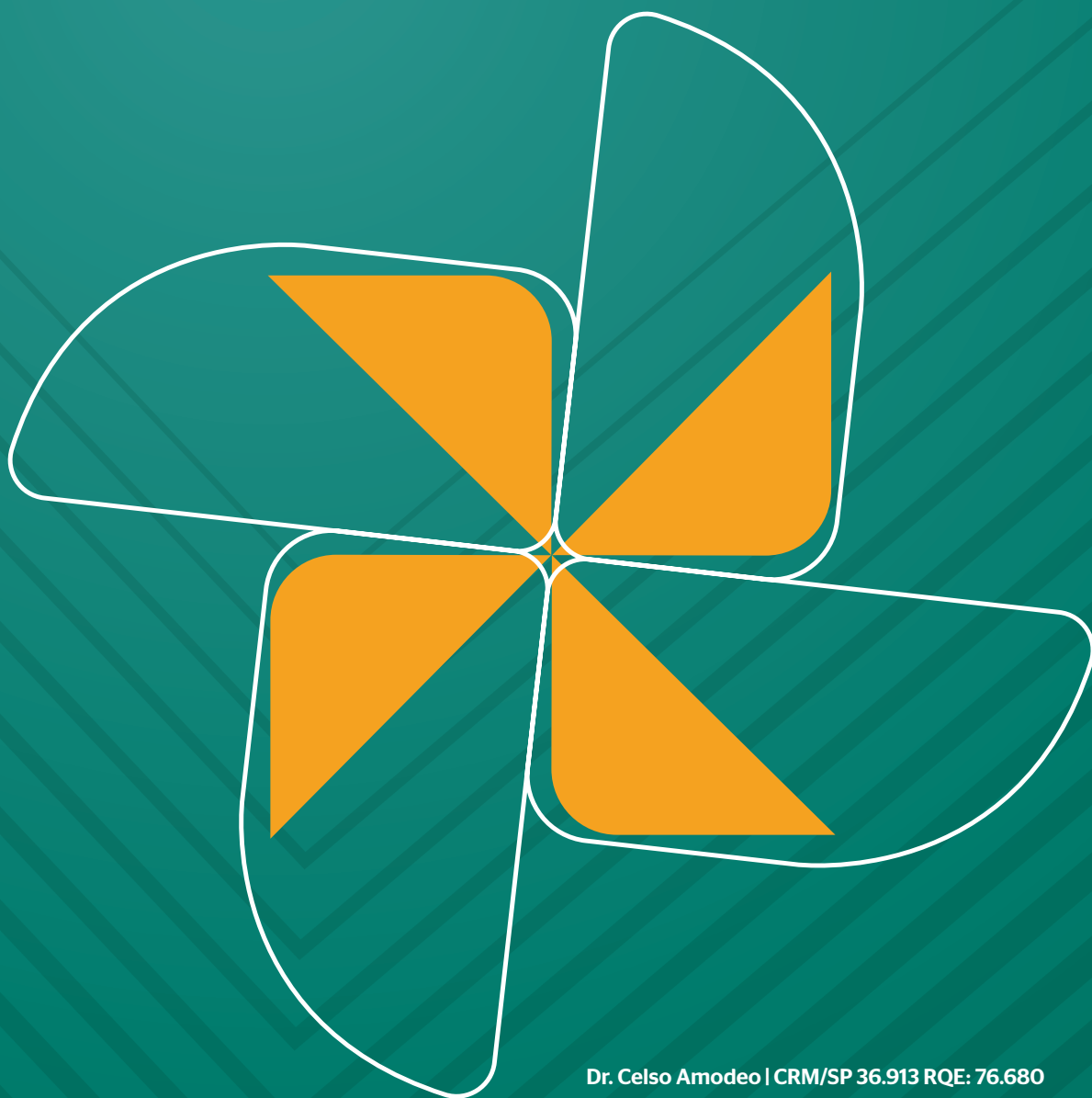


Separata

BETABLOQUEADORES

na hipertensão arterial



Dr. Celso Amodeo | CRM/SP 36.913 RQE: 76.680

Separata

BETABLOQUEADORES

na hipertensão arterial

Dr. Celso Amodeo | CRM/SP 36.913 RQE: 76.680

Médico graduado pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Residência médica nos hospitais do Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social (Hospital Heliópolis e Brigadeiro). Residência médica em Cardiologia no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Research fellow em Hipertensão Arterial pela Alton Ochsner Medical Foundation. Médico da Divisão de Cardiopatia Hipertensiva da disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo e médico cardiologista, nefrologista e coordenador do Serviço de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial do Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio.

Historicamente, o tratamento da hipertensão arterial primária com betabloqueadores (BBs) data de 1977, no primeiro relatório da Diretriz Americana de Hipertensão (JNC 1).¹ Com os diuréticos, BBs foram os medicamentos mais prescritos para hipertensão arterial até 1990 - época em que surgiram os antagonistas dos canais de cálcio e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) que se tornaram relevantes na prescrição de medicamentos anti-hipertensivos.

Nas recomendações da Diretriz JNC 7 de 2003, os BBs continuavam como opção terapêutica para início de tratamento (com outras quatro classes de fármacos) de primeira linha em hipertensão arterial primária.²

No entanto, desde 2003, com a publicação de Messerli *et al.*,³ o uso dessa classe de fármacos tem sido motivo de controvérsias. Implementou essas controvérsias a metanálise de Lindholm *et al.*⁴ que fez a *American Heart Association* e o *National Institute for Health and Clinical Excellence* não recomendarem mais o uso de BBs como opção terapêutica de primeira linha no tratamento da hipertensão arterial, em razão de menos proteção do acidente vascular cerebral (AVC) em comparação com outras classes de anti-hipertensivos,⁵ a não ser em casos de hipertensão arterial com comorbidades que justificassem o uso de BBs (pós-infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e determinados tipos de arritmias cardíacas) - VII Diretriz Brasileira de Hipertensão.⁶

Entretanto, deve-se considerar que uma classe de medicamentos para uso em hipertensão arterial que difere muito quanto às características de seus componentes são os BBs. Como se pode observar na tabela 1 (que apresenta estudos clínicos que se basearam para a metanálise de Lindholm *et al.*),⁴ há heterogeneidade de medicamentos da classe dos BBs que, de forma alguma, atribui tais resultados como sendo um efeito de classe - como Lindholm sugere em suas conclusões (BBs não devem ser utilizados como primeira linha no tratamento da hipertensão arterial, nem como fármacos comparativos em outros estudos clínicos que venham a ser desenhados em hipertensão arterial).⁴

A justificativa do exposto anteriormente está no fato, por exemplo, de que os estudos incluídos nessa metanálise que utilizaram succinato de metoprolol na comparação com outros fármacos foram o HAPPHY (1988)⁷ e o STOP2 (1989)⁸ (Tabela 1). O estudo HAPPHY comparou o uso de hidroclorotiazida e bendroflumetiazida *versus* atenolol e succinato de metoprolol. Portanto, não foi um estudo comparativo direto com succinato de metoprolol e, dessa forma, ocorre contaminação dos resultados pelo atenolol.

Tal fato também ocorreu com o estudo STOP2 que, nos braços dos BBs, incluía succinato de metoprolol com atenolol, pindolol e até pacientes que utilizavam hidroclorotiazida associada à amilorida. Nessa metanálise de Lindholm, não houve nenhum estudo que tenha comparado os efeitos das diferentes classes de fármacos *versus*

exclusivamente succinato de metoprolol nos desfechos de mortalidade total, mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio fatal e não fatal e AVC (esse último imputado como não sendo protegido com o uso de BBs).

No estudo HAPPHY,⁷ os diuréticos hidroclorotiazida e bendroflumetiazida foram comparados aos BBs atenolol e succinato de metoprolol na hipertensão arterial em relação à incidência de AVC. O braço dos BBs mostrou tendência de mais redução na incidência de AVC que o braço dos diuréticos, mas não significativamente. Quando se analisaram tais resultados com a inclusão somente dos pacientes que receberam succinato de metoprolol (estudo MAPHY),⁸ observou-se menos mortalidade por AVC em hipertensos tratados com succinato de metoprolol em comparação com pacientes tratados com diuréticos tiazídicos.

Por outro lado, o estudo STOP-Hipertensão-2⁹ mostrou que BBs como succinato de metoprolol são tão eficazes quanto a terapia com IECAs e antagonistas de cálcio em reduzir a pressão arterial em idosos hipertensos e todos os três tratamentos são igualmente eficazes em diminuir a incidência de eventos cardiovasculares. Nesse estudo, três BBs foram utilizados: succinato de metoprolol, atenolol e pindolol (Tabela 1).

Succinato de metoprolol¹⁰ é um fármaco bloqueador de adrenoreceptores seletivo para β_1 . Na hipertensão arterial, sua duração de efeito é maior que o esperado a partir da meia-vida, podendo ser administrado duas vezes ao dia. Existem evidências de que a administração diária pode ser possível no tratamento da hipertensão arterial. É semelhante em eficácia a outros fármacos bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos na angina de peito e hipertensão essencial, quando administrado em doses equitativas de bloqueio β . Succinato de metoprolol é bem tolerado e os efeitos colaterais não se mostraram um problema.

Tartarato de metoprolol e succinato de metoprolol apresentam diferenças farmacocinéticas. Na forma de tartarato, metoprolol pode ser administrado por via oral ou intravenosa. Comprimidos de liberação modificada podem ser administrados tanto na forma de tartarato quanto na de succinato. A dose de 95 mg de succinato de metoprolol equivale a cerca de 100 mg de tartarato de metoprolol. Succinato de metoprolol, na forma de comprimido de liberação prolongada, apresenta biodisponibilidade de 77% após administração por via oral, em relação à formulação de liberação imediata.¹¹

Tartarato de metoprolol apresenta biodisponibilidade de 50% após administração de uma dose por via oral. Succinato de metoprolol possui meia-vida de eliminação de três a quatro horas. Tartarato de metoprolol possui meia-vida de eliminação de três a sete horas. As diferenças farmacocinéticas anteriormente descritas resultarão em esquemas posológicos diferentes para succinato e tartarato de metoprolol, ou seja, são empregados doses e intervalos diferentes entre estas.¹¹

Tabela 1. Diferentes estudos clínicos que compuseram a metanálise de Lindholm *et al*

	Pacientes	Idade média (anos)	Acompanha-mento (anos)	Bloqueador beta	Medicamento de comparação	Pressão sanguínea base	Alteração da pressão sanguínea Bloqueador beta - Medicamento de comparação
Testes do bloqueador beta (ano)							
MRC I (1985)	8.700	52	5,5	Propranolol	BFZ	161/98 mmHg	+4/+1 mmHg
	13.057			Propranolol	Placebo	161/98 mmHg	-9/-5 mmHg
IPPPSH (1986)	6.357	52	4,0	Oxprenolol	Placebo	173/108 mmHg	-3,8/-1,2 mmHg
HEP (1986)	884	68,8	4,4	Atenolol	Controle aberto	196/99 mmHg	-18/-11 mmHg
Berglund (1986)	106	50	10	Propranolol	BFZ	170/105 mmHg	na/+1 mmHg
HAPPHY (1988)	6.569	52,2	3,8	Atenolol	HCTZ	166/107 mmHg	0/-1 mmHg
				Metoprolol	BFZ		
				Propranolol			
MRC Old (1992)	2.183	70,3	5,8	Atenolol	HCTZ/Ami	185/91 mmHg	+1,0 / -0,5 mmHg
	3.748			Atenolol	Placebo	185/91 mmHg	-13,5/-7,0 mmHg
Yurenev (1992)	304	45,5	4,0	Propranolol	Bloqueador não beta	168/106 mmHg	+3,4/+1,4 mmHg
TIA holandês (1993)	1.473	52% > 65 anos	2,6	Atenolol	Placebo	158/91 mmHg	-5,8/-2,9 mmHg
TEST (1995)	720	70,4	2,6	Atenolol	Placebo	161/89 mmHg	-4/-3 mmHg
UKPDS (1998)	758	56,2	9	Atenolol	Captopril	159/94 mmHg	-1/-1 mmHg
LIFE (2002)	9.193	66,9	4,8	Atenolol	Losartana	174/98 mmHg	+1,1/-0,2 mmHg
ELSA (2002)	2.334	56,0	3,75	Atenolol	Lacidipino	163/101 mmHg	+0,2/-0,1 mmHg
INVEST (2003)	22.576	66,1	2,7	Atenolol	Verapamil	151/87 mmHg	Provável < 1 mmHg
ASCOT-BPLA (2005)	19.257	63,0	5,7	Atenolol	Anlodipino	164/95 mmHg	+2,7/+1,9 mmHg
Testes mistos do bloqueador beta							
STOP (1991)	1.627	75,7	2,1	Atenolol	Placebo	195/102 mmHg	-19,2/-8,1
				Metoprolol			
				Pindolol			
				HCTZ/Ami			
STOP-2 (1999)	6.614	76,0	5,0	Atenolol	Enalapril	194/98 mmHg	-0,3/+0,2 mmHg
				Metoprolol	Lisinopril		
				Pindolol	Felodipino		
				HCTZ/Ami	Isradipino		
NORDIL (2000)	10.881	60,4	4,5	Qualquer diurético	Diltiazem	173/106 mmHg	-3,0/0,0 mmHg
				Qualquer bloqueador beta			
CONVINCE (2003)	16.476	65,6	3,0	Atenolol	Verapamil	150/87 mmHg	+0,1/+0,7 mmHg
				HCTZ			

Dois estudos tiveram três grupos de tratamento, então os pacientes com bloqueadores beta nesses estudos tiveram uma contagem dupla. Portanto, apenas 127879 pacientes foram incluídos em todos os 18 estudos. Após quatro anos. Os dados da pressão sanguínea estimados da figura. Dados estimados da figura na publicação principal. Dados quatro meses após a randomização. Dados um mês após a randomização. Média durante todo o estudo. Média da base para o último acompanhamento entre pacientes vivos aos 24 meses. Média da base para o último acompanhamento em pacientes restantes no estudo por, ao menos, 24 meses. HCTZ/Ami: hidroclorotiazida/amlodipino; HCTZ: hidroclorotiazida; BFZ: bendroflumetazida; Na: não disponível.

Lindholm *et al.*, 2005.

A administração de succinato de metoprolol a indivíduos normais ou pacientes hipertensos resulta em redução na frequência cardíaca e no débito cardíaco, que parece estar relacionada à dose e à concentração plasmática do fármaco. Doses orais ou intravenosas únicas de succinato de metoprolol diminuem rapidamente a pressão sistólica, mas não a diastólica, em pessoas hipertensas e normais, entretanto a pressão arterial diastólica é reduzida pela administração de várias semanas.¹²

A dose inicial na hipertensão é de 50 mg, duas vezes ao dia, aumentando para 100 mg ou 200 mg por dose, dependendo da

resposta. Succinato de metoprolol pode ser administrado como parte de um regime de tratamento combinado com um diurético e/ou outro medicamento, como um vasodilatador periférico, em que a terapia combinada é necessária.

Pode-se observar que a classe dos BBs apresenta medicamentos não similares em potência, mecanismo de ação e impacto em desfechos cardiovasculares. É importante que o clínico analise com muito critério as metanálises publicadas na literatura e procure conhecer cada estudo que compôs essas metanálises, principalmente quando se analisa uma classe tão heterogênea como os BBs.

Referências bibliográficas: 1. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: A cooperative study. JAMA. 1977;177(3):255-61. 2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, *et al.* Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003;42(6):1206-52. 3. Messeri FH, Beevers DG, Franklin SS, Pickering TG. Beta-blockers in hypertension-the emperor has no clothes: an open letter to present and prospective drafters of new guidelines for the treatment of hypertension. Am J Hypertens. 2003;16(10):870-3. 4. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet. 2005;29-Nov 4:366(9496):1545-53. 5. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo Jr JL, *et al.* Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. Circulation. 2007;115(21):2761-88. 6. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, *et al.* VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2016;107(3 suppl. 3): 7. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfieldt D, Fittsimons T, Holzgreve H, Hosie J, *et al.* Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. J Hypertens. 1987;5(5):561-72. 8. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Tuomilehto J, Elmfieldt D, Berglund G. Cardiac effects of β -adrenergic receptor antagonists. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension mortality results from the MAPHY Study. JAMA. 1988;1259(13):1976-82. 9. Hansson L. Results of the STOP-Hypertension-2 Trial. BLOOD PRESSURE 2000;9(suppl. 2):17-20. 10. Abiad B, Carlsson E, Ek L. Pharmacological studies of two new cardioselective adrenergic beta-receptor antagonists. Life Sciences. 1973;112(3):10719. 11. DrugPoint® System [Internet]. Estados Unidos: Truven MICROMEDEX. Disponível em: www.micromedexsolutions.com. 12. Wysong CS, Bradley H, Mayosi BM, Maroney R, Mbewu A, Opie LH, *et al.* Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2007;24(1):CD002003.

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

EMPROL XR

succinato de metoprolol

Tecnologia BFBP¹

Proteção cardíaca em prol da vida em movimento

LIBERAÇÃO
CONTROLADA

PROTEÇÃO
24 h²

Equivalente ao referência³



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 sinusal, choque cardiogênico e arteriopatia 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 brônquicas, 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.