

Efeitos do Tartarato de Metoprolol em Pacientes Portadores de Insuficiência Cardíaca

Effects of Metoprolol Tartrate Therapy in Patients with Heart Failure

José Albuquerque de Figueiredo Neto, Charles Mady, César Grupi

Universidade Federal do Maranhão e Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – FMUSP - São Luiz, MA - São Paulo, SP

OBJETIVO

Estudar os efeitos do tartarato de metoprolol em pacientes portadores de insuficiência cardíaca.

MÉTODOS

Foram avaliados em estudo prospectivo, 50 pacientes (36 homens) com insuficiência cardíaca, classe funcional II a IV, com $52 \pm 14,8$ anos, e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $< 45\%$ avaliada pela ventriculografia radioisotópica. Foi adicionado tartarato de metoprolol à terapêutica habitual. Iniciado $12,5$ mg e aumentado semanalmente até atingir 200 mg/dia, conforme tolerância. Realizaram-se avaliação clínica, eletrocardiograma, ecodopplercardiograma, holter 24 horas e ventriculografia radioisotópica na fase pré-tratamento, e repetidos após três e seis meses em uso da medicação.

RESULTADOS

Ao final de seis meses, houve melhora da classe funcional (NYHA) com redução de $3,04 \pm 0,11$ para $1,66 \pm 0,06$ ($p < 0,001$). A fração de ejeção aumentou de $29,84 \pm 1,61\%$ para $38,56 \pm 1,95\%$ ($p < 0,001$). O diâmetro diastólico ventricular esquerdo apresentou redução de $67,70 \pm 1,31$ mm para $63,96 \pm 1,29$ mm ($p < 0,001$), e o diâmetro sistólico ventricular esquerdo apresentou redução de $54,80 \pm 1,67$ mm para $48,58 \pm 1,38$ mm ($p < 0,001$). Não houve variação dos níveis de noradrenalina no seguimento de seis meses ($p > 0,05$). A frequência cardíaca apresentou redução de $78,84 \pm$ batimentos por minuto para $67,48 \pm 1,86$ batimentos por minuto ($p < 0,001$).

CONCLUSÃO

A utilização do tartarato de metoprolol adicionado à terapêutica habitual da insuficiência cardíaca é acompanhada por aumento da fração de ejeção, melhora da classe funcional, diminuição dos diâmetros ventriculares e pela diminuição da frequência cardíaca. Estes resultados sugerem efeitos anti-remodelamento em pacientes portadores de IC, com o uso de tartarato de metoprolol.

PALAVRAS-CHAVE

Insuficiência cardíaca, beta-bloqueador, cardiomiopatia dilatada.

OBJECTIVE

To study the effects of metoprolol tartrate therapy in patients with heart failure.

METHODS

Fifty patients (36 males) aged 52 ± 14.8 yrs, with functional class II to IV heart failure (HF) and left ventricular ejection fraction (LVFE) $< 45\%$, assessed by radionuclide ventriculography, were evaluated in a retrospective study. Metoprolol tartrate was added to the usual therapy, with a starting dose of 12.5 mg, which was increased weekly to a maximum of 200 mg/day, according to patients' tolerance. Clinical evaluation, electrocardiogram, Doppler echocardiogram, 24-h Holter monitoring and radionuclide ventriculography were carried out in the pre-treatment phase and repeated three and six months after the start of therapy.

RESULTS

At the end of six months, there was functional class (NYHA) improvement with a reduction from 3.04 ± 0.11 to 1.66 ± 0.06 ($p < 0.001$). Ejection fraction increased from $29.84 \pm 1.61\%$ to $38.56 \pm 1.95\%$ ($p < 0.001$). The left ventricular diastolic diameter showed a reduction from 67.70 ± 1.31 mm to 63.96 ± 1.29 mm ($p < 0.001$), and the left ventricular systolic diameter showed a reduction from 54.80 ± 1.67 mm to 48.58 ± 1.38 mm ($p < 0.001$). There was no alteration in noradrenaline levels during the six-month follow-up period ($p > 0.05$). Cardiac frequency decreased from 78.84 ± 1.68 to 67.48 ± 1.86 b.p.m. ($p < 0.001$).

CONCLUSION

The adding of metoprolol tartrate to the usual heart failure therapy is followed by an increase of ejection fraction, functional class improvement, and decrease of ventricular diameters and cardiac frequency. These results suggest anti-remodeling effects in patients with HF who utilize metoprolol tartrate in addition to the usual therapy.

KEY WORDS

Heart failure, beta-blocker, dilated cardiomyopathy.

Correspondência: José Albuquerque de Figueiredo Neto • Rua Eng. Ruy Ribeiro Mesquita, Ed. Dom Gabriel apto. 402 - 65075-260 – São Luiz, MA
E-mail: jafneto@cardiol.br

Recebido em 03/07/05 • Aceito em 17/10/05

A Insuficiência Cardíaca (IC) é a via final comum da maioria das cardiopatias. O custo sócio-econômico da síndrome é elevado, envolvendo dispêndio com medicamentos, internações repetidas, perda de produtividade, aposentadorias precoces, eventuais cirurgias e, ocasionalmente, transplante cardíaco¹. O objetivo do tratamento de portadores de IC inclui a redução da mortalidade, morbidade, com conseqüente melhoria da qualidade de vida, evitando a evolução da doença.

A atenuação da ativação simpático-adrenérgica pelo tratamento crônico com betabloqueadores, cujos resultados são diferentes dos resultantes da administração aguda, levou à mudança do paradigma da contra-indicação para a utilização desses agentes na IC, (representando um grande avanço na terapêutica da síndrome). Vários estudos têm documentado que os beta-bloqueadores reduzem a morbidade e mortalidade dos portadores de IC²⁻⁵.

O objetivo deste estudo foi estudar a eficácia e tolerância de um beta-bloqueador seletivo (β-1), o tartarato de metoprolol, em pacientes com insuficiência cardíaca por miocardiopatia dilatada, de grau moderado a importante, adicionado à terapêutica convencional (digital, diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou vasodilatadores e nitratos).

MÉTODOS

Foram recrutados 80 pacientes consecutivos em acompanhamento no ambulatório de cardiologia do Hospital Universitário Presidente Dutra - UFMA.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com IC, em CF II a IV pela New York Heart Association (NYHA) que se apresentavam clinicamente estáveis nos últimos três meses, com ritmo sinusal ao eletrocardiograma de repouso, fração de ejeção do ventrículo esquerdo ≤ 45% pela ventriculografia radioisotópica, e com conformação torácica que possibilitasse janela ecocardiográfica adequada para a aquisição de imagem para medida dos diâmetros das câmaras cardíacas.

Os critérios de exclusão foram: história de alcoolismo, IAM nos últimos seis meses, bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau, pressão arterial sistólica < 90mmHg, frequência cardíaca menor que 60 batimentos por minuto, contra-indicações ao uso de betabloqueadores.

Para o estudo mínimo de 30 casos, conforme desenho inicial, 80 pacientes foram recrutados. Foram excluídos vinte e seis pacientes (dez pacientes recusaram participar da avaliação, seis apresentaram fibrilação atrial ou defeitos de condução ao Holter, oito pacientes apresentavam janela ecocardiográfica inadequada, dois pacientes estavam com valvopatia primária). Todos os pacientes receberam informações e esclarecimentos com respeito ao protocolo de estudo, tendo assinado termo de consentimento em participar do estudo. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital Universitário Presidente Dutra-UFMA.

Na fase pré-tratamento, os pacientes realizaram consulta clínica, eletrocardiograma de repouso, Holter 24 horas, ventriculografia radioisotópica, ecocardiograma, dosagem plasmática de catecolaminas e exames laboratoriais de rotina.

A adição do tartarato de metoprolol foi iniciada na dose de 12,5 mg duas vezes/dia, e aumentada semanalmente buscando-se atingir a dose de 200mg/dia, conforme a tolerância do paciente. Depois de alcançada a dose máxima

desejada, ou tolerada, o paciente era reavaliado mensalmente ou em período mais curto, conforme a necessidade clínica. Os exames complementares foram repetidos após três e seis meses em uso da medicação.

Os pacientes estavam em uso de digitálicos, diuréticos e inibidores de enzima de conversão da angiotensina, nas doses máximas toleradas por cada paciente.

As variáveis qualitativas foram representadas por frequência absoluta (n) e relativa (%). As variáveis contínuas foram expressas como a média e erro padrão. As diferenças entre os grupos foram avaliadas pela análise de variância com repetição para variáveis contínuas (ANOVA), com o teste de Bartlett para dados com distribuição normal e o teste de Tukey-Kramer para comparações múltiplas se $p < 0,05$. Adotou-se o nível de significância de 0,05 (=5%). Níveis descritivos (P) inferiores a esse valor foram considerados significantes e representados por asterisco (*).

RESULTADOS

Foram acompanhados 54 pacientes. Três pacientes não toleraram o uso do metoprolol, e um paciente apresentou morte súbita no terceiro mês de seguimento; estes pacientes foram incluídos no grupo não respondedores.

Dentre os pacientes estudados, 16 (26%) eram do sexo feminino e 38 (74%) do sexo masculino. A idade variou de 18 a 75 anos, com média de 52,34 anos, com 24 (48%) pacientes apresentando idade acima de 52 anos.

Quanto à etiologia da IC, 16 (26%) pacientes tinham etiologia isquêmica e 38 (74%) etiologia não-isquêmica, sendo 17 com etiologia hipertensiva e 21 com etiologia idiopática.

Em relação ao uso de outras medicações, 45 (83%) pacientes estavam em uso de digital, 49 (90%) usavam diuréticos e 48 (88%) faziam uso de inibidores da enzima conversora. O tempo de seguimento variou de 6 a 17 meses com média de 12 meses. A dose média de metoprolol utilizada foi de 150 mg ao dia (tab. 1).

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes, de acordo com aspectos demográficos, etiologia, tempo de seguimento e dose de medicação utilizada

Características	
Sexo:	
Masculino	38 (74%)
Feminino	16 (26%)
Idade: média	52,34 (18-75)
Etiologia:	
Isquêmica	16 (30%)
Não isquêmica	
Idiopática	21 (39%)
Hipertensiva	17 (31%)
Tempo de seguimento (meses)	12,62 (6-17)
Fração de ejeção	12-45 (29%)
CF (NYHA) I/II/III/IV	0/14/20/16
Tratamento (%)	
Inibidores da ECA (captopril)	88%
Digoxina	83%
Diuréticos (furosemida)	90%
Metoprolol (média)	150 (100 – 200 mg)

No grupo estudado, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), avaliada pela ventriculografia radioisotópica no início do seguimento, variou de 12 a 45% com média e erro padrão de $29,84 \pm 1,61\%$. Apresentaram média de 29%, ou menos, 27 pacientes (50%) da amostra. Após três meses de tratamento, a fração de ejeção aumentou para $34,64 \pm 1,92\%$ e após seis meses para $38,5 \pm 1,95\%$. Houve aumento significativo em 42 pacientes (77%) ($p < 0,001$). O aumento ocorreu a partir do terceiro mês e manteve-se até o sexto mês de seguimento (gráfico 1).

Foram obtidos ecodopplercardiogramas adequados para análise comparativa em 48 (88%) pacientes. No início do estudo o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE) variou de 50 a 95 mm, com média e erro padrão de $67,70 \pm 1,31$ mm. Apresentaram média de 67 mm, ou mais, 28 pacientes (51%) da amostra. O diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSFVE) variou de 36 a 83 mm, com média e erro padrão de $54,80 \pm 1,61$ mm. Apresentaram média de 54 mm ou mais, 25 pacientes (42%) da amostra.

Houve diminuição significativa do DDFVE ($p < 0,001$), ao final do sexto mês de seguimento, em 34 pacientes (62%). Foi observada redução significativa do DSFVE ($p < 0,001$), ao final do sexto mês de seguimento, em 42 pacientes (77%) (tab. 2).

No início do seguimento, 14 (25%) pacientes apresentavam classe funcional II, 20 (37%) classe funcional III e 16 (29%) classe funcional IV.

Houve melhora significativa da classe funcional (NYHA) com o uso de metoprolol, após seis meses de seguimento

($p < 0,001$).

Quinze pacientes apresentaram melhora da classe funcional IV para a classe funcional II, e um paciente para a classe funcional I.

Dos 20 pacientes inicialmente classificados em classe funcional III, 17 apresentaram melhora para classe funcional II, e três apresentaram melhora para classe funcional I.

No grupo de pacientes que na avaliação inicial estavam em classe funcional II, 12 apresentaram melhora para classe funcional I e dois pacientes permaneceram inalterados (gráfico 2).

Não ocorreram mudanças nas dosagens de sódio e creatinina, durante o seguimento de seis meses ($p > 0,05$) com o uso do metoprolol.

O nível de noradrenalina, no início do seguimento, variou de 77,2 a 1493,2 pg/mL, com média e erro padrão de $758,26 \pm 62,11$ pg/mL. Houve redução dos níveis de noradrenalina ao final do terceiro mês de seguimento ($p < 0,001$), com retorno aos níveis pré-tratamento ao final do sexto mês de seguimento. Este aumento foi significativo apenas entre o terceiro e sexto mês de seguimento ($p < 0,01$), porém não foi significativo entre o início e o sexto mês de seguimento ($p > 0,05$) (gráfico 3).

Os pacientes estudados apresentavam FC média de $78,84 \pm 1,67$ batimentos por minuto no início do seguimento. Observou-se redução significativa da FC com o uso do metoprolol no sexto mês. A redução da FC foi observada a partir do terceiro mês e se manteve até o sexto mês de seguimento (tab. 3). Esta diminuição foi observada em 30 (55%) dos pacientes ($p < 0,0001$).

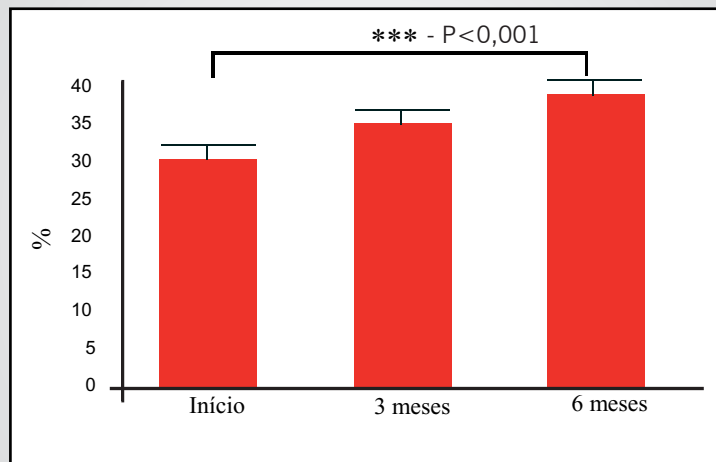


Gráfico 1 – Avaliação da fração de ejeção no seguimento de seis meses em uso de metoprolol.

Tabela 2 – Avaliação dos diâmetros ventriculares no ecodopplercardiograma durante o seguimento de seis meses

Parâmetros Ecocardiográficos	Início	Três meses	Seis meses	p
DDFVE (mm)	$67,70 \pm 1,31$	$65,52 \pm 1,26$	$63,96 \pm 1,29$	0,001
DSFVE (mm)	$54,80 \pm 1,67$	$50,50 \pm 1,48$	$48,58 \pm 1,38$	0,001

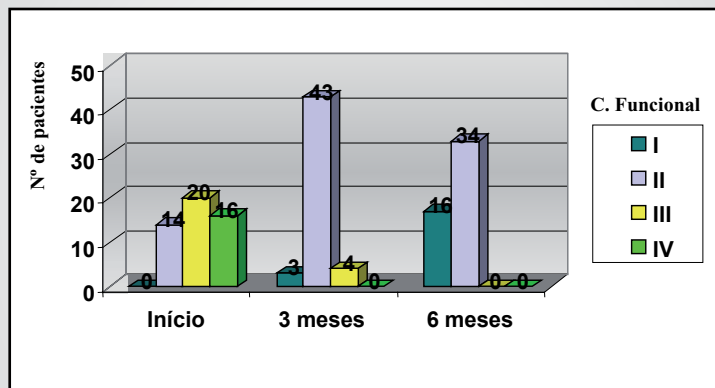


Gráfico 2 – Distribuição dos pacientes de acordo com a classe funcional (nyha), no seguimento de seis meses em uso do metoprolol.

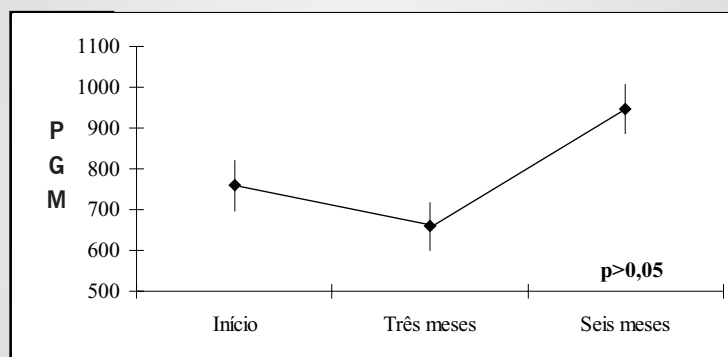


Gráfico 3 – Distribuição dos níveis de noradrenalina em um seguimento de seis meses.

Tabela 3 – Avaliação da fc em um seguimento de seis meses

Tempo	Início	Três meses	Seis meses	p
Frequência cardíaca (bpm)	78,84 ± 1,67	68,68 ± 2,06	67,48 ± 1,86	<0,0001

DISCUSSÃO

Vários estudos demonstraram que os betabloqueadores reduzem a morbidade e a mortalidade dos portadores de IC²⁻⁵.

Os mecanismos pelos quais os betabloqueadores produzem efeitos benéficos nos pacientes com IC não são adequadamente conhecidos. Entre os vários mecanismos propostos temos: diminuição dos níveis de noradrenalina plasmática e tecidual por redução da atividade simpática; aumento do clearance de noradrenalina e bloqueio dos efeitos tóxicos das catecolaminas sobre os miócitos com redução de apoptose e morte celular; restabelecimento da densidade dos beta- receptores diminuída, em consequência da ativação adrenérgica crônica, permitindo ao miocárdio responder à estimulação das catecolaminas endógenas, resultando em melhora sintomática e maior tolerância ao exercício; considerável aumento dos níveis de proteína G estimuladora (Gs), com maior atividade da adenilciclase, maior produção de energia e maior eficiência das unidades contráteis; redução dos níveis de secreção de renina pelo

bloqueio simpático, mimetizando a ação dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina e prevenindo o escape da supressão de angiotensina II pelos inibidores da enzima de conversão da angiotensina; melhora da função barorreflexa, redução da impedância aórtica (pós-carga) e melhora da eficiência circulatória; redução da falência cardíaca, com menor consumo de oxigênio pelo miocárdio, melhora da função diastólica, aumento de fluxo coronariano e redução de isquemia, arritmias ventriculares e morte súbita.

O metoprolol é um betabloqueador seletivo, lipofílico, sem atividade simpaticomimética intrínseca. Entre os betabloqueadores, metoprolol foi o primeiro e mais estudado em pacientes com IC. Vários estudos não controlados foram realizados antes do primeiro estudo randomizado com betabloqueador em IC, publicado por Anderson e cols.⁶

Em pacientes com IC, metoprolol melhora a função cardíaca, o remodelamento ventricular esquerdo, a capacidade de exercício e diminui os sintomas de IC^{7,8}.

No estudo de Engelmeier e cols.⁸ pacientes recebendo metoprolol melhoraram sua capacidade de exercício em 3

mets e sua classe funcional pela NYHA. Contudo o número pequeno de pacientes incluídos (9 no grupo metoprolol e 16 no grupo placebo) e outros problemas no desenho do estudo, tornaram o seu resultado difícil de interpretar e pouco convincente. Cucchini e cols.⁹ estudaram a ação do metoprolol em 20 pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática, que foram seguidos por um período de seis meses. No grupo metoprolol, houve melhora da classe funcional, aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo de $34 \pm 12\%$ para $44 \pm 11\%$ ($p < 0.001$); o volume sistólico final bem como a pressão de capilar foram reduzidos. Estes resultados não foram observados no grupo placebo.

O estudo MDC¹⁰ foi o primeiro grande estudo realizado com metoprolol. Trezentos e oitenta e três pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática foram incluídos; 94% estavam em classe funcional II ou III (NYHA). O objetivo primário deste estudo era um objetivo combinado (mortalidade e necessidade de transplante). Houve 34% de redução de necessidade de transplante ($p < 0.058$); porém, não houve alteração na mortalidade. No seguimento, houve uma significativa melhora funcional no grupo metoprolol, e o número de pacientes que necessitaram de hospitalização foi menor no grupo metoprolol que no grupo placebo, ainda que não significativa. Os efeitos benéficos hemodinâmicos do metoprolol em pacientes com miocardiopatia dilatada não isquêmica foram avaliados por Eichhorn e cols.¹¹: 24 pacientes foram submetidos a cateterismo antes e três meses após terapia com metoprolol ($n=15$) ou placebo ($n=9$), em adição a terapia habitual. No grupo metoprolol houve aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo sem aumento do consumo miocárdico de oxigênio, sugerindo melhora na eficácia miocárdica.

Fisher e cols.⁷ estudaram 50 pacientes com IC associada com doença arterial coronariana. Após um período de seis meses, o metoprolol promoveu uma redução no número de hospitalizações, melhora na classe funcional, na capacidade de exercício e aumento da fração de ejeção. O estudo RESOLVD¹² incluiu 426 pacientes com IC de causas variadas. O estudo consistiu de um design duplo-cego, placebo controlado, com dois estágios de randomização. No estágio I, pacientes foram randomizados para receber candesartan, enalapril ou uma combinação. No estágio II, os pacientes foram randomizados para receber 200 mg/dia de metoprolol ou placebo. O metoprolol não afetou o resultado da caminhada de seis minutos, da classe funcional (NYHA), ou da qualidade de vida. Contudo, houve uma importante melhora na função ventricular esquerda, com redução dos volumes diastólicos e sistólicos finais do ventrículo esquerdo e aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo no grupo metoprolol, quando comparado ao grupo placebo.

Apesar de todas estas evidências do benefício do uso do metoprolol em pacientes com IC, o estudo MERITI-HF foi o que demonstrou de maneira inequívoca que este fármaco diminui a mortalidade em pacientes com IC⁵. O objetivo primário deste estudo foi avaliar o efeito do metoprolol na mortalidade e num objetivo combinado de mortalidade total e todas as causas de hospitalização, com objetivos secundários de hospitalização, sintomas, classe funcional (NYHA) e qualidade de vida. O estudo foi planejado para dois anos, sendo interrompido prematuramente após um ano, por uma redução precoce na mortalidade. Três mil, trezentos e noventa

e um pacientes em IC classe funcional II a IV (NYHA), e fração de ejeção do VE $< 40\%$. Os pacientes foram randomizados para metoprolol ou placebo, buscando-se atingir 200 mg/dia de metoprolol. A formulação galênica do metoprolol utilizada neste estudo - o succinato de metoprolol de liberação prolongada - foi diferente daquela usada nos estudos prévios, como o MDC¹⁰, que usou o tartarato de metoprolol. Com isso, uma concentração plasmática constante de metoprolol é obtida com intervalo de administração de 24 horas. A velocidade de liberação independe de fatores fisiológicos como pH e peristaltismo. Devido à inexistência de picos na concentração plasmática, a seletividade clínica aos receptores beta-1 é aumentada, quando comparada às formulações convencionais de bloqueadores beta-1 seletivos.

Através destes estudos, demonstrou-se que o metoprolol melhora a classe funcional, a função ventricular esquerda e o prognóstico em termos de mortalidade e necessidade de internações, independente da etiologia da IC. Não é possível, no entanto, afirmar se a diferença de eficácia observada nestes estudos deveu-se à diferença entre as formulações utilizadas (tartarato ou succinato), já que estudos comparando diretamente estas duas formulações não foram realizados.

O COMET¹³ foi um estudo multicêntrico, randomizado e duplo cego, desenhado para comparar diretamente os efeitos de carvedilol e metoprolol na sobrevida e morbidade de indivíduos com IC sistólica, com FEVE $\leq 35\%$.

A sua hipótese principal correspondia a um benefício ampliado do carvedilol em relação à do tartarato de metoprolol nestes pacientes, já que carvedilol é um BB não seletivo, com variadas ações potencialmente favoráveis, como inibição do receptor α , maior efeito antiisquêmico, inibição de apoptose e ação antioxidante¹⁴.

Os resultados do COMET¹³ demonstraram que carvedilol reduziu significativamente (queda relativa de 17%) o risco de morte por todas as causas em relação ao metoprolol, com uma diminuição absoluta de 5,7% na mortalidade em 5 anos. A mortalidade anual foi de 10% para o grupo metoprolol e 8,3% para carvedilol. Na análise de desfechos combinados (mortalidade total ou admissão por qualquer causa), embora numericamente a favor do carvedilol, não foram detectadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos.

Algumas considerações, entretanto, merecem ser feitas diante da referida superioridade do carvedilol frente ao tartarato de metoprolol no estudo COMET¹³.

Inicialmente, a taxa de mortalidade anual descrita para o grupo metoprolol neste trabalho (10%) parece alta, quando comparada às registradas em outros ensaios clínicos recentes avaliando o efeito de BB na morbi-mortalidade de IC. No estudo MERIT-HF⁵, testando succinato de metoprolol versus placebo, a mortalidade no grupo BB foi de 7,2%. No estudo CIBIS II⁴, comparando bisoprolol e placebo, a taxa de morte anual no grupo bisoprolol foi de 8,8%. Essas taxas parecem mais próximas da mortalidade anual descrita para o grupo carvedilol no próprio COMET¹³ (8,3%). Junto a isso, observa-se que a dose média diária de metoprolol (85 mg) atingida no COMET¹³ foi inferior às de ensaios clínicos prévios 5, 10. No estudo Metoprolol Dilated Cardiomyopathy (MDC)¹⁰, a dose média "real" do tartarato de metoprolol foi de 108 mg/dia (dose alvo de 100-150 mg/dia), provocando uma redução

média da frequência cardíaca (FC) de 15 batimentos/minuto (bat/min), bem superior aos 11,7 bat/min de queda na FC, alcançados pelo COMET13. No MERIT-HF 5, o maior estudo de metoprolol em IC, a droga testada foi o succinato de metoprolol de liberação programada, numa dose "real" média de 159 mg em única tomada, o que equivale a 106mg/dia de tartarato de metoprolol, formulação usada no COMET13 e MDC10. Com esta dose, os autores do MERIT-HF5 relataram uma redução média de 14 bat/min na FC de repouso, também superior à referida no COMET13. Em relação ao carvedilol, por outro lado, a queda de 13,3 bat/min na FC de repouso após 4 meses de tratamento foi conseguida com uma dose média "real" diária de 41,8 mg/13, o que se assemelha aos resultados do US carvedilol study 3 (dose de 45 mg/dia e queda de 13 bat/min na FC), trabalho que serviu de base para a definição da dose alvo de carvedilol para o COMET13.

Até que ponto essas diferenças nas doses de metoprolol usadas ou mesmo na formulação escolhida (succinato de metoprolol ainda não estava disponível para uso quando o estudo COMET13 foi iniciado) influenciaram os resultados a favor do carvedilol, não se pode garantir ao certo.

Nossos resultados demonstram que a adição do tartarato de metoprolol ao tratamento de pacientes portadores de IC promove redução da frequência cardíaca, aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, diminuição dos diâmetros ventriculares e melhora da classe funcional. Não havendo alteração nos níveis plasmáticos da noradrenalina e sódio.

Em relação à classe funcional (NYHA), 28% dos pacientes apresentavam-se em classe II, 40% em classe III, e 32% em classe IV. Houve uma melhora importante na classe funcional, com seis pacientes não conseguindo melhora sintomática.

A distribuição dos pacientes de acordo com a classe funcional foi concordante com a literatura para as classes II e III. Em relação à classe funcional IV, o número de pacientes encontrado foi maior que o de outros trabalhos da literatura. Este fato decorre provavelmente da dificuldade de acesso a serviços especializados de cardiologia em nosso meio, o que faz com que pacientes se apresentem em fases avançadas da IC.

Houve melhora da função do ventrículo esquerdo com significativo aumento da fração de ejeção na ventriculografia radioisotópica, com adição do tartarato de metoprolol à terapêutica habitual da IC, o que é concordante com a literatura¹⁵. Este aumento da FEVE com o uso de betabloqueadores tem sido maior do que com outras intervenções terapêuticas na IC.

Esta melhora é freqüentemente, mas não uniformemente, associada com a redução dos diâmetros sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo¹⁶. Em nosso estudo, verificou-se diminuição significativa de ambos os diâmetros ventriculares ao final do seguimento de seis meses. Este efeito favorável foi alcançado já no terceiro mês de seguimento e manteve-se até o final do sexto mês.

Nesse trabalho, foram encontrados níveis de noradrenalina plasmática, com valores basais de $758,60 \pm 62,11$ pgm. Esses são valores elevados, o que prediz uma evolução desfavorável. Vários trabalhos^{17,18} demonstraram o valor prognóstico da concentração plasmática de noradrenalina. No estudo de Cohn e cols.¹⁷, valores entre 400 e 800 ng/ml estiveram relacionados à

alta mortalidade. É importante ressaltar que a importância prognóstica da noradrenalina depende da população estudada, sendo maior naquelas com pacientes em estágio avançado da doença¹⁸.

Nessa casuística, os pacientes com classe funcional IV (NYHA) apresentaram os maiores valores de noradrenalina plasmática. Além disso, os níveis de noradrenalina demonstraram relação com outros índices de gravidade na IC como à fração de ejeção e os diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo.

Observou-se diminuição não significativa dos níveis de noradrenalina, entre o início do seguimento e ao final do terceiro mês, havendo retorno aos níveis pré-tratamento ao final de seis meses. Esses resultados são semelhantes aos de Satostasi e cols.¹⁹, Gilbert e cols.²⁰ e Tjeerdsmas e cols.²¹, que utilizaram metoprolol em pacientes portadores de IC, por um período de seis meses, não demonstrando alterações significativas nos níveis de noradrenalina. Como os betabloqueadores interferem com a ação de um sistema neuroendócrino endógeno em nível celular, os benefícios hormonais destas drogas podem não ser evidentes através das medidas das catecolaminas circulantes. Os níveis séricos da catecolaminas podem permanecer inalterados ou diminuir durante o uso com betabloqueadores²².

Foi observada uma redução da FC ao final do sexto mês de seguimento, de cerca de 15%, sendo essa redução detectada já ao final do terceiro mês de seguimento com o uso do tartarato de metoprolol. Este fato demonstra evidente efeito bloqueador beta-adrenérgico. Esses resultados estão de acordo com vários outros estudos da literatura, que demonstraram a diminuição da FC em pacientes em uso de betabloqueador^{4,5}.

Este estudo apresenta algumas limitações, sendo a principal delas a não existência de um grupo-controle. Contudo, a melhora dos sintomas, a diminuição dos diâmetros ventriculares e a melhora da fração de ejeção, com o uso do tartarato de metoprolol, foram similares aos resultados já demonstrados previamente em estudos controle-placebo.

CONCLUSÃO

O uso do tartarato de metoprolol em pacientes portadores de miocardiopatia dilatada foi acompanhado pela melhora da classe funcional (NYHA), pelo aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, pela redução dos diâmetros sistólicos e diastólicos ventriculares e pela redução da FC. Não foi observada alteração nos níveis séricos de noradrenalina.

Como não há na literatura nenhuma evidência, demonstrando redução da mortalidade em pacientes com IC, utilizando o tartarato de metoprolol, deve ser utilizado um dos três betabloqueadores aprovados para IC (carvedilol, bisoprolol ou succinato de metoprolol), até que novos estudos venham a definir melhor sobre potenciais diferenças no efeito clínico dos betabloqueadores na IC.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

REFERÊNCIAS

- 1- Il Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79 (Supl 4):1-30.
- 2- Packer M, Collucci WS, Sackner-Bernstein JD, 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;94:2793-9.
- 3- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996;334:1349-55.
- 4- THE CIBIS-II investigators and committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
- 5- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-7.
- 6- Anderson JL, Lutz JR, Gilbert EM, et al. A randomized trial of low-dose beta-blockade therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1985;55: 471-75.
- 7- Fisher ML, Gottlieb SS, Plotnick GD, et al. Beneficial effects of metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: A randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:943.
- 8- Engelmeier RS, O'connel JB, Walsh R, Rad N, Scanlon PJ, Gunnar RM. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Circulation*. 1985;72:536-546.
- 9- Cucchini F, Compostella L, Papalia D, De Domenico R, Iavernaro A, Zeppelini R. Trattamento cronico della cardiomiopatia dilatativa con betabloccanti. *G Ital Cardiol*. 1988; 18:835±842.
- 10- 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.
- 11- Eichhorn EJ, Heesch CM, Barnett JH, et al. Effect of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:1310-20.
- 12- The RESOLVD investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2000;101:378±384.
- 13- 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): randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;362: 7-13.
- 14- Yue TL, Cheng HY, Lysko PG, et al. Carvedilol, a new vasodilator and betaadrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. *Pharmacol Exp Ther*. 1992; 263(1): 92-8.
- 15- Waagstein F, Caidahl K, Wallentin I, et al: Long-term beta-blockade in dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1989;80:551-63.
- 16- Austrália-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group: Effects of carvedilol, a vasodilator-beta-blocker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Circulation*. 1995;92:212-8.
- 17- 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*. 1984;31:819-22.
- 18- Thomas JA, Marks BH. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1978;41:233-43.
- 19- Satostasi G, Fraccarollo D, Dorigo P, et al. Early reduction in plasma norepinephrine during beta-blocking therapy with metoprolol in chronic heart failure. *J Card Failure*. 1998;4(3):177-84 (Abstract).
- 20- Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, et al. Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation*. 1996;11:2817-25 (Abstract).
- 21- Tjeerdsma G, Szabo BM, Van Wijk LM, et al. Autonomic dysfunction in patients with mild heart failure and coronary artery disease and the effects of add-on betablockade. *Eur J Heart Failure*. 2001;3(1):33-9.
- 22- Nemanich JW, Veith RC, Abrass IB, Stratton JR. Effects of metoprolol on rest and exercise cardiac function and plasma catecholamines in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1990;66:843-8.