

O METOPROLOL CR/XL DIMINUI A MORTALIDADE DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA⁵

Coleção Entrevistas com Especialistas
Dr. Antonio Carlos Pereira-Barretto



A presente edição da Entrevistas com Especialistas (EE), inclui a entrevista exclusiva com a Dr. Antonio Carlos Pereira-Barretto, selecionado pelo Laboratório Medley. O departamento Editorial da SIIIC realizou a supervisão científica, adequação, aplicação literária e desenhos desta versão impressa que produz com fidelidade os conceitos transmitidos pela Dr. Antonio Carlos Pereira-Barretto. A entrevista está em SIIIC Data Base em agosto de 2016. Coleção Entrevistas com Especialistas (EE), Registro Nacional de Propriedade Intelectual. Feito pelo depósito que estabelece a Lei Nº 11.723.

SUCCINATO DE METOPROLOL: BENEFÍCIOS E CARACTERÍSTICAS

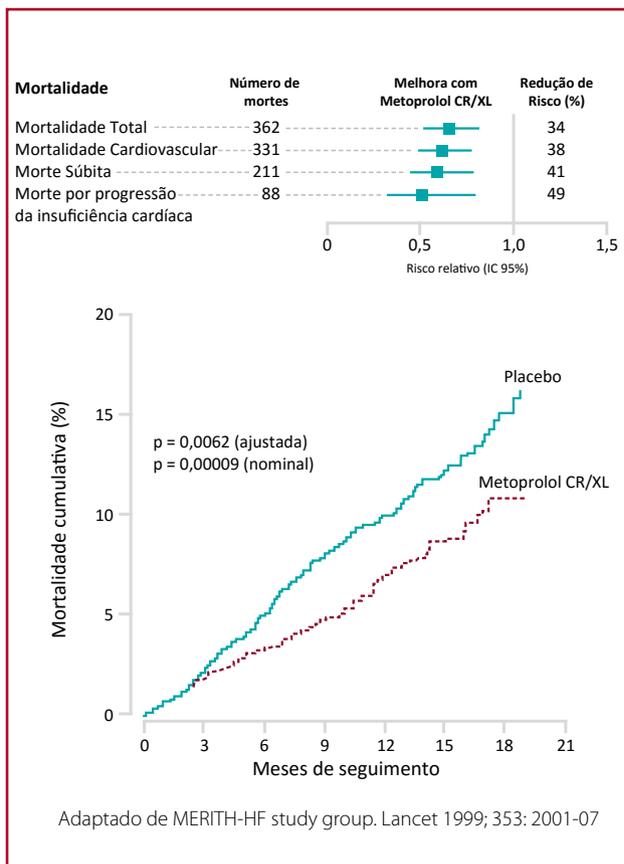


Dr. Antonio Carlos Pereira-Barretto
CRM SP 14921

Professor associado da FMUSP
Diretor do Serviço de Prevenção e Reabilitação do InCor- HC FMUSP

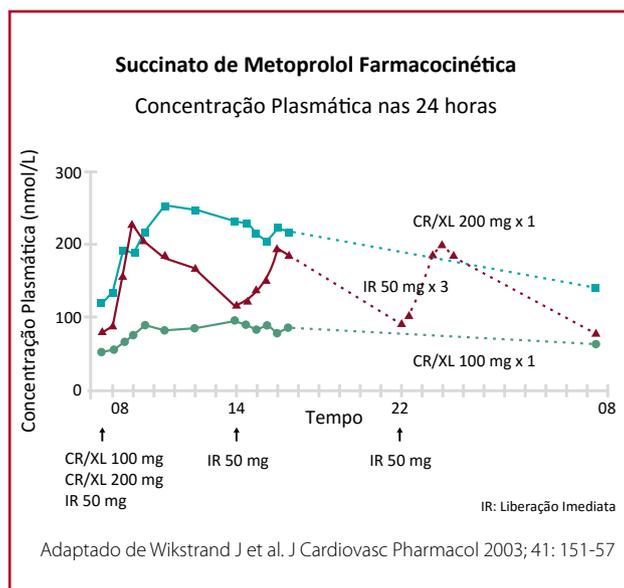
1. O succinato de metoprolol CR/XL é uma medicação consolidada no tratamento da insuficiência cardíaca? Quais os benefícios de seu uso?

Sim, é uma medicação consolidada. O estudo MERIT-HF¹, publicado em 1999, documentou que o succinato de metoprolol CR/XL foi capaz de modificar a história natural da insuficiência cardíaca (IC), reduzindo significativamente a mortalidade e as hospitalizações, eventos frequentes nos pacientes com IC não tratada. Houve redução de 34% na mortalidade por todas as causas, de 49% na mortalidade por progressão da IC e de 41% nos casos de morte súbita. Na população de pacientes em classes funcionais II a IV (NYHA), a morte súbita foi a causa mais frequente de óbito no grupo controle, e o tratamento com succinato de metoprolol CR/XL reduziu significativamente esse tipo de evento. O tratamento com o betabloqueador diminuiu também de maneira significativa as hospitalizações durante o seguimento de pacientes com IC grave.



2. O metoprolol também tem a apresentação em tartarato. Existem vantagens da apresentação do succinato em relação à do tartarato de metoprolol?

O metoprolol tem duas formas de apresentação: o tartarato e o succinato. O efeito do tartarato de metoprolol tem menor duração, e o fármaco pode ser administrado de duas a três vezes por dia para que se obtenha a ação terapêutica desejada ou utilizado em dose única diária para as seguintes indicações: alterações cardíacas funcionais com palpitações e hipertensão. O succinato de metoprolol na formulação CR/XL tem liberação mais lenta e seus efeitos terapêuticos são mantidos por 24 horas, o que torna possível a administração uma vez ao dia. Esse efeito prolongado favorece o aumento da aderência ao tratamento. Além de ser marcado pela desvantagem posológica, o tartarato de metoprolol empregado no estudo COMET² em pacientes com IC não promoveu os mesmos resultados que foram obtidos com o succinato de metoprolol CR/XL nos estudos MDC³ e MERIT-HF¹.



3. Nos estudos que consolidaram o uso do metoprolol na redução da mortalidade em quadro de insuficiência cardíaca, a dose inicial utilizada foi de 12,5 a 25 mg/dia, dobrada a cada duas semanas até a dose-alvo de 200 mg/dia. Atualmente, a titulação da dosagem deve continuar sendo feita dessa forma?

A dose tem se mostrado importante para a obtenção dos resultados desejados. Os benefícios observados com o tratamento foram documentados em grande ensaio clínico, que tinha como dose-alvo 200 mg do medicamento, uma vez ao dia. A dose média atingida foi de 159 mg/dia, com 64% dos pacientes recebendo 200 mg/dia. Quando analisamos a dose, não temos comprovação de que doses mais baixas sejam eficazes. As doses baixas são importantes para iniciar o tratamento, pois, sendo os betabloqueadores inotrópicos negativos, se prescritos em dose elevada no início do tratamento, poderão promover piora do quadro clínico de IC. Iniciando-se com doses baixas, como proposto no estudo MERIT-HF¹ (12,5 a 25 mg/dia), e aumentando-se a administração a cada sete ou dez dias, como sugerido nas diretrizes para o tratamento da IC, verifica-se que os betabloqueadores são bem tolerados e modificam a evolução dos pacientes como o estudo bem documentou. Como observado, diferente do que alguns médicos pensam ao prescrever um betabloqueador a maioria expressiva dos pacientes tolerou bem a titulação do medicamento, com 64% tolerando a dose de 200 mg/dia. A dose média indica que a maioria dos pacientes recebeu dose superior a 100 mg/dia. Não temos comprovação de que doses baixas sejam eficazes. Devemos sempre procurar atingir a dose-alvo para obtermos os benefícios que o estudo documentou.

4. Existem estratégias que possam ser utilizadas para a introdução do metoprolol em pacientes sob uso de diurético e inibidor da ECA ou BRA e que apresentam tontura, para aliviar esse sintoma?

Os pacientes que recebem diuréticos e inibidores da ECA ou BRA podem apresentar pressão arterial mais baixa; alguns até manifestam tontura, um indicativo de que a pressão está baixa para eles. Nessa situação, introduzir ou aumentar a dose do betabloqueador, medicamento que também pode reduzir a pressão arterial, é difícil e pode inclusive acentuar as manifestações dos pacientes. Diante desse quadro, a primeira medida a ser tomada é verificar se o paciente ainda necessita dos diuréticos e então diminuir sua dose, o que poderá promover a elevação da pressão arterial e o desaparecimento da tontura. Com o controle do quadro, pode-se prescrever o metoprolol. Outra medida, considerando que o betabloqueador proporciona resultados mais expressivos que os inibidores da ECA ou BRAs, em especial a reversão do remodelamento cardíaco, é reduzir inicialmente a dose destes últimos medicamentos. Com essa redução, será possível inserir o metoprolol. O que se espera com estratégias como essas é que o paciente apresente melhora da função e posterior elevação da pressão, isso permitirá aumentar a dose dos inibidores da ECA e BRAs novamente.

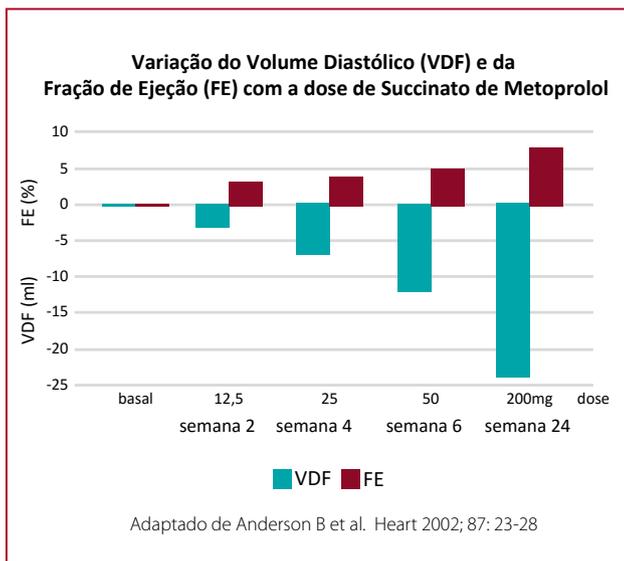
5. Em pacientes já em uso de digital e com frequência cardíaca baixa, vale a pena tentar a retirada do digital para o uso do metoprolol na maior dose possível?

Nos pacientes com IC mais acentuada, é mais frequente a prescrição do digital e, com ele, poderá ocorrer a redução da frequência cardíaca, o que sem dúvida pode dificultar a adoção do metoprolol. Estando o paciente melhor controlado e com frequência cardíaca perto de 60 batimentos por minuto, a suspensão do digital tornará mais fácil a prescrição do betabloqueador.

Respondendo à pergunta: sim, a conduta de suspender o digital, nos casos que estão estáveis, facilita a prescrição do betabloqueador. Esta troca é importante, pois os betabloqueadores promovem a redução da mortalidade, e o digital não. A troca significará a prescrição de um medicamento mais eficaz que o digital e capaz de impulsionar a evolução dos pacientes. Isso é válido tanto para os pacientes em ritmo sinusal como para os que apresentam fibrilação atrial.

6. Quais os mecanismos pelos quais o metoprolol diminui a mortalidade dos pacientes com insuficiência cardíaca?

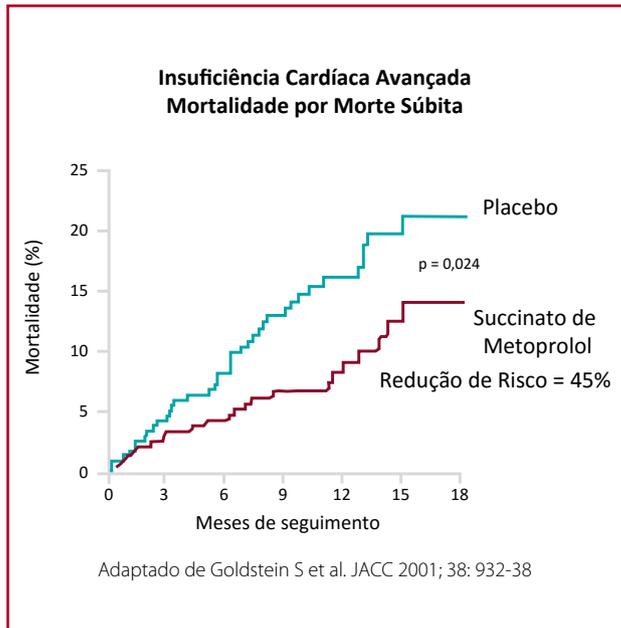
O metoprolol comprovadamente reduz a mortalidade dos pacientes com IC, como muito bem se demonstrou no estudo MERIT-HF¹, que documentou uma redução de mortalidade geral em 34%. Além de reduzir a mortalidade de maneira geral, o metoprolol diminuiu as mortes súbitas em 41% e as por progressão da doença em 49%. A morte súbita foi a causa mais frequente de óbito nessa população, e essa redução decorre do efeito antiarrítmico que o metoprolol promove. Estudos experimentais documentaram que os betabloqueadores lipofílicos preveniam a fibrilação ventricular, arritmia comum aos cardiopatas, em especial àqueles com disfunção ventricular e IC, arritmia esta responsável pela maioria das mortes súbitas. Ao lado da redução das mortes súbitas, o metoprolol proporciona a redução das mortes por progressão da doença por reverter o remodelamento cardíaco e melhorar a função cardíaca. Essa melhora é mais acentuada do que a observada com inibidores da ECA ou BRAs e mesmo com a espironolactona. Esse conjunto de ações, efeito antiarrítmico e de melhora da função cardíaca, faz com que os betabloqueadores sejam o principal medicamento para o tratamento da IC. Como dizem os especialistas em IC, o betabloqueador é a pedra angular do tratamento da IC.



7. A redução da mortalidade com o metoprolol na insuficiência cardíaca é observada precocemente ou apenas após muitos meses ou anos de uso?

Observando-se as curvas de sobrevivência no estudo MERIT-HF¹, é possível constatar que a dos pacientes que receberam placebo e a dos que receberam metoprolol CR/XL divergem desde

o início do tratamento, o que indica que o metoprolol passará a promover a redução da mortalidade tão logo seja prescrito. A divergência precoce das curvas é mais marcada para o quesito morte súbita, achado esperado uma vez que o efeito antiarrítmico é imediato e o de reversão da dilatação cardíaca torna-se mais evidente com três ou seis meses de tratamento.



8. O estudo MERIT-HF¹ documentou a redução da mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca em classes funcionais II a IV. Há também benefícios em utilizar o succinato de metoprolol em pacientes em classe funcional I?

O estudo MERIT-HF¹ demonstrou de maneira irrefutável que o metoprolol CR/XL reduz a mortalidade em pacientes com IC

sintomática. Não há estudos grandes com pacientes assintomáticos. O estudo CAPRICORN⁴ mostrou que a prescrição de betabloqueador propiciou a redução da mortalidade de pacientes com disfunção ventricular assintomática pós-infarto do miocárdio. O resultado desse estudo ampliou a prescrição para os pacientes com disfunção ventricular pós-infarto. Não temos ensaios clínicos para pacientes com outras etiologias, mas, perante os efeitos antiarrítmicos e de melhora da função ventricular, os especialistas ampliaram a prescrição para todos os pacientes com disfunção ventricular com fração de ejeção inferior a 40%. Dessa forma, todos os pacientes assintomáticos e sintomáticos com fração de ejeção inferior a 40% devem receber a prescrição de um betabloqueador.

9. A apresentação do metoprolol de liberação prolongada pode trazer benefícios adicionais quanto à redução da mortalidade por permitir o uso em dose única diária?

Sim, pois aumenta a aderência ao tratamento. Não podemos esquecer que o paciente com IC sempre toma vários medicamentos ao dia e que os mais idosos têm comorbidades que requerem um número de fármacos ainda maior. A prescrição uma vez por dia melhora a aderência e evita que os pacientes se esqueçam de tomar a medicação.

10. Também há benefício do uso de metoprolol em pacientes vitimados pelo infarto agudo do miocárdio mas que não apresentam insuficiência cardíaca?

Os betabloqueadores estão indicados para todas as etiologias de IC cujo portador apresente fração de ejeção inferior a 40%. No pós-infarto, ao lado dos benefícios já discutidos anteriormente, devemos ressaltar o efeito anti-ischêmico que o metoprolol oferece, reduzindo o risco de o paciente ter angina e outro infarto do miocárdio. **EF**

O METOPROLOL CR/XL DIMINUI A MORTALIDADE DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA⁵

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:

The mortality effects of metoprolol CR/XL in patients with heart failure: results of the MERIT-HF trial

Autores: Goldstein S, Hjalmarson A

Instituição: Henry Ford Heart Vascular Institute, Detroit, EUA; Institute of Heart and Lung Diseases, Goteborg, Suécia

Fonte: *Clin Cardiol* 1999;22(Suppl. V):V30-V35.

INTRODUÇÃO

Há uma “quase” epidemia de insuficiência cardíaca (IC), resultado do envelhecimento da população. Estima-se que aproximadamente 500.000 internações hospitalares ocorram anualmente nos EUA, sendo a IC a principal causa⁵.

Na IC, ocorre a ativação do sistema nervoso simpático (SNS) e, subsequentemente, o aumento de noradrenalina, que está diretamente relacionado com a mortalidade desses pacientes⁶. Assim, a inibição do SNS pode diminuir ou reverter a progressão da IC⁵.

O metoprolol CR/XL é um betabloqueador lipofílico sem atividade simpatomimética intrínseca. O primeiro estudo prospectivo com metoprolol na IC foi o *Metoprolol and Dilated Cardiomyopathy* (MDC), que mostrou redução de 34% no desfecho combinado de morte e transplante cardíaco⁷.

MÉTODOS

O estudo MERIT-HF (*Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure*) incluiu 3.991 pacientes em 313 centros localizados na Europa e nos EUA. Esse estudo foi randomizado, duplo-cego e controlado com placebo; os pacientes participantes tinham idade entre 40 e 80 anos e classes funcionais (NYHA) de II a IV¹.

Antes da randomização, os pacientes tinham de estar estáveis e recebendo tratamento otimizado para IC, incluindo inibidor da ECA ou outros vasodilatadores, diuréticos e/ou digital. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo deveria ser $\leq 40\%$ e os pacientes com fração de ejeção entre 36% e 40% deveriam apresentar limitação ao teste de caminhada de seis minutos¹.

Foram excluídos pacientes com infarto do miocárdio nos 28 dias anteriores, angioplastia nos quatro meses antecedentes ao estudo, contra-indicação ao uso de betabloqueador, histórico de abuso de álcool e programação de transplante cardíaco¹.

Os pacientes foram randomizados para receber placebo ou metoprolol CR/XL com doses iniciais de 12,5 ou 25 mg, uma vez ao dia. Foi recomendado iniciar o metoprolol com 12,5 mg, 1x/dia, em pacientes em classe funcional III/IV. A dose era dobrada a cada duas semanas até atingir o limite final de 200 mg/dia¹.

O desfecho primário foi a mortalidade por todas as causas e a combinação de mortalidade e internação hospitalar por todas as causas. A tolerabilidade foi avaliada pela suspensão permanente do tratamento com a medicação do estudo. O estudo foi interrompido precocemente, com aproximadamente dezoito meses após a randomização inicial, devido aos benefícios do metoprolol CR/XL¹.

RESULTADOS

As características demográficas foram semelhantes nos grupos metoprolol CR/XL e placebo (Tabela 1). Foram incluídos 1.990 pacientes no grupo metoprolol CR/XL e 2.001 pacientes no grupo placebo¹.

Ocorreram 145 óbitos no grupo metoprolol CR/XL e 217 no grupo placebo. A taxa de mortalidade anual foi de 7,2% no grupo metoprolol CR/XL e de 11,0% no grupo placebo ($p = 0,006$), representando uma redução de 34% da mortalidade (Figura 1)¹.

Tabela 1 (Adaptada): Características dos pacientes

	Metoprolol CR/XL (n = 1.990)	Placebo (n = 2.001)
Sexo masculino (%)	77	78
Etiologia isquêmica (%)	65	66
NYHA (%)		
II	41	41
III	56	55
IV	3	4
Hipertensão arterial (%)	44	44
Diabetes (%)	25	24
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo	0,28 ± 0,07	0,28 ± 0,07
Uso diurético (%)	91	90
Uso de inibidor de ECA ou BRA (%)	95	96
Uso de digital (%)	63	64

BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; ECA: enzima conversora de angiotensina

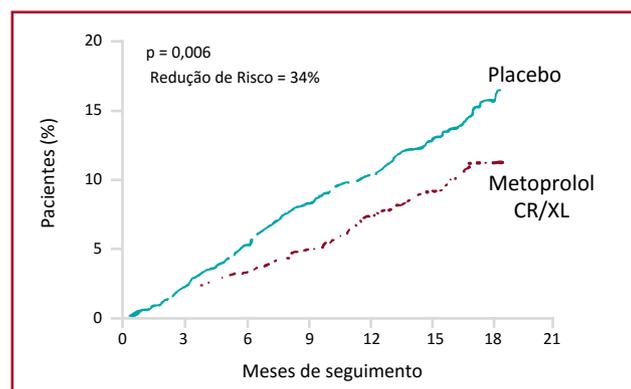


Figura 1: Curva Kaplan-Meier de mortalidade por todas as causas (Adaptada de Goldstein et al)⁵

A mortalidade, conforme a classe funcional, foi de 7,1%, 13,2% e 24,9% para as classes II, III e IV no grupo placebo e de 5,3%, 8,1% e 16,7%, respectivamente, no grupo metoprolol CR/XL, representando uma redução de 25% para a classe II, 39% para a classe III e 30% para a classe IV. A Figura 2 mostra a redução da mortalidade por morte súbita, causa cardiovascular e insuficiência cardíaca¹.

No fechamento do estudo, a dose média de metoprolol CR/XL utilizada foi de 159 mg, sendo que 64% dos pacientes atingiram a dose-alvo de 200 mg/dia. A suspensão permanente do tratamento ocorreu em 13,9% dos pacientes tratados com metoprolol CR/XL e 51,3% do grupo placebo (risco relativo: 0,90; intervalo de confiança 95%: 0,77-1,06)¹.

DISCUSSÃO

Os resultados indicam que o metoprolol CR/XL diminuiu significativamente a mortalidade em pacientes com IC e classes funcionais NYHA entre II a IV. O fator morte súbita representou aproximadamente dois terços dos óbitos, possivelmente em razão de a maioria dos pacientes estar em classes funcionais II e III. O metoprolol CR/XL reduziu em 41% o número de óbitos por morte súbita. Estudos prévios já haviam demonstrado que os betabloqueadores diminuem a ocorrência de fibrilação ventricular⁸ e morte súbita^{9,10}.

O metoprolol CR/XL também reduziu em 49% a mortalidade por progressão da doença. Estudos prévios demonstraram que os betabloqueadores melhoram a função cardíaca e previnem o remodelamento cardíaco e a apoptose de miócitos¹¹⁻¹³.

O succinato de metoprolol CR/XL apresenta excelente tolerabilidade. A apresentação de liberação controlada de microgrânulos fornece concentração terapêutica estável em 24 horas⁵.

CONCLUSÃO

O metoprolol CR/XL promove uma redução importante da mortalidade de pacientes com IC isquêmica e não isquêmica.

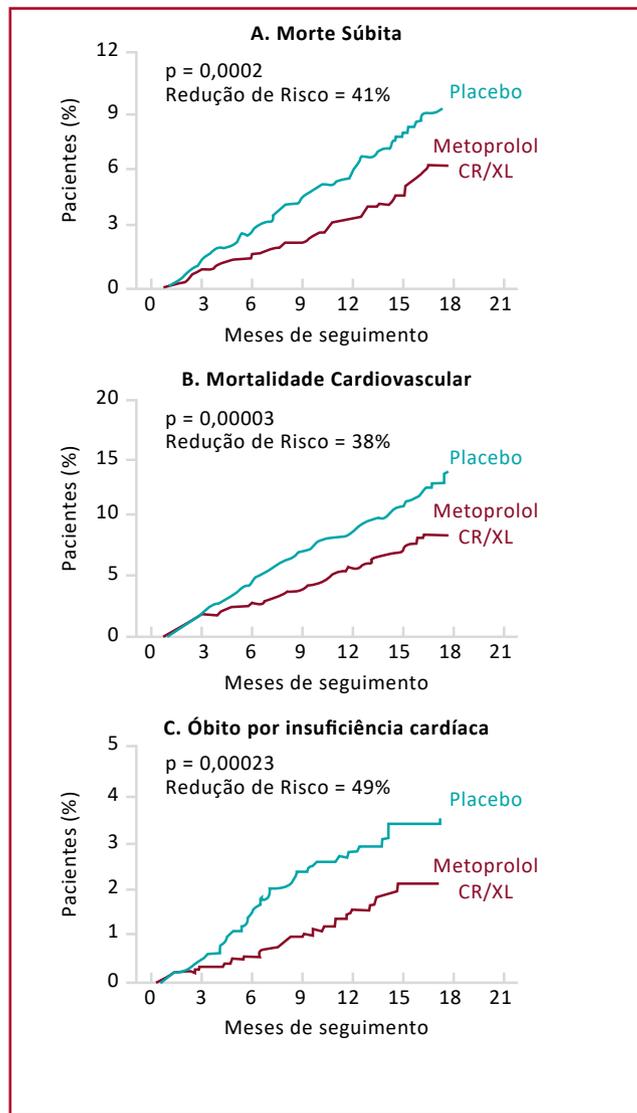


Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier para a mortalidade por (A) morte súbita, (B) causa cardiovascular e (C) insuficiência cardíaca. (Adaptada de Goldstein et al)⁵

Referências Bibliográficas:

- MERIT-HF study 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: 2001-07.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JFG et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
- Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet*. 1993; 342:1441-6.
- The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
- Goldstein S, Hjalmarson A. The mortality effects of metoprolol CR/XL in patients with heart failure: results of the MERIT-HF trial. *Clin Cardiol* 1999;22(Suppl.V):V30-V35.
- Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1994;311:819-823;
- The Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group: 3-year follow-up of patients randomized in the Metoprolol Dilated Cardiomyopathy Trial. *Lancet* 1998;351:1180-1181.
- Anderson JL, Roder HE, Green LD. Comparative effects of beta-adrenergic blocking drugs on experimental ventricular fibrillation threshold. *Am J Cardiol* 1983;51:1196-1202.
- Kennedy HL, Brooks MM, Barker AH, et al. for the CAST investigators. Beta-blocker therapy in the cardiac arrhythmia suppression trial. *Am J Cardiol* 1994;74:674-680.
- Chadda K, Goldstein S, Byington R, Curb JD. Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1986;73:503-510.
- Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, Hattler B, White M, Mealy P, Larrabee P, Bristow MR. Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation*. 1996;94(11):2817-25
- Sabbah HN, Shimoyama H, Kono T, Gupta RC, Sharov VG, Scicli G, Levine TB, Goldstein S. Effects of long-term monotherapy with enalapril, metoprolol, and digoxin on the progression of left ventricular dysfunction and dilation in dogs with reduced ejection fraction. *Circulation*. 1994;89(6):2852-9.
- Sabbah HN, Sharov VG, Goussev A, et al. Chronic therapy with metoprolol attenuates cardiomyocyte apoptosis in dogs with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Nov 1;36(5):1698-705.