pacientes idosos com DM, em comparação com não usuários. Apenas uma tendência não significativa favorecendo betabloqueadores cardioseletivos em relação aos não seletivos foi registrada^{101,106}.

As alterações metabólicas atribuíveis aos betabloqueadores podem incluir elevação dos níveis de açúcar no sangue e hemoglobina glicada (HbA1c), piora da sensibilidade à insulina e alterações nos níveis de triglicérides e lipoproteínas e parecem estar relacionadas ao bloqueio dos receptores beta2 e beta3. Embora os agentes não seletivos possam causar deterioração dos parâmetros metabólicos, essas perturbações são observadas em muito menor extensão com agentes beta1-seletivos (por exemplo, atenolol ou bisoprolol) e não podem ser observadas com agentes vasodilatadores, incluindo aqueles com atividade simpatomimética beta2 intrínseca, como o nebivolol ou que desencadeiam o bloqueio alfa, a exemplo do carvedilol^{101,107}.

De acordo com as diretrizes da ESH/ESC, todas as classes de agentes anti-hipertensivos são recomendadas e podem ser usadas em pacientes com hipertensão e DM (evidência nível IA). Naqueles com síndrome metabólica, agentes anti-hipertensivos que potencialmente melhoram ou pelo menos não pioram a sensibilidade à insulina – incluindo betabloqueadores vasodilatadores – devem ser considerados (evidência nível IIa C)¹⁰⁷.

As diretrizes da ESC, por sua vez, não contraindicam o uso de betabloqueadores para hipertensão em pacientes com DAOP e DM, com base na descoberta de que os betabloqueadores não afetam adversamente a capacidade de caminhar ou os sintomas de claudicação intermitente em pacientes com DAOP leve a moderada. As evidências sobre o uso de vários medicamentos anti-hipertensivos na doença arterial periférica são geralmente escassas. Por isso, a consideração cuidadosa da terapia individual do paciente deve ser feita caso a caso^{35,107}.

As diretrizes da American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) consideram os betabloqueadores menos atraentes para o tratamento de primeira linha da hipertensão em pacientes com DM (recomendação de grau A). O uso de betabloqueadores de terceira geração, que causam

vasodilatação e aumento da sensibilidade à insulina, como nebivolol ou carvedilol, parece ser particularmente benéfico (recomendação de grau A)¹⁰⁸.

Em DM com IC sistólica, um betabloqueador é recomendado para reduzir a mortalidade e a hospitalização, segundo as diretrizes conjuntas ESC/EASD (evidência nível IA). Em DM com SCA, os betabloqueadores devem ser considerados, visando reduzir a mortalidade e a morbidade (evidência nível IIa B). Esses medicamentos também são recomendados tanto na IC quanto após IM agudo, para prevenir morte cardíaca súbita em pacientes com DM (evidência nível IA)¹⁰⁹.

5.2 Diabetes Mellitus e hipertensão

Embora o uso de betabloqueadores tenha sido associado a um risco aumentado de desenvolvimento de DM2, a influência dos efeitos metabólicos adversos parece ser muito menor naqueles com DM estabelecido e adequadamente tratado, em relação aos vários benefícios do controle da pressão arterial naqueles com hipertensão concomitante¹⁰⁹⁻¹¹¹.

Um subestudo do UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) avaliou o impacto a longo prazo do controle da pressão arterial na hipertensão com DM. O uso de atenolol ou captopril reduziu o risco de complicações macrovasculares e microvasculares fatais (32%) e não fatais (24%) ao longo de nove anos de acompanhamento no grupo de controle rigoroso da pressão arterial – visando uma pressão arterial de <150/85 mmHg –, com eficácia semelhante entre os agentes avaliados^{111,112}.

Os resultados não apenas identificaram que os benefícios de mortalidade e morbidade de um bloqueador beta1-seletivo eram semelhantes aos de um inibidor da ECA em pacientes com DM, mas também que o controle rigoroso da pressão arterial pode ser mais importante do que o controle glicêmico na proteção desses pacientes contra doenças macrovasculares e microvasculares, além de possivelmente melhorar sua sobrevivência^{111,112}.

5.3 Diabetes mellitus e insuficiência cardíaca

Meta-análises dos principais ensaios de IC – Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group, BEST, CAPRICORN, CIBIS-II, COPERNICUS, MERIT-HF, Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment (MOCHA), Percutaneous Robotically Enhanced Coronary Intervention (PRECISE), US Carvedilol Trials – mostram um benefício de sobrevida semelhante e significativo com betabloqueadores, em relação com placebo em populações diabéticas e não diabéticas, variando de 16 a 28% e de 28 a 37%, respectivamente, com ICs de 95% sobrepostos de razões de risco por meio das análises¹¹³⁻¹¹⁵.

A redução relativa na mortalidade mostra uma tendência menos favorável para pacientes com DM em comparação com aqueles sem. Mas, como o risco absoluto de mortalidade é consideravelmente maior em pacientes com DM, o benefício absoluto de mortalidade deve ser igual ou até

maior para aqueles com DM¹¹³⁻¹¹⁵. As análises de subgrupos de ensaios individuais importantes sobre IC também mostram uma redução semelhante na hospitalização e melhoria dos sintomas em pessoas com e sem DM^{116,117}.

5.4 Diabetes mellitus e infarto do miocárdio

Em pacientes pós-IM com DM, os β -bloqueadores demonstraram reduzir o risco de infarto tardio, morte súbita e arritmias e melhorar a mortalidade de acordo com análises retrospectivas do estudo Metoprolol in Acute Myocardial Infarction (MIAMI) e do Göteborg Metoprolol Trial¹¹⁸. Dados de uma coorte multicêntrica de 2.024 pacientes indicaram que o uso de betabloqueadores é um preditor independente de sobrevida cardíaca de um ano após a alta hospitalar para pacientes pós-IM com DM. Pacientes com DM submetidos à terapia com betabloqueadores tiveram uma mortalidade de 10% em comparação com 23% daqueles que não receberam um betabloqueador¹¹⁹. Em uma análise retrospectiva de pacientes com DAC e DM não dependente de insulina do estudo Bezafibrate Intervention Study (BIP), aqueles que receberam terapia com betabloqueadores tiveram um risco de mortalidade reduzido após três anos de acompanhamento, do que aqueles sem medicação betabloqueadora¹²⁰.

Um grande estudo observacional incluindo 59.445 pacientes com DM registrou uma redução de mortalidade de 36%, dois anos após IM naqueles tratados com um betabloqueador. A redução da mortalidade em pacientes sem complicações foi de 40%. Embora o benefício relativo comparado com pacientes sem DM pareça ser um pouco menor, devido à alta taxa de mortalidade entre pacientes com DM após IM, considera-se que o benefício absoluto de sobrevida seja muito maior em pacientes com DM^{102,104}.

6. BETABLOQUEADORES NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA E ASMA BRÔNQUICA

Doenças cardiovasculares frequentemente coexistem com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Porém, os betabloqueadores são subutilizados em pacientes com DPOC e DCV por medo de efeitos pulmonares adversos, especialmente na DPOC avançada^{121,122}. Os betabloqueadores são geralmente considerados contraindicados em pacientes com asma brônquica¹²³.

Devido ao mecanismo de feedback muito sensível do sistema adrenérgico, o uso crônico de betabloqueadores sensibiliza os receptores beta2 a uma estimulação adicional, aumentando a densidade do receptor nos tecidos-alvo. Conseqüentemente, os betabloqueadores podem até mesmo melhorar a eficácia dos agonistas beta2 durante uma exacerbação da doença reativa das vias aéreas, potencializando seus efeitos broncodilatadores. Esta é uma abordagem terapêutica contraintuitiva e ainda não foi amplamente investigada. O efeito beta2-bloqueador dos betabloqueadores cardiosseletivos é insignificante em doses terapêuticas. Portanto, não deve haver aumento no risco de broncoconstrição com seu uso¹²⁴.

Segundo as recomendações da Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD), hipertensão, IC, DAC e FA devem ser tratadas de acordo com as diretrizes usuais, mesmo em pacientes com DPOC grave. Se os betabloqueadores forem indicados, um betabloqueador seletivo – ou seja, bisoprolol, metoprolol ou nebivolol – deve ser escolhido e bloqueadores não seletivos evitados, especialmente em doses mais altas¹²⁵. As diretrizes da ESC para IC também incentivam o uso de beta1-bloqueadores seletivos em IC com DPOC¹²⁶.

As recomendações da Global Initiative for Asthma (GINA), por sua vez, não incentivam o uso de betabloqueadores em pacientes com asma brônquica. Caso seja necessário, o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica rigorosa e as decisões tomadas caso a caso (evidência nível D). A asma não é uma contraindicação absoluta para betabloqueadores cardiosseletivos para eventos coronários agudos, mas uma avaliação cuidadosa do risco-benefício deve ser realizada (evidência de nível D)¹²⁷.

Uma revisão Cochrane de 29 ECRs sobre betabloqueadores cardiosseletivos, Salpeter et al¹²⁸ não encontraram efeitos respiratórios adversos em curto prazo em doenças reversíveis leves a moderadas das vias aéreas ou DPOC. Os betabloqueadores sem ISA mostraram até mesmo uma tendência não significativa para aumento da função respiratória após administração de beta2-agonistas em comparação com placebo. Em outra revisão Cochrane, dessa vez de 22 ECRs sobre betabloqueadores beta1-seletivos, os autores não identificaram efeitos adversos na função pulmonar ou nos sintomas respiratórios em comparação com o placebo na DPOC, mesmo em obstrução crônica grave das vias aéreas ou doença com um componente obstrutivo reversível¹²⁹.

Em estudo observacional multicêntrico prospectivo de fumantes atuais e antigos, Bhatt et al¹³⁰ concluíram que os betabloqueadores promoveram uma redução significativa nas exacerbações da DPOC, independentemente da gravidade da obstrução do fluxo de ar. O uso de outros medicamentos para DCV, como bloqueadores de canais de cálcio (BCCs) e inibidores da ECA ou bloqueadores de receptores da angiotensina II (BRAs), não reduziu o risco de exacerbação. Um estudo verificou que os betabloqueadores reduzem a mortalidade por todas as causas e as exacerbações da DPOC, quando adicionados à terapia estabelecida para DPOC. Nesse caso, os benefícios adicionais dos betabloqueadores foram independentes de outros medicamentos cardiovasculares e histórico de DCV evidente¹³¹.

Outros estudos observacionais encontraram um benefício de sobrevivência com o uso de betabloqueadores em pacientes com IC e/ou após IM. Em pacientes com IC e DPOC, o uso do bisoprolol beta1-seletivo reduziu a mortalidade (especialmente em doses mais altas), além da incidência de exacerbações de IC congestiva e DPOC^{132,133}.

REFERÊNCIAS

1. Kotecha D, Manzano L, Krum H, Rosano G, Holmes J, Altman DG, Collins PD, Packer M, Wikstrand J, Coats AJ, et al. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of beta blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 2016;353:i1855.
2. Barron AJ, Zaman N, Cole GD, Wensel R, Okonko DO, Francis DP. Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: recommendations for patient information. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):3572–9.
3. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Malek I, Nyberg G, Ryden L, Swedberg K, Vedin A, Waagstein F, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet*. 1981;2(8251):823–7.
4. Chen J, Radford MJ, Wang Y, Marciniak TA, Krumholz HM. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(7):1950–6.
5. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):529–55.
6. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, DiNicolantonio JJ, Devereaux PJ, Alexander KP, Wetterslev J, et al. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2014;127(10):939–53.
7. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data metaanalysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2235–43.
8. Bouri S, Shun-Shin MJ, Cole GD, Mayet J, Francis DP. Meta-analysis of secure randomised controlled trials of beta-blockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery. *Heart*. 2014;100(6):456–64.
9. National Institute for Health and Care Excellence: The clinical management of primary hypertension in adults: clinical guideline 127. 2011.

10. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33):3021–104.
11. Lee DS, Tu JV, Juurlink DN, Alter DA, Ko DT, Austin PC, Chong A, Stukel TA, Levy D, Laupacis A. Risk-treatment mismatch in the pharmacotherapy of heart failure. *JAMA*. 2005;294(10):1240–7.
12. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, Hertzmark E, Thibault G, Goldman L. Adverse outcomes of underuse of beta-blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA*. 1997;277(2):115–21.
13. Fares H, Lavie CJ, Ventura HO. Vasodilating versus first-generation beta-blockers for cardiovascular protection. *Postgrad Med*. 2012; 124(2): 7–15.
14. Frishman WH, Saunders E. Beta-adrenergic blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011; 13(9): 649-53.
15. Mason RP, Giles TD, Sowers JR. Evolving mechanisms of action of beta blockers: focus on nebivolol. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009; 54(2): 123- 8.
16. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, et al. Betablockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (8): CD002003.
17. Walker MJ. The major impacts of James Black’s drug discoveries on medicine and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci*. 2011; 32(4): 183-8.
18. Webb AJ, Fischer U, Rothwell PM. Effects of bblocker selectivity on blood pressure variability and stroke: a systematic review. *Neurology*. 2011; 77(8): 731-7.
19. Vanhoutte PM, Gao Y. Beta blockers, nitric oxide, and cardiovascular disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2013; 13(2): 265-73.
20. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of betablockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2006; 24(11): 2131-41.
21. Poirier L, Tobe S. Contemporary use of beta-blockers: clinical relevance of subclassification. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014; 30(5): S9-S15.
22. Dezsi CA, Szentés V. The real role of beta-blockers in daily cardiovascular therapy. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017; 17(5): 361–373.

23. DiNicolantonio J, Fares H, Niazi A, et al. β -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature. *Open Heart*. 2015; 2(1): e000230.
24. Manrique C, Giles TD, Ferdinand KC, Sowers JR. Realities of newer. Beta-blockers for the management of hypertension. *J Clin Hypertens*. 2009; 11(7): 369-75.
25. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC, et al. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(1):30–41.
26. Gheorghiade M, Colucci WS, Swedberg K. b-Blockers in chronic heart failure. *Circulation*. 2003;107:1570–5.
27. Wilcox CS, Tisher CC. *Handbook of nephrology and hypertension*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
28. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Benefits of b blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f55.
29. Doughty RN, MacMahon S, Sharpe N, et al. Beta-blockers in heart failure: promising or proved? *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(3):814–21.
30. Lechat P, Packer M, Chalon S, et al. Beta-blockers in heart failure: meta-analysis of randomized trials. *Circulation*. 1998;98:1184–91.
31. Marazzi G, Volterrani M, Caminiti G, et al. Comparative long term effects of nebivolol and carvedilol in hypertensive heart failure patients. *J Cardiac Fail*. 2011;17(9):703–9.
32. Nodari S, Metra M, Dei Cas L. b-Blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol. *Eur J Heart Fail*. 2003;5:621–7.
33. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14): 1787–847.
34. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology

Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240–327.

35. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(22):2851–906.

36. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9–13.

37. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure. Results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106:2194–9.

38. Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, et al. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure. A systematic overview of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 1997;18:560–5.

39. Heidenrich PA, Lee TT, Massie BM. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:27–34.

40. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:7–13.

41. Lin TY, Chen CY, Huang YB. Evaluating the effectiveness of different beta-adrenoceptor blockers in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2017;230:378–83.

42. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation*. 1996;94:2807–16.

43. Hori M, Sasayama S, Kitabatake A, et al. Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure: the Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA) trial. *Am Heart J*. 2004;147(2):324–30.

44. Bohm M, Link A, Cai D, et al. Beneficial association of bblocker therapy on recovery from severe acute heart failure treatment: data from the Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support trial. *Crit Care Med*. 2011;39(5):940–4.
45. Turner RM, Pirmohamed M. Cardiovascular pharmacogenomics: expectations and practical benefits. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(3):281–93.
46. Yamamoto K, Origasa H, Hori M, et al. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(1):110–8.
47. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, et al. Betablockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2150–8.
48. Bavishi C, Chatterjee S, Ather S, et al. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2015;20:193–201.
49. Liu F, Chen Y, Feng X, et al. Effects of beta-blockers on heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(3):e90555.
50. Badve SV, Roberts MA, Hawley CM, et al. Effects of betaadrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1152–61.
51. Wali RK, Iyengar M, Beck GJ, et al. Efficacy and safety of carvedilol in treatment of heart failure with chronic kidney disease a meta-analysis of randomized trials. *Circ Heart Fail*. 2011;4:18–26.
52. Castagno D, Jhund PS, McMurray JJ, et al. Improved survival with bisoprolol in patients with heart failure and renal impairment: an analysis of the cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II) trial. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:607–16.
53. Barsness GW, Holmes DR Jr, editors. *Coronary Artery Disease: New Approaches without Traditional Revascularization*. London: Springer; 2011.
54. Held PH, Yusuf S. Effects of beta-blockers and calcium channel blockers in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1993;14 Suppl F:18–25.
55. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease. A scientific statement from the

American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Hypertension*. 2015;65:1372–407.

56. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949–3003.

57. de Vries RJ, van den Heuvel AF, Lok DJ, et al. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system versus atenolol in stable angina pectoris. The Netherlands Working Group on Cardiovascular Research (WCN). *Int J Cardiol*. 1996;57:143–50.

58. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, et al. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J*. 1996;17:96–103.

59. van de Ven LL, Vermeulen A, Tans JG, et al. Which drug to choose for stable angina pectoris: a comparative study between bisoprolol and nitrates. *Int J Cardiol*. 1995;47:217–23.

60. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, et al. b-Blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction. Post hoc analysis from the CHARISMA Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7:872–81.

61. Husted SE, Ohman EM. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet*. 2015;386: 691–701.

62. Huang HL, Fox KA. The impact of beta-blockers on mortality in stable angina: a meta-analysis. *Scott Med J*. 2012;57(2):69–75.

63. b-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction, I: mortality results. *JAMA*. 1982;247:1707–14.

64. Hjalmarson A, Herlitz J, Holmberg S, et al. The Goteborg metoprolol trial. Effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1983;67(6 Pt 2):126–32.

65. The 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.

66. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet*. 1986;2(8498):57–66.
67. 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(5):335–71.
68. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, et al. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome— a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):915–21.
69. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation*. 1991;83(2):422–37.
70. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1622–32.
71. Dargie HJ, et al. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357: 1385–90.
72. Ambrosio G, Flather MD, Bohm M, et al. b-Blockade with nebivolol for prevention of acute ischaemic events in elderly patients with heart failure. *Heart*. 2011;97:209–14.
73. Ellison KE, Hafley GE, Hickey K, et al. Effect of b-blocking therapy on outcome in the Multicenter UnSustained Tachycardia Trial (MUSTT). *Circulation*. 2002;106:2694–9.
74. Misumida N, Harjai K, Kernis S, et al. Does oral beta-blocker therapy improve long-term survival in ST-segment elevation myocardial infarction with preserved systolic function? A metaanalysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016;21(3):280–5.
75. Schoonderwoerd BA, Smit MD, Pen L, et al. New risk factors for atrial fibrillation: causes of 'not-so-lone atrial fibrillation'. *Europace*. 2008;10(6):668–73.
76. Gussak I, Antzelevitch C, Wilde AAM, et al., editors. *Electrical diseases of the heart: genetics, mechanisms, treatment, prevention*. London: Springer; 2013.

77. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369–429.
78. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):2071–104.
79. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, et al. The atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. Approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(7):1201–8.
80. Chao T, Liu C, Tuan C, et al. Rate-control treatment and mortality in atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;132:1604–12.
81. Piccini JP, Allen LA. Heart failure complicated by atrial fibrillation. Don't bury the beta-blockers just yet. *JACC Heart Fail*. 2017.
82. Kao DP, Davis G, Aleong R, et al. Effect of bucindolol on heart failure outcomes and heart rate response in patients with reduced ejection fraction heart failure and atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:324–33.
83. Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, Roy D, et al. Decreased mortality with beta-blockers in patients with heart failure and coexisting atrial fibrillation: an AF-CHF substudy. *JACC Heart Fail*. 2017.
84. Li SJ, Sartipy U, Lund LH, et al. Prognostic significance of resting heart rate and use of b-blockers in atrial fibrillation and sinus rhythm in patients with heart failure and reduced ejection fraction. Findings from the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail*. 2015;8(5):871–9.
85. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation*. 2001;103(10):1428–33.
86. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of b blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2235–43.
87. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, et al. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation. A randomized, double-blind, placebocontrolled study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):139–46.

88. van Veldhuisen DJ, Aass H, El Allaf D, et al. Presence and development of atrial fibrillation in chronic heart failure: experiences from the MERIT-HF Study. *Eur J Heart Fail.* 2006;8(5):539–46.
89. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2007;28(4):457–62.
90. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J.* 2005;26(13):1303–8.
91. McMurray J, Køber L, Robertson M, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(4):525–30.
92. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:003611.
93. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC, et al. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2006;27(23):2846–57.
94. Sakamoto A, Hamasaki T, Kitakaze M, et al. Perioperative landiolol administration reduces atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Ther.* 2014;31(4):440–50.
95. Wang HS, Wang ZW, Yin ZT, et al. Carvedilol for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(4):e94005.
96. Blessberger H, Kammler J, Domanovits H, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9:004476.
97. Wijeyesundera DN, Duncan D, Nkonde-Price C, et al. Perioperative beta blockade in noncardiac surgery: a systematic review for the 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;130(24):2246–64.

98. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21(6):593–646.
99. Tagami T, Yambe Y, Tanaka T, et al. Short-term effects of adrenergic antagonists and methimazole in new-onset thyrotoxicosis caused by Graves' disease. *Intern Med*. 2012;51(17):2285–90.
100. Ventrella SM, Klein I. Beta-adrenergic receptor blocking drugs in the management of hyperthyroidism. *Endocrinologist*. 1994;4(5):391–9.
101. Cruickshank JM. Are we misunderstanding beta-blockers. *Int J Cardiol*. 2007;120(1):10–27.
102. Aubert R. *Diabetes in America*. DIANE Publishing, 2nd edition. NIH Publication No. 95-1468. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995.
103. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ, et al. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta blocking agents? *Am J Hypertens*. 1998;11(10):1258–65.
104. Gottlieb S, McCarter RJ, Vogel RA, et al. Effect of betablockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(8):489–97.
105. Landray MJ, Toescu V, Kendall MJ, et al. The cardioprotective role of b-blockers in patients with diabetes mellitus. *J Clin Pharm Ther*. 2002;27(4):233–42.
106. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, et al. Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *JAMA*. 1997;278(1):40–3.
107. Taylor J, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34(28):2108–9.
108. Torre JJ, Bloomgarden ZT, Dickey RA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of hypertension. *Endocr Pract*. 2006;12(2):193–222.
109. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases

of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013;34(39):3035–87.

110. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, et al. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2007;100(8):1254–62.

111. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ.* 1998;317(7160): 703–13.

112. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ.* 1998;317(7160):713–20.

113. Bell DS, Lukas MA, Holdbrook FK, et al. The effect of carvedilol on mortality risk in heart failure patients with diabetes: results of a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(2):287–96.

114. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, et al. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J.* 2003;146(5): 848–53.

115. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(9):1529–38.

116. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J.* 2005;149(1):159–67.

117. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(5):914–22.

118. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson A, et al. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large studies. *Eur Heart J.* 1989;10(5):423–8.

119. Kjekshus J, Gilpin E, Cali G, et al. Diabetic patients and betablockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1990;11:43–50.

120. Bezafibrate Intervention Study. Jonas M, Reicher-Reiss H, Boyko V, et al. Usefulness of betablocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. *Am J Cardiol.* 1996;77(15):1273–7.

121. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective betablockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;4:CD003566.

122. Lipworth B, Skinner D, Devereux G, et al. Underuse of bblockers in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Heart.* 2016;102:1909–14.

123. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective betablockers for reversible airway disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;4:CD002992.

124. Ormiston TM, Salpeter SR. Beta-blocker use in patients with congestive heart failure and concomitant obstructive airway disease: moving from myth to evidence-based practice. *Heart Fail Monit.* 2003;4(2):45–53.

125. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:347–65.

119. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2016. Disponível em: <http://www.ginasthma.org>

120. Bhatt SP, Wells JM, Kinney GL, et al. b-Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax.* 2016;71(1):8–14.

121. Short PM, Lipworth SIW, Elder DHJ, et al. Effect of b blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ.* 2011;342:d2549.

122. Su VY, Chang Y, Hu Y, et al. Carvedilol, bisoprolol, and metoprolol use in patients with coexistent heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(5):e2427.

123. Kubota Y, Asai K, Furuse E, et al. Impact of b-blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD.* 2015;10:515–23.

124. Andell P, Erlinge D, Smith JG, et al. b-Blocker use and mortality in COPD patients after myocardial infarction: a Swedish nationwide observational study. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e001611.

125. Coiro S, Girerd N, Rossignol P, et al. Association of betablocker treatment with mortality following myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure or left ventricular dysfunction: a propensity matched- cohort analysis from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(2):271–9.
126. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787–847.
127. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Disponível em: <http://www.ginasthma.org>.
128. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective betablockers for reversible airway disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;4:CD002992.
129. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective betablockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;4:CD003566.
130. Bhatt SP, Wells JM, Kinney GL, et al. b-Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax.* 2016;71(1):8–14.
131. Short PM, Lipworth SIW, Elder DHJ, et al. Effect of b blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ.* 2011;342:d2549.
132. Su VY, Chang Y, Hu Y, et al. Carvedilol, bisoprolol, and metoprolol use in patients with coexistent heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(5):e2427.
133. Kubota Y, Asai K, Furuse E, et al. Impact of b-blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD.* 2015;10:515–23