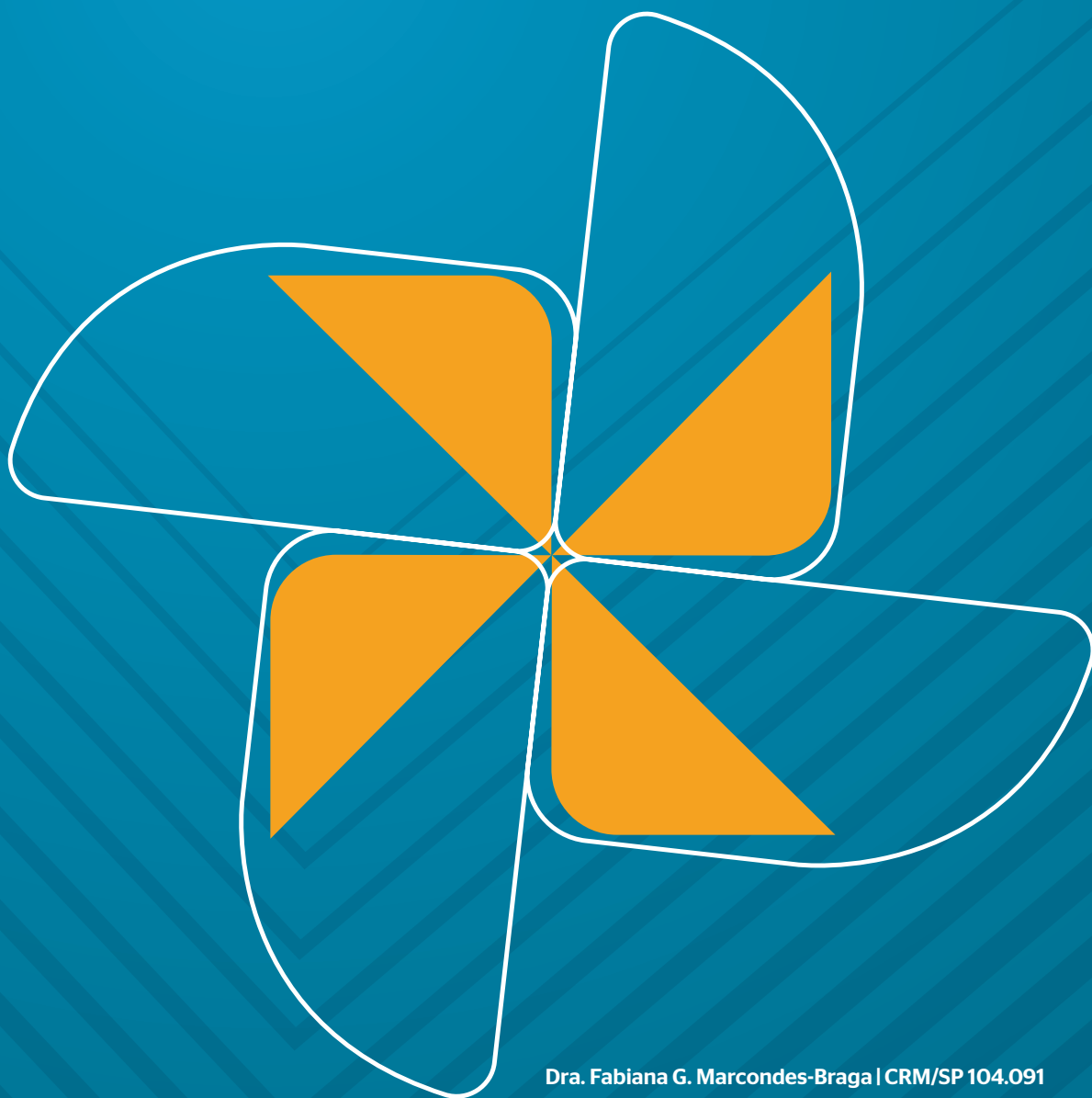


Separata

BETABLOQUEADORES

no tratamento da insuficiência cardíaca crônica



Dra. Fabiana G. Marcondes-Braga | CRM/SP 104.091

Separata

BETABLOQUEADORES

no tratamento da insuficiência cardíaca crônica

Dra. Fabiana G. Marcondes-Braga | CRM/SP 104.091

Médica graduada pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Cardiologista pelo Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP). Médica-assistente e pesquisadora do Núcleo de Transplante Cardíaco do InCor-HC-FMUSP. Professora do Programa de Pós-graduação de Cardiopneumologia do InCor-HC-FMUSP

BETABLOQUEADORES

A fisiopatologia da insuficiência cardíaca envolve, entre outros fatores, estímulo adrenérgico exacerbado, fato confirmado em estudos prévios que avaliaram a atividade adrenérgica em corações humanos insuficientes.¹² O excesso de substâncias adrenérgicas, como noradrenalina, gera redução da expressão de receptores β_1 miocárdicos, sugerindo que a terapia anti-adrenérgica poderia ser efetiva no tratamento da insuficiência cardíaca.³

Inicialmente, betabloqueadores (BBs) eram contraindicados a pacientes com insuficiência cardíaca em razão do efeito agudo inotrópico negativo desses agentes, resultante da interrupção do suporte adrenérgico ao coração insuficiente. No entanto, BBs são capazes de evitar efeitos adversos de um estímulo adrenérgico crônico ao coração insuficiente. Com base nessa premissa, construiu-se o racional para o potencial uso da terapia betabloqueadora no tratamento da insuficiência cardíaca. A posterior demonstração de melhora na função cardíaca e redução de desfechos clínicos consolidou a hipótese de que o uso de BBs seria, de fato, benéfico, justificando sua inclusão entre os medicamentos de uso essencial para tratar insuficiência cardíaca.

Nas últimas décadas, estudos têm demonstrado que BBs são capazes de atuar sobre a estrutura ventricular, aumentando, em longo prazo, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), reduzindo o volume diastólico final de ventrículo esquerdo, com benefícios em relação ao remodelamento miocárdico.⁴⁵ No entanto, é importante ressaltar que, em curto prazo, ocorre deterioração da função cardíaca secundária ao efeito inotrópico negativo associado à interrupção do estímulo adrenérgico que suporta o coração insuficiente. Esse efeito precoce sobre a função cardíaca muitas vezes se reflete em piora dos sintomas logo após o início do tratamento. No entanto, há evidências de que após 30 dias do início da terapêutica a fração de ejeção retorna a valores basais, seguido por incremento a partir de três a quatro meses.⁶ Na prática clínica, o potencial agravamento de sintomas associado a essa deterioração inicial da fração de ejeção pode ser evitado desde que BBs sejam administrados em doses baixas e titulados com cautela. De qualquer forma, pacientes que toleram o uso inicial da terapêutica passam a apresentar melhora progressiva após algumas semanas.⁷⁸

Estudos controlados têm ainda demonstrado que BBs estão associados à melhora dos sintomas, da classe funcional, da qualidade de vida de

“Estudos controlados têm ainda demonstrado que BBs estão associados à melhora dos sintomas, da classe funcional, da qualidade de vida de pacientes com insuficiência cardíaca, assim como da capacidade para exercícios, sendo ainda mais relevante seu papel na redução de desfechos clínicos, como morte por todas as causas, morte cardiovascular, morte súbita ou hospitalização por insuficiência cardíaca”

pacientes com insuficiência cardíaca,⁹¹⁰ assim como da capacidade para exercícios,¹¹² sendo ainda mais relevante seu papel na redução de desfechos clínicos, como morte por todas as causas, morte cardiovascular, morte súbita ou hospitalização por insuficiência cardíaca.¹³¹⁶

Recentemente, uma metanálise que reuniu dados individuais de 11 estudos randomizados avaliou os efeitos dos BBs na insuficiência cardíaca crônica e confirmou benefícios em relação a prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca crônica em ritmo sinusal em diferentes faixas de fração de ejeção. Os dados são mais robustos para pacientes com fração de ejeção menor do que 40%, mas também foram observados benefícios em relação à redução de morte cardiovascular em pacientes com fração de ejeção entre 40% e 49%.¹⁷

No entanto, em razão de diferenças na seletividade dos BBs em relação a suas ações sobre receptores α_1 , β_1 ou β_2 , os efeitos benéficos dos BBs na insuficiência cardíaca não podem ser considerados efeitos de classe. Neste contexto, apenas três BBs estão indicados no tratamento da insuficiência cardíaca,¹⁸¹⁹ por mostrarem-se efetivos em diminuir a mortalidade de pacientes

com insuficiência cardíaca crônica: succinato de metoprolol, bisoprolol e carvedilol.¹⁴¹⁶ A tabela 1 resume as características dos pacientes e os principais resultados dos estudos clínicos que respaldam o uso desses três diferentes BBs no tratamento da insuficiência cardíaca.

“Em razão de diferenças na seletividade dos BBs em relação a suas ações sobre receptores α_1 , β_1 ou β_2 , os efeitos benéficos dos BBs na insuficiência cardíaca não podem ser considerados efeitos de classe”

Tabela 1. Estudos clínicos do uso de BBs na insuficiência cardíaca crônica

ESTUDOS	β -bloqueador	POPULAÇÃO	RESULTADOS - Redução:
CIBIS II Lancet, 1999	Bisoprolol 10 mg/d	2.647 pacientes IC IF III (83%) - IV FE \leq 35% Seguimento médio: 1,3 ano	Mortalidade em 34% Morte súbita em 44%
MERIT HF Lancet, 1999	Succinato de metoprolol 200 mg/d	3.391 pacientes IC IF II-III (56%) FE \leq 40% Seguimento médio: 1 ano	Mortalidade em 34% Morte súbita em 41%
COPERNICUS NEJM, 2001	Carvedilol 25 mg, 2x	2.289 pacientes IC CF IV FE \leq 25% Seguimento médio: 10 meses	Mortalidade em 35% Evento combinado (morte ou hospitalização) em 24%

SUCCINATO DE METOPROLOL

O metoprolol é um antagonista seletivo β_1 lipofílico que demonstrou ser capaz de melhorar a função cardíaca, atuar sobre remodelamento ventricular esquerdo, melhorar a capacidade para exercícios e reduzir sintomas em pacientes com insuficiência cardíaca.^{11,12}

Em relação aos efeitos sobre desfechos duros, o primeiro estudo multicêntrico placebo-controlado desenhado para avaliar o papel de BBs no tratamento da insuficiência cardíaca foi MDC trial (*Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy*), que avaliou tartarato de metoprolol de liberação rápida *versus* placebo. Porém, não houve diferenças estatisticamente significativas em relação a morte ou necessidade de transplante com o uso de tartarato de metoprolol.¹¹

Posteriormente, uma formulação mais eficaz de metoprolol, o succinato de metoprolol, de liberação lenta e com meia-vida mais longa, foi desenvolvida e testada em um grande estudo multicêntrico, randomizado, placebo-controlado, *Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure* (MERIT-HF).¹⁴ Pacientes com insuficiência cardíaca crônica (n = 3.991), predominantemente em classes funcionais II-III (97%), segundo a classificação da New York Heart Association, com fração de ejeção de ventrículo esquerdo $\leq 40\%$ e em uso de terapêutica padrão, foram randomizados para succinato de metoprolol ou placebo. A maioria dos pacientes incluídos no estudo era do sexo masculino (77%), branca (94%), com média de fração de

ejeção de ventrículo esquerdo de 28% e em uso de bloqueadores do sistema-renal-angiotensina-aldosterona (95%) e diuréticos (91%).

O estudo foi interrompido precocemente pelo comitê de segurança em razão da redução de risco estatisticamente significativa de mortalidade em 34% com o uso de succinato de metoprolol (p < 0,001), conferindo um número necessário para tratar de 26 pacientes. Além de benefícios em relação à mortalidade geral, succinato de metoprolol também demonstrou redução de morte súbita em 41% (p = 0,0002) e morte por progressão da doença em 49% (p = 0,0023).

Análise subsequente sobre os mecanismos de morte no MERIT-HF revelou que morte súbita foi mais frequente entre pacientes com doença mais leve (NYHA II [64%] *versus* NYHA IV [33%]) e a proporção de pacientes que faleceram por progressão da doença aumentou de acordo com maior gravidade da doença (NYHA II [12%] *versus* NYHA IV [56%]). Vale destacar que aproximadamente 60% de todos os óbitos ocorreram por morte súbita, o que provavelmente se deve à alta proporção de pacientes com IC leve a moderada no estudo (NYHA II/III [96%]), confirmando dados prévios que sugerem diferentes mecanismos de morte em pacientes com insuficiência cardíaca de acordo com a classe funcional.^{21,22} A figura 1 ilustra a curva de mortalidade cumulativa de pacientes do estudo MERIT-HF, assim como a taxa de mortalidade dos pacientes de acordo com a classe funcional. Succinato de metoprolol reduziu o risco tanto de morte súbita quanto de morte por piora da doença, independentemente da classe funcional no momento de inclusão no estudo.

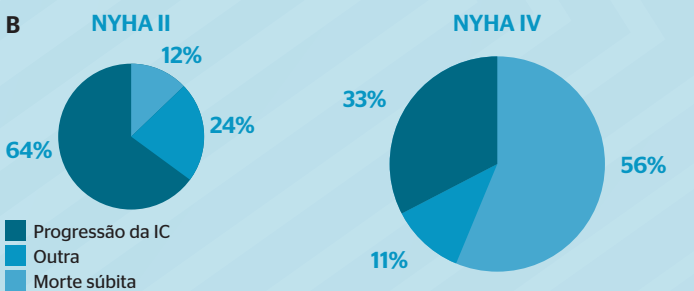
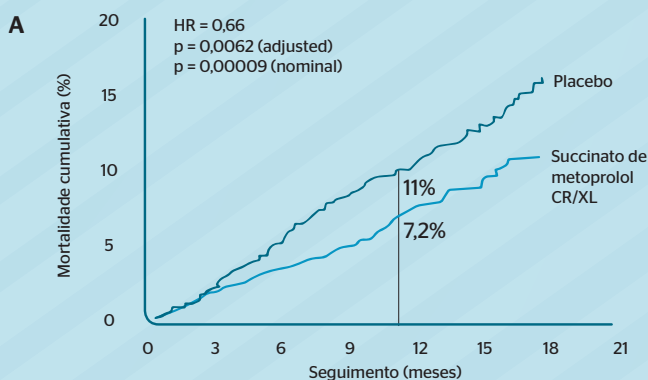


Figura 1. PAINEL A: curva de mortalidade cumulativa de pacientes com IC crônica tratados com succinato de metoprolol *versus* placebo. **PAINEL B:** mecanismo de morte de acordo com a classe funcional. Nota-se predominância de morte súbita em pacientes em NYHA II e morte por progressão de doença em NYHA IV. Succinato de metoprolol reduziu morte súbita e morte por piora da insuficiência cardíaca no estudo MERIT-HF.¹⁴

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências das últimas décadas apontam para benefícios evidentes do uso de BBs no tratamento da insuficiência cardíaca crônica, cujo racional está no bloqueio do estímulo adrenérgico exacerbado, ao qual o miocárdio insuficiente está exposto. Diante das diferenças em relação à seletividade de ação sobre os receptores adrenérgicos, não se pode afirmar efeito de classe e apenas três diferentes BBs estão indicados no tratamento da insuficiência cardíaca. Entre estes, succinato de metoprolol é um BB β_1 seletivo que demonstrou redução de mortalidade geral, morte súbita, morte por progressão da doença, além de apresentar efeitos favoráveis em relação ao remodelamento ventricular, capacidade para exercícios e melhora de sintomas e qualidade de vida.

Referências bibliográficas: 1. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Ciliberti W, Sageman S, Lurie K, et al. Decreased catecholamine sensitivity and β -adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med.* 1982; Jul 22;307(4):205-11. 2. Swedberg K, Viqueirat C, Rouleau JL, Roizen M, Atherton B, Farmley

WW, et al. Comparison of myocardial catecholamine balance in chronic congestive heart failure and in angina pectoris without failure. *Am J Cardiol.* 1984; Oct 5;7(7):783-6. 3. Bristow MR. Changes in myocardial and vascular receptors in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Oct;22(4 suppl. A):61A-71A. 4. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, MacMahon S, Sharpe N. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Apr;29(5):1060-6. 5. Colucci WS, Kolas TJ, Adams KF, Armstrong WF, Ghali JK, Gottlieb SS, et al. Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: the REVERSAL of ventricular remodeling with Toprol-XL (REVERT) trial. *Circulation.* 2007 Jul 31;116(14):49-56. 6. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Riser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Apr;25(5):1154-61. 7. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Guibini R, Manca C, Cas LD. Marked improvement in left ventricular ejection fraction during long-term β -blockade in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic significance. *Am Heart J.* 2003 Feb;145(2):292-9. 8. Menz RJ, Felker M. Contemporary medical therapy for heart failure patients with reduced ejection fraction. Goals of therapy in heart failure and reduced ejection fraction. In: Felker MG, Mann DL. Heart failure: a companion to Braunwald's heart disease. 4 ed. Elsevier, 2019. 9. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, Liang CS, Goldschier DA, Freeman I, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure: the PRECISE Trial. *Circulation.* 1996 Dec 19;94(11):2793-9. 10. Lechat P, Escolano S, Golmard JL, Laridoux H, Witczitz S, Henneman JA, et al. Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). *Circulation.* 1997 Oct 7;96(7):2197-205. 11. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet.* 1993 Dec 11;342(8885):1441-6. 12. Waagstein F, Stromblad O, Andersson B, Bohm M, Darius M, Delius W, et al. Increased exercise ejection fraction and reversed remodeling after long-term treatment with metoprolol in congestive heart failure: a randomized, stratified, double-blind, placebo-controlled trial in mild to moderate heart failure due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2003 Oct;5(5):679-91. 13. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation.* 1996 Dec 19;94(11):2807-16. 14. MHS Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353:2001-7. 15. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet.* 1999 Jan 23;353(9146):913. 16. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001 May 31;344(22):1651-8. 17. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, et al. 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 Jan 13;39(1):26-35. 18. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016 Aug;18(3):891-975. 19. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca, Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda [published correction appears in Arq Bras Cardiol. 2019 Jan;120(1):16]. *Arq Bras Cardiol.* 2018 Sep;111(3):436-539. 20. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet.* 1993 Dec 11;342(8885):1441-6. 21. Ayub-Ferreira SM, Mangini S, Issa VS, Cruz FD, Bacal F, Guimarães GV, et al. Mode of death in Chagas heart disease: comparison with other etiologies. A subanalysis of the REMADHE prospective trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013 Apr 25;7(4):e2176. 22. Rankin AC, Cobbe SM. Arrhythmias and sudden death in heart failure: can we prevent them? In: McMurray JJV, Cleland JGF, eds. Heart failure in clinical practice. London: Martin Dunitz Ltd; 1996:189-205.

Adaptado de: MHS Group, 1999.

“Succinato de metoprolol é um BB β_1 seletivo que demonstrou redução de mortalidade geral, morte súbita, morte por progressão da doença, além de apresentar efeitos favoráveis em relação ao remodelamento ventricular, capacidade para exercícios e melhora de sintomas e qualidade de vida”

As opiniões emitidas nesta publicação são de inteira responsabilidade da autora e não refletem, necessariamente, a opinião da Conectfarma® Publicações Científicas Ltda. nem do Laboratório Mantecorp.

© 2020 Conectfarma® Publicações Científicas Ltda. | Rua Princesa Isabel, 94, Cj. 14, Brooklin Paulista | 04601-000 | São Paulo/SP | Fone: 11 3552-2500 | www.conectfarma.net
Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial sem a autorização por escrito dos editores. BP 9803/20.

EMPROL XR

succinato de metoprolol

Proteção cardíaca em prol da vida em movimento

Tecnologia BFBP¹

LIBERAÇÃO
CONTROLADA

PROTEÇÃO
24 h²

Equivalente ao referênci³



Indicações²

- Hipertensão
- Insuficiência cardíaca
- Angina do peito
- Pós-infarto do miocárdio
- Arritmia cardíaca
- Profilaxia da enxaqueca

POSOLOGIA²:
1 VEZ AO DIA

*Best formulation best product

Contraindicação: hipersensibilidade aos componentes da fórmula ou a outros betabloqueadores.

Interação Medicamentosa: a concentração plasmática de metoprolol é diminuída pela rifampicina e pode ser elevada pelo álcool e hidralazina.

Emprol XR – succinato de metoprolol 25 mg, 50 mg e 100 mg. Comprimido revestido de liberação prolongada. MS 1.5537.0042. VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL. USO ADULTO. INDICAÇÕES: hipertensão arterial, angina do peito, adjuvante na terapia da insuficiência cardíaca crônica sintomática, leve a grave, alterações do ritmo cardíaco, incluindo especialmente taquicardia supra-ventricular, tratamento de manutenção após infarto do miocárdio, alterações cardíacas funcionais com palpitações e profilaxia da enxaqueca. CONTRAINDICAÇÕES: hipersensibilidade aos componentes da fórmula ou a outros betabloqueadores. Bloqueio atrioventricular de grau II ou de grau III, pacientes com insuficiência cardíaca não compensada instável e pacientes com terapia inotrópica contínua ou intermitente, bradicardia sinusal clinicamente relevante, síndrome do nó sinoatrial, choque cardiogênico e arteriopatía periférica grave. O metoprolol não deve ser administrado a pacientes com suspeita de infarto agudo do miocárdio. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: não se deve realizar administração intravenosa de antagonistas de cálcio do tipo verapamil em pacientes tratados com betabloqueadores. Pacientes com doenças broncopásticas, em geral, não devem receber betabloqueadores. Deve ser usado com cautela em pacientes diabéticos, hipertensos e com angina, com cirrose hepática. O uso de betabloqueadores por um período de tempo prolongado pode, em alguns casos, levar à insuficiência cardíaca. Se houver a necessidade de descontinuar o tratamento com Emprol XR, recomenda-se que seja feito de forma gradual, em um período mínimo de 2 semanas, em que a dose é reduzida pela metade, a cada redução, até a etapa final em que a dose de 25 mg é reduzida à metade. Categoria de risco da gravidez - C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Não deve ser usado durante a gravidez ou lactação ao menos que o seu uso seja considerado essencial. Este medicamento pode causar doping. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: fármacos que atuam como substâncias indutores enzimáticos e inibidores enzimáticos podem exercer influência sobre os níveis plasmáticos de metoprolol. A concentração plasmática de metoprolol é diminuída pela rifampicina e pode ser elevada pelo álcool e hidralazina. Recomenda-se cuidado especial a pacientes recebendo tratamento concomitante com agentes bloqueadores ganglionares simpáticos, outros betabloqueadores ou inibidores da MAO. Em pacientes recebendo terapia com betabloqueador, os anestésicos inalatórios aumentam o efeito cardiodepressor. REAÇÕES ADVERSAS: Emprol XR é bem tolerado e as reações adversas têm sido geralmente leves e reversíveis. Muito comuns (1/10): fadiga e astenia. Reações comuns (1/100 e <1/10): bradicardia, alterações posturais, mãos e pés frios, fenômeno de Raynaud e palpitações, vertigem e cefaleia, náuseas, dor abdominal, diarreia e constipação, dispnéia de esforço. POSOLOGIA: dose única diária por via oral, com líquido, podendo ser ingerido com as refeições ou com o estômago vazio. Hipertensão leve a moderada: 50 mg, uma vez ao dia. Angina de peito e arritmias cardíacas: 100 a 200 mg uma vez ao dia. Alterações cardíacas funcionais com palpitações: 100 mg, uma vez ao dia. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA. Referências bibliográficas: 1. Data on file. 2. Bula do produto Emprol XR. 3-Registro Anvisa. Cód.: 2133832 Agosto/2019.