

Dikran Armaganijan*
Michel Batlouni **

Avaliação dos efeitos do metoprolol de liberação prolongada na insuficiência coronária crônica

Os efeitos do metoprolol de liberação prolongada (200 mg/dia) na insuficiência coronária crônica foram avaliados através de variáveis clínicas e ergométricas, em ensaio duplamente cego, cruzado e controlado com placebo. Selecionaram-se 20 pacientes do sexo masculino, idade de 45 a 60 anos (média 56,3), com angina estável há mais de três meses, e apresentando 5 crises de angina por semana, pelo menos. Todos apresentavam resposta isquêmica ao exercício, caracterizada por infradesnivelamento de segmento ST $\geq 1,5$ min, retificado, horizontal ou descendente, em teste ergométrico submáximo. O estudo cinecoronariográfico prévio evidenciara aterosclerose coronária, com lesões obstrutivas maiores que 70%, em pelo menos uma artéria principal.

Os resultados mostraram que as médias do número de crise de angina e do consumo de nitratos sublinguais por semana, da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica e diastólica em repouso, e do duplo produto em repouso e no final do exercício, no período metoprolol, foram significativamente maiores ($p < 0,05$) do que as respectivas médias no período placebo. De outra parte, as médias das distâncias percorridas para a frequência cardíaca submáxima e até o aparecimento de alterações semelhantes do segmento ST, bem como da angina do peito, foram significativamente maiores no período metoprolol, em relação ao placebo.

Esses resultados indicam que o metoprolol de liberação prolongada, na dose de 200 mg/dia é eficaz no tratamento da insuficiência coronária crônica.

O emprego dos bloqueadores beta-adrenérgicos no tratamento da insuficiência coronária data de 1968 e, desde então, vem aumentando progressivamente. É sabido que tais drogas exercem efeitos favoráveis na insuficiência coronária, pois aumentam a capacidade dos pacientes para maiores esforços antes de atingirem o limite crítico do consumo de oxigênio (MVO₂) desencadeador das crises de angina do peito.

De outra parte, tem sido enfatizada a importância prática dos bloqueadores beta-adrenérgicos cardiosseletivos, pela menor ocorrência de efeitos colaterais, sobretudo os relacionados ao broncospasmo e à constrição da musculatura lisa dos vasos periféricos, uma vez que não interferem significativamente com os receptores β . Entre os bloqueadores cardiosseletivos, inclui-se o metoprolol, cuja eficácia no tratamento, da insuficiência coronária foi evidenciada em vários trabalhos¹⁻⁷.

Recentemente, introduziu-se o metoprolol de liberação lenta, que assegura a manutenção de níveis sanguíneos

efetivos durante 24 horas, com dose única diária de 200 mg^{8,9}.

O objetivo do presente trabalho foi avaliar os efeitos do metoprolol de liberação, prolongada na prevenção de manifestos isquêmicas da insuficiência coronária crônica.

Casuística e métodos

Foram selecionados 20 pacientes brancos, do sexo masculino, idades de 45 a 60 anos (média 56,3 \pm 5,6 anos), portadores de insuficiência coronária crônica, com angina estável há mais de três meses.

Todos apresentavam quadro clínico típico, com pelo menos 5 crises de angina por semana, e resposta isquêmica do miocárdio ao exercício, caracterizada por infradesnivelamento do segmento ST $\geq 1,5$ mm retificado, horizontal ou descendente, em teste ergométrico submáximo.

Trabalho realizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo.

*Chefe do Setor de Aterosclerose.

**Chefe da Seção de Cardiologia Clínica. Docente-livre de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.

Adotaram-se os seguintes critérios de exclusão: frequência cardíaca abaixo de 55 bpm, pressão arterial sistêmica acima de 160 mmHg para a pressão sistólica e de 90 mmHg para a diastólica, anomalias de condução atrioventricular, infarte do miocárdio recente, insuficiência cardíaca, valvopatias, processos infecciosos e necessidade de utilização crônica de outros medicamentos cardiovasculares que pudessem interferir com os resultados do ensaio. A presença de manifestação sugestiva de componente vasoespástico na fisiopatologia das crises (angina em repouso, ou associada a emoções e exposição ao frio) foi também considerada critério de exclusão.

O ensaio constou de 3 fases, cada uma de 4 semanas. A primeira (fase A → 1.^a a 4.^a semanas) correspondeu ao período de “washout” durante a qual toda medicação foi suspensa, exceto nitratos sublinguais para as crises. Ao final dessa fase, os pacientes foram distribuídos, ao acaso, em dois grupos de 10, para tratamento com metoprolol (um comprimido de 200 mg, de liberação prolongada) ou placebo, em dose única diária, às 8 horas da manhã (fase B → 5.^a a 8.^a semanas). Ao final da fase B, realizou-se o cruzamento, de modo que na fase C (9.^a a 12.^a semanas) os pacientes que tomavam metoprolol passaram a receber placebo e vice-versa.

O código dos comprimidos era desconhecido dos pesquisadores e não foi necessário quebrá-lo em nenhum caso, pela ocorrência de efeitos colaterais significativos ou necessidade de cirurgia de revascularização.

Avaliação clínica foi realizada antes da entrada do paciente no ensaio e ao final de cada fase, dando-se ênfase ao número de crises de angina, consumo de nitratos, frequência cardíaca, pressão arterial e reações colaterais. O consumo de nitratos sublinguais foi controlado pela contagem dos comprimidos restantes no frasco, após cada fase.

Testes ergométricos submáximos, contínuos, em esteira rolante, com velocidade (3mph) e inclinação (5 graus) fixos, foram realizados ao final de cada fase, três horas após a ingestão do último comprimido. As seguintes variáveis foram anotadas: 1) frequência cardíaca, pressão arterial e duplo produto, antes e ao final do exercício; 2) distância total percorrida; 3) grau de infradesnívelamento do segmento ST-T; 4) distância percorrida até o aparecimento das alterações de ST-T iguais às do teste controle; 5) distância percorrida até o aparecimento da dor anginosa.

Para a análise estatística dos resultados utilizou-se o teste “t” de Student, com significância ao nível de 0,05.

Resultados

Todos os pacientes completaram o ensaio. Os resultados globais estão expressos no quadro I.

As médias do número de crises de angina e do consumo de nitratos sublinguais por semana, da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica e diastólica em repouso, no período metoprolol, foram significativamente menores do

Quadro I - Resultados das diversas variáveis analisadas, nos períodos placebo e metoprolol.

	Placebo*	Metoprolol*
Número de crises de angina por semana	5,8 ± 0,6	2,1 ± 0,2
Consumo de nitratos sublinguais por semana	4,2 ± 0,5	1,3 ± 0,2
Frequência cardíaca em repouso (bpm)	84,6 ± 11,8	61,4 ± 10,3
Pressão arterial sistólica em repouso (mmHg)	12,5 ± 1,8	11,7 ± 1,9
Pressão arterial diastólica em repouso (mmHg)	8,5 ± 0,9	8,0 ± 1,1
Duplo produto antes do teste	1051 ± 216,7	717,3 ± 166,4
Duplo produto após o teste	2499 ± 93,4	1802,8 ± 97,9
Distância total percorrida para atingir a frequência cardíaca submáxima (metros)	850 ± 96,5	1725,2 ± 97,3
Distância total percorrida até O aparecimento de alterações Semelhantes do segmento ST (metros)	754 ± 97,9	1254 ± 167,4
Distância total percorrida até o aparecimento da dor anginosa (metros)	171 ± 31,3	306 ± 44,6

(* Os valores expressam média e desvio-padrão da média. Obs: Para os índices 1 a 4 e 6 a 8: p < 0,001. Para os índices 5, 9 e 10: p < 0,01.

que as respectivas médias no período placebo. Igualmente, as médias do duplo produto em repouso e ao final do exercício e dos infradesnívelamentos do segmento ST (para a mesma frequência cardíaca) dos testes realizados ao final do período metoprolol foram significativamente menores do que as respectivas médias ao final do período placebo. De outra parte, as médias da distância total percorrida até o aparecimento de alterações semelhantes do segmento ST e da dor anginosa foram significativamente maiores no período metoprolol em relação ao placebo.

Não foram assinalados efeitos colaterais de importância.

Comentários

O mecanismo de ação farmacológica fundamental dos bloqueadores beta-adrenérgicos é inibir os efeitos das catecolaminas sobre o coração. O estresse físico e/ou mental estimula a atividade nervosa simpática, a qual, por sua vez, aumenta a contratilidade do miocárdio, a pressão arterial, a frequência cardíaca e o retorno venoso. Como consequência, aumenta o consumo de oxigênio miocárdico (MVO).

Os bloqueadores beta-adrenérgicos reduzem MVO, por diminuírem a frequência cardíaca, pressão sistólica e a contratilidade miocárdica, tanto em repouso, como principalmente durante várias condições de estresse, por exemplo, exercício físico e tensão emocional.

A utilidade desses agentes no tratamento da insuficiência coronária foi evidenciada em diversos trabalhos tanto subjetivamente, através da redução das crises de angina e do consumo de nitratos sublinguais^{1,5,7}, como objetivamente, por aumento da tolerância ao esforço e diminuição do desnível do segmento ST em testes ergométricos^{3,7,10,11}.

Na última década, foi demonstrada a existência de 2 tipos de beta-receptores^{1,5,12}: beta-1 e beta 2. Os tecidos contêm, predominantemente, mas não unicamente, um tipo de receptor os agonistas e os antagonistas não seletivos se ligam com igual afinidade a ambos os receptores. Os agentes seletivos também se ligam a ambos os receptores, porém têm maior afinidade por um deles. Sendo assim, os bloqueadores beta-adrenérgicos não seletivos bloqueiam simultaneamente a taquicardia, a vasodilatação e o relaxamento brônquico induzidos pela isoprenalina. O metoprolol, um bloqueador beta-adrenérgico cardioseletivo, necessita de concentrações 32 e 50 vezes maiores, respectivamente, para bloquear a vasodilatação e prevenir o relaxamento brônquico induzidos pela isoprenalina¹², em comparação com os efeitos bloqueadores da taquicardia.

Sabe-se que uma das causas principais de abandono do tratamento clínico é o número excessivo de comprimidos que o paciente deve ingerir.

O metoprolol, na dose de 100 mg 2 vezes ao dia, mostrou-se eficaz no tratamento da angina de peito^{4,7,10}. Demonstrou-se, também, que o metoprolol de liberação prolongada, na dose de 200 mg uma vez ao dia, apresenta biodisponibilidade e eficácia semelhante às observadas com a posologia de 100 mg de metoprolol, 2 vezes ao dia^{7,13}.

Neste trabalho, procuramos avaliar a eficácia do metoprolol de liberação prolongada na dose de 200 mg, em administração diária única, em prevenir as crises de angina e a resposta isquêmica do miocárdio ao exercício, em pacientes com insuficiência coronária crônica por aterosclerose, através de testes ergométricos. Os resultados mostraram que o medicamento diminuiu significativamente o número e a intensidade das crises anginosas, como observado em vários trabalhos.

Igualmente, a análise dos resultados dos testes ergométricos realizados no período placebo e no período droga ativa mostrou diferenças significantes em relação às diversas variáveis estudadas, indicando efeitos favoráveis do metoprolol.

O metoprolol diminuiu o duplo produto em repouso devido à diminuição da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica. Não houve queda nos níveis diastólicos. Como todos os pacientes atingiram a frequência cardíaca submáxima preconizada para o teste, a diminuição do duplo produto ao final do exercício deveu-se à menor elevação dos níveis tensionais sistólicos. O aumento lento do duplo produto durante o exercício manteve os pacientes durante mais tempo afastados do limiar crítico isquêmico e, como consequência, permitiu que distâncias maiores fossem percorridas, para as mesmas alterações do segmento ST-T. Efeitos colaterais significativos não foram observados durante o ensaio.

Os resultados estão de acordo com os obtidos por outros autores^{7,13} e indicam que o metoprolol é um medicamento útil para a terapêutica da insuficiência coronária crônica.

Summary

The effects of slow release metoprolol (200 mg/day) in chronic coronary insufficiency were evaluated by clinical and ergometric variables by crossed, double-blind assay with placebo. Twenty male patients, between 45 and 60 years of age (mean = 56.3 years) who had stable angina for over three months and at least five angina: crises per week were selected for the study. All presented ischemic response to submaximal ergometric tests. Previous coronary angiography had shown coronary atherosclerosis with obstruction of 70% of at least one main artery. The results showed that the mean number of angina crises, the consumption of sublingual nitrates, the heart rate, resting systolic and diastolic blood pressures and heart rate pressure product at rest and after exercise were significantly greater using metoprolol than with placebo ($p < 0.05$).

On the other hand, the mean distances attained before the submaximal heart rate, the S-T segment alterations and anginal pain appeared were significantly greater using metoprolol.

The results indicate that slow release metoprolol is effective in the treatment of chronic coronary insufficiency.

Referências

1. Adolfsson, L.; Sonnhag, C. – Hemodynamic effect of two cardioselective beta-adrenoceptive antagonist, metoprolol and H87/07, in coronary insufficiency, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 36: 755, 1976.
2. Barret, A. M. et al - A new type of cardioselective adrenoceptive blocking drug. *Br. J. Pharmacol.* 48: 340, 1973.
3. Barreto Gomes, C.; Trolim, G. - Farmacologia de bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos. *Rev. Ass. Med. Brasil.* 27: 46, 1981.
4. Borer, J. S. et al - Assessment of metoprolol, a cardioselective beta-blocking agent during chronic therapy in patients with angina pectoris. *J. Int. Med. R.* 4: 15, 1976.
5. Commeford, M. B.; Besterman, E. M. M. – An eighteen months study of the clinical response to metoprolol, a selective b-receptor blocking agent, in patients with angina pectoris. *Postgrad. Med. J.* 52 481, 1976.
6. Dunlop, D.; Shanks, R. - Selective blockade of adrenoceptive beta receptors in the heart. *Br. J. Pharmacol.* 32: 201, 1968.
7. Keyriläinen, O.; Uusitalo, A. - Effects of metoprolol in angina pectoris. *Acta Med. Scand.* 199: 491, 1976.
8. Johnsson, G. et al - Plasma levels and pharmacological effects of metoprolol administered as controlled release (Durules) and ordinary tablets in healthy volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 18: 292, 1980.
9. Regardh, C. G. et al - Comparative bioavailability and effect studies on metoprolol administered as ordinary and slow-release tables in single and multiple doses. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 36: 45, 1975.
10. Adolfsson, L. et al - Effects of single doses of alprenolol and two cardioselective beta-blockers (H 87 07 and H 93/26) on exercise induced angina pectoris. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 7: 111, 1974.
11. Ekelund, L. G. et al - Effects of the cardioselective beta-adrenergic receptor blocking agent metoprolol in angina pectoris: subacute study with exercise tests *Br. Heart J.* 2: 155, 1976.
12. Ablad, B. et al – Pharmacological studies of two new cardioselective adrenergic beta receptor antagonists. *Life Sciences*, 12: 107, 1973.
13. Keyriläinen, O.; Uusitalo, A. - Effects of the cardioselective beta-blocker metoprolol in pectoris: a subacute study with exercise tests. *Annals Clin. Res.* 7: 433, 1975.