

pontos chave

Bisoprolol na insuficiência cardíaca



Na insuficiência cardíaca¹

Chegou
o tratamento que se conecta com a saúde

ICCOR
hemifumarato de bisoprolol

Mais sobrevida para os pacientes:²

· o uso de doses maiores proporciona reversão mais intensa da remodelação reversa.³

Redução de:

- mortalidade em pacientes com diabetes com IC;^{4,5}
- 37% de hospitalização por piora da IC.⁶

Mais seletividade pelos receptores β_1 :⁷

- seguro em pacientes com DPOC, pneumopatia e asmáticos;^{8,9}
- baixo impacto na função respiratória.¹⁰



7902882 – Agosto/2021



Material destinado a profissionais prescritores e/ou dispensadores de medicamentos e de uso exclusivo do representante Torrent. Para mais informações, consulte a bula resumida e referências no final desta publicação. Material publicado em julho/21.

Referências bibliográficas: 1. Bula do produto. 2. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999 Jan 2;353(9146):9-13. 3. Marc Klapholz. Beta-blocker use for the stages of heart failure. Mayo Clin Proc. 2009 Aug;84(8):718-29. doi: 10.4065/84.8.718. 4. Klaus K Witte, et al. Mortality Reduction Associated With β -Adrenoceptor Inhibition in Chronic Heart Failure Is Greater in Patients With Diabetes. Diabetes Care. 2018 Jan;41(1):136-142. doi: 10.2337/dc17-1406. Epub 2017 Oct 5. 5. Steven J., Theo V., Richard E., Henry K. 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 Nov;146(5):848-53. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00403-4. 6. Jenny L., Tom R. Emerging trends in the management of heart failure: Beta blocker therapy. Nurs Clin North Am. 2005 Mar;40(1):135-48. doi: 10.1016/j.cnur.2004.10.002. 7. Jens R., Finn G. Bisoprolol for congestive heart failure. Expert Opin Pharmacother. 2008 Feb;9(2):293-300. doi: 10.1517/14656566.9.2.293. 8. Kuang-Ming L., et al. The evaluation of β -adrenoceptor blocking agents in patients with COPD and congestive heart failure: a nationwide study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017; 12: 2573-2581. doi: 10.2147/COPD.S141694. 9. Dorow P., Tonnesmann U. Dose-response relationship of the beta-adrenoceptor antagonist bisoprolol in patients with coronary heart disease and chronic obstructive bronchitis. Eur J Clin Pharmacol. 1984;27(2):135-9. doi: 10.1007/BF0054035. 10. Vincent M., et al. Effect of bisoprolol on respiratory function and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Cardiol. 2012 Jul 15;110(2):258-63. doi: 10.1016/j.amcard.2012.03.019. Epub 2012 Apr 10. 11. ABC Farma. Julho/21 – Marca referência PF18% - 1,25mg x 30; RS43,41; 2,5mg x 30; RS50,00; 5mg x 30; RS60,83; 10mg x 30; RS69,30 | Marca Similar PF18% - 1,25mg x 30; RS45,91; 2,5mg x 30; RS51,84; 5mg x 30; RS60,37; 10mg x 30; RS73,23 | Iccor PF18% - 1,25mg x 30; RS33,73; 2,5mg x 30; RS37,94; 5mg x 30; RS44,68; 10mg x 30; RS50,58.

ICCOR (hemifumarato de bisoprolol). Registro MS - 1.0525.0082. **USO ORAL USO ADULTO. MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA. Composição, Forma farmacêutica e Apresentação:** ICCOR 1,25mg: cada comprimido contém 1,25mg de hemifumarato de bisoprolol, embalagens com 30 comprimidos. ICCOR 2,5mg: cada comprimido contém 2,5mg de hemifumarato de bisoprolol, embalagens com 10 e 30 comprimidos. ICCOR 5mg: cada comprimido contém 5mg de hemifumarato de bisoprolol, embalagens com 10 e 30 comprimidos. ICCOR 10mg: cada comprimido contém 10mg de hemifumarato de bisoprolol, embalagens com 30 comprimidos. **Indicações:** ICCOR de 1,25 mg e ICCOR de 2,5 mg: tratamento de insuficiência cardíaca crônica estável com função ventricular sistólica esquerda reduzida, em adição a inibidores da ECA, diuréticos e, opcionalmente, glicosídeos cardíacos. ICCOR de 5 mg e ICCOR de 10 mg: tratamento da hipertensão; doença cardíaca coronariana, insuficiência cardíaca crônica estável com função ventricular sistólica esquerda reduzida, em adição a inibidores da ECA, diuréticos e, opcionalmente, glicosídeos cardíacos. **Contraindicações:** hipersensibilidade ao bisoprolol ou a qualquer dos excipientes, insuficiência cardíaca aguda ou durante episódios de descompensação da insuficiência cardíaca que requeram terapêutica inotrópica I.V. choque cardiogênico, bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau (sem marcapasso), síndrome do nó sinusal, bloqueio sinusal, bradicardia sintomática, hipotensão sintomática, asma brônquica grave, síndrome de Raynaud ou doença arterial obstrutiva periférica, feocromocitoma não tratado, acidose metabólica. **Precauções e advertências:** o tratamento deve ser iniciado com uma etapa especial de titulação, o acompanhamento deve ser regular e a interrupção não deve ser abruptamente, uma vez que ocasionou um agravamento da condição cardíaca. Deve ser usado com cautela em pacientes com diabetes mellitus com grandes flutuações glicêmicas, jejum rigoroso, terapia de dessensibilização em andamento, bloqueio AV de primeiro grau, angina de Prinzmetal, doença arterial obstrutiva periférica. Sintomas de tetroxicose podem ser mascarados sob tratamento com ICCOR. **Gravidez, Categoria de risco C.** Os bloqueadores dos beta-adrenoreceptores reduzem a perfusão placentária, o que tem sido associado a um atraso do crescimento do feto, morte intrauterina, aborto ou parto prematuro. Podem ocorrer efeitos adversos (ex hipoglicemia e bradicardia) no feto e no recém-nascido. **Lactação:** não existem dados clínicos disponíveis sobre a excreção do hemifumarato de bisoprolol ou de seus metabólitos no leite materno. Assim, não se recomenda a administração durante a lactação. **Este medicamento pode causar doping.** **Interações medicamentosas:** Associações não recomendadas: antiarrítmicos classe I, antagonistas de cálcio e agentes anti-hipertensivos de ação central. Associações a serem evitadas com cautela: antiarrítmicos classe I, antiarrítmicos classe II, parassimpaticomiméticos, betabloqueadores tópicos, insulinas antidiabéticas orais, anestésicos, glicosídeos digitálicos, AINEs, betassimpaticomiméticos, simpaticomiméticos que ativam adrenoceptores alfa e beta e anti-hipertensivos e outros fármacos com potencial para redução da pressão arterial. Associações a serem consideradas: mefloquina e inibidores de monoamina oxidase. **Reações Adversas:** bradicardia, piora da insuficiência cardíaca pré-existente, distúrbios de condução AV, tontura, cefaleia, náuseas, vômitos, diarreia, constipação, sensação de frio ou dormência nas extremidades, hipotensão, astenia e fadiga. **Posologia:** os comprimidos devem ser engolidos inteiros, com algum líquido, pela manhã, antes, durante ou após o café da manhã. Este medicamento não deve ser partido ou mastigado. **Tratamento de hipertensão ou angina pectoris:** 5mg uma vez ao dia, a dose pode ser aumentada para 10 mg uma vez ao dia. A dose máxima recomendada é 20 mg uma vez ao dia. **Tratamento de insuficiência cardíaca crônica estável:** a dose máxima recomendada é 10mg e requer uma fase de titulação. 1ª semana: 1,25 mg uma vez ao dia; caso seja bem tolerado aumentar para; 2ª semana: 2,5 mg uma vez ao dia; caso seja bem tolerado aumentar para; 3ª semana: 3,75 mg uma vez ao dia; caso seja bem tolerado aumentar para; 4ª e 7ª semana: 5 mg uma vez ao dia; caso seja bem tolerado aumentar para; 8ª a 11ª semana: 7,5 mg uma vez ao dia; caso bem tolerado aumentar para; 12ª semana em diante: 10 mg uma vez ao dia, como manutenção do tratamento. O tratamento deve ser mantido com uma dose mais baixa, caso um aumento de dose não seja bem tolerado. (MAR2021) **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE**

PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Contraindicação: hipersensibilidade aos componentes da fórmula e Insuficiência Cardíaca Aguda. **Interação Medicamentosa:** antiarrítmicos classe I.



Material destinado exclusivamente à classe médica.



10 pontos chave

Bisoprolol na insuficiência cardíaca

Dr. Rui Póvoa • CRM/SP: 37.029

• Professor de cardiologia na Universidade Federal de São Paulo.
• Chefe do setor de Cardiopatia Hipertensiva da Universidade Federal de São Paulo.

Introdução

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) é uma síndrome clínica complexa que afeta aproximadamente 2% da população e apresenta alto grau de morbimortalidade, semelhante ao das neoplasias mais comuns. As principais causas etiológicas da disfunção ventricular são as doenças coronárias, hipertensão arterial, doenças orovalvares, propensões idiopáticas e doença de Chagas¹. O tratamento atual envolve o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona e o uso de betabloqueadores (BBs), de antagonistas mineralocorticoides e dos inibidores da SGLT2².

1 Importância dos betabloqueadores na IC

Nos pacientes com ICFER ocorre a ativação dos eixos neuro-humorais, principalmente do sistema nervoso simpático, que está relacionado ao remodelamento miocárdico, à intensidade da disfunção cardíaca e ao prognóstico ruim. Alguns BBs são capazes de reduzir essa atividade simpática atenuando o remodelamento ventricular, a apoptose e a hipertrofia dos cardiomiócitos, o que melhora a fração de ejeção e a sobrevida desses pacientes³. Os quatro betabloqueadores aprovados no tratamento da ICFER que reduzem a morbimortalidade são carvedilol, metoprolol, nebivolol e bisoprolol⁴.

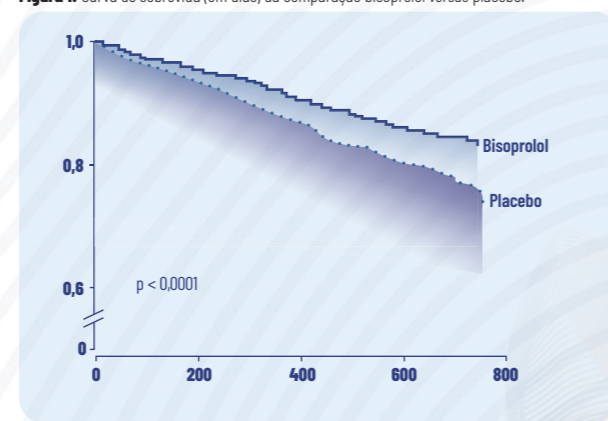
2 Importância da betasseletividade

O bisoprolol é o BB mais cardiosseletivo, pois apresenta 19 vezes mais afinidade para os receptores beta-1 em relação aos receptores beta-2, os quais desencadeiam a broncodilatação quando estimulados. Dessa forma, os BBs com pouca ação de bloqueio nos receptores beta-2 são mais bem tolerados, principalmente nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma ou insuficiência vascular periférica⁵.

3 Redução de morbimortalidade com o bisoprolol

As evidências dos benefícios do bisoprolol na ICFER advêm de três grandes estudos: CIBIS, CIBIS II e CIBIS III. O estudo CIBIS (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study*), de 1994, foi um dos pioneiros a mostrar a segurança e a tolerabilidade do fármaco em pacientes com tipo funcional III-IV (da NYHA) em estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo na ICFER⁶.

Figura 1. Curva de sobrevida (em dias) da comparação bisoprolol versus placebo.



Adaptado de: CIBIS-II Investigators and Committees. Lancet. 1997.

O estudo CIBIS III foi montado para avaliar se existiam diferenças ao iniciar o tratamento com um inibidor do sistema renina-angiotensina-aldosterona ou com o bisoprolol. Na avaliação de 1.010 pacientes idosos e pouco sintomáticos (a maioria com tipo funcional II), não houve diferenças em termos de eficácia e segurança entre as duas estratégias⁸.

4 Titulação das doses

A dose inicial recomendada é 1,25 mg uma vez ao dia e, dependendo da tolerância individual, progressivamente titulada para 2,5 mg (2ª semana), 3,75 mg (3ª semana), 5 mg (4ª a 7ª semanas), 7,5 mg (8ª a 11ª semanas) e 10 mg, uma vez ao dia (após a 12ª semana). Caso o aumento de dose não seja bem tolerado, o tratamento deve ser mantido com a última dose tolerada. Deve-se fazer nesta fase de titulação, que é necessária a todos os BBs, um monitoramento da pressão arterial, da frequência cardíaca e de sintomas que possam refletir um agravamento da insuficiência cardíaca.

5 Tolerabilidade

O bisoprolol é bastante tolerável, e a administração em uma única tomada favorece a adesão. Os efeitos adversos são aqueles comuns aos BBs, e na maioria das vezes são temporários e bem tolerados. Podem ocorrer tonturas, cefaleia, astenia e fadiga. Eventos mais sérios como bradicardia, piora temporária da insuficiência cardíaca e distúrbios da condução atrioventricular são infrequentes. A maioria dos efeitos adversos é pouco significativa e bastante tolerável⁹.

6 Efetividade também na doença renal crônica

Pacientes com doenças renais e ICFER sob procedimento de hemodiálise também se beneficiaram do bisoprolol. Em um estudo acompanhado por 10 anos, o uso de BBs (carvedilol, metoprolol ou bisoprolol) mostrou que todos os fármacos foram similares na melhora da sobrevida dos pacientes, com redução significativa de mortalidade por todas as causas (HR: 0,80 [IC 0,72-0,90])¹⁰.

7 Efetividade em todos os graus de ICFER

Baseados no tipo funcional da NYHA e na fração de ejeção, podemos classificar a severidade da ICFER em baixa, intermediária e de alto risco. Em todos esses graus, o bisoprolol reduziu eventos com significância estatística, independentemente da gravidade¹¹.

8 Indicação em casos de ICFER com fração limitrofe

A maioria dos estudos que comprovaram a efetividade dos BBs contemplou os pacientes com fração de ejeção < 40%. Aqueles com fração de ejeção entre 40% e 49%, que compuseram o grupo chamado de *mid-range* (redução intermediária ou fração limitrofe), também foram beneficiados com a redução da morbimortalidade pelo uso dos BBs. Cleland *et al.*, em uma metanálise de 11 estudos, verificaram que os benefícios foram similares aos observados no grupo com FE < 40%¹².

9 Uso em pacientes com DPOC e asma

A DPOC está presente em 30% dos pacientes com ICFER, e frequentemente é a causa do não atingimento de metas ou da não prescrição de BBs, devido às preocupações com a piora da parte respiratória¹³. A DPOC não é contraindicação ao uso dos BBs, e uma leve deterioração da função pulmonar não deve resultar em interrupção. As doses devem ser menores que as preconizadas habitualmente, e o aumento gradual, mais cuidadoso. Os fármacos com maior cardiosseletividade são os mais tolerados nesse grupo de pacientes. Kubota *et al.* avaliaram o uso do bisoprolol ou carvedilol versus o placebo em pacientes com DPOC e ICFER. Em um seguimento de 33 meses, os dois BBs reduziram significativamente os eventos cardiovasculares, entretanto a taxa de exacerbação da DPOC foi menor com o uso do bisoprolol¹⁴.

10 Impacto na qualidade de vida

A melhora dos sintomas e da qualidade de vida continua sendo o segundo objetivo no tratamento da ICFER. No estudo CIBIS, 21% dos pacientes do grupo bisoprolol melhoraram sua classe NYHA em relação aos 15% do grupo placebo ($p = 0,03$). A porcentagem de pacientes com deterioração em sua classe NYHA foi semelhante entre os grupos bisoprolol e placebo⁶. Baxter *et al.* avaliaram o impacto do bisoprolol em idosos com ICFER e observaram que houve melhora dos sintomas e da capacidade física, além da melhora geral na percepção da saúde, dos sintomas de ansiedade e de depressão⁹.

Considerações finais

O bisoprolol é um bloqueador beta-1 adrenérgico com alta cardiosseletividade, indicado para compor o tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Estudos robustos, randomizados, duplos-cegos e controlados com placebo demonstraram claramente os efeitos benéficos do bisoprolol na redução da mortalidade e da morbidade. Esses efeitos favoráveis estão associados a uma remodelação reversa do ventrículo esquerdo e a uma melhora significativa na fração de ejeção. Trata-se de um fármaco com boa tolerabilidade por apresentar elevado grau de adesão terapêutica.

Referências bibliográficas: 1. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):436-539. 2. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz de Insuficiência Cardíaca - 2021. Arq Bras Cardiol. 2021; 116(6):1174-1212. 3. Fringerio M, Roubina E. Drugs for left ventricular remodeling in heart failure. Am J Cardiol. 2005; 96: 10L-18L. 4. Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Massie BM, Deedwania P, Follmann D, Kovar D, et al. BEST Investigators. A comparative analysis of the results from 4 trials of beta-blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, and COPERNICUS. J Card Fail. 2003; 9(5): 354-63. 5. Wellstein A, Palm D, Belz GG, et al. 1986. Concentration kinetics of propranolol, bisoprolol, and atenolol in humans assessed with chemical detection and a subtype-selective beta-adrenoceptor assay. J Cardiovasc Pharmacol. 8(Suppl 11):S41-5. 6. A randomized trial of betablockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). Circulation. 90:1765-73. 7. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999; 353:9-13. 8. Willenheimer R, Van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. Circulation. 2005; 112:2426-35. 9. Baxter AJ, Spensley A, Hildreth, et al. Beta-blockers in older persons with HF: tolerability and impact on quality of life. Heart. 2002; 88:101-14. 10. Tang C-H, Wang C-C, Chen T-H, Hong C-Y, MD, Sue Y-M, M. Prognostic Benefits of Carvedilol, Bisoprolol, and Metoprolol Controlled Release/Extended Release in Hemodialysis Patients with Heart Failure: A 10-Year Cohort. J Am Heart Assoc. 2016; 5:e002584. 11. Bouzamondo A, Hulot JS, Sanchez P, Lechat P. Beta-blocker benefit according to severity of heart failure. Eur J Heart Fail. 2003; 5:281-9. 12. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al., on behalf of the Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. Eur Heart J. 2018; 39: 28-35. 13. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. Eur J Heart Fail. 2009; 11:130-9. 14. Kubota Y, Asai K, Future E, et al. Impact of beta-blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease. Inter J COPD. 2015; 10: 515-23.

©2021, Grupo SBN. Todos os direitos reservados.

O texto que está nesta publicação expressa a opinião do autor que o escreveu e não reflete necessariamente a opinião do Laboratório Torrent.

Material exclusivo para profissionais de saúde habilitados a prescrever e dispensar medicamentos. SBN370. Acesse o nosso site e conheça nossos escritórios e produtos: <http://www.gruposbn.com.br>