

Coleção
ACONTECIMENTOS TERAPÊUTICOS

SUCCINATO DE METOPROLOL:

O metoprolol CR/XL diminui a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca

OLMESARTANA/ANLÓDIPINO:

A olmesartana promove a melhora da rigidez arterial

SUCCINATO DE METOPROLOL:

A associação fixa olmesartana/anlodipino está associada à elevada aderência terapêutica

Medley.
UMA EMPRESA SANOFI

SUCCINATO DE METOPROLOL

OLMESARTANA

OLMESARTANA/ANLÓDIPINO

O metoprolol CR/XL diminui a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca

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

Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)

Autores: MERIT-HF Study Group*

Fonte: Lancet 1999;353:2001-7.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) crônica é um importante problema de saúde, com prevalência crescente em razão do envelhecimento populacional. Embora os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) tenham melhorado o tratamento da IC, a mortalidade ainda permanece inaceitavelmente elevada. O tratamento com inibidores da ECA não previne a morte súbita, que representa uma grande proporção dos óbitos na IC.

Estudos iniciais com betabloqueadores, incluindo o metoprolol, demonstraram melhora hemodinâmica e da sobrevida em pacientes com IC. O metoprolol é um betabloqueador β_1 seletivo lipofílico, sem atividade simpatomimética intrínseca. Ele melhora a função cardíaca, o remodelamento ventricular esquerdo e a capacidade de exercício físico e diminui os sintomas em pacientes com IC.

O MERIT-HF foi um grande estudo randomizado e controlado com placebo que avaliou os efeitos do metoprolol de liberação controlada (CR/XL), em dose única diária, sobre a mortalidade em pacientes com IC de fração de ejeção reduzida.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo multicêntrico em 313 centros nos EUA e na Europa. Foram incluídos pacientes com idade entre 40 e 80 anos com IC sintomática e fração de ejeção $\leq 0,40$, submetidos a tratamento com diurético e inibidor de ECA (ou hidralazina e nitrato ou bloqueador do receptor de angiotensina e inibidor de ECA não tolerado). Pacientes com fração de ejeção entre 0,36 e 0,40 foram incluídos apenas se tivessem distância caminhada ≤ 450 metros em teste de caminhada de seis minutos.

Foram excluídos pacientes que manifestaram síndrome coronariana aguda nos 28 dias que antecederam a randomização, os que passaram por revascularização miocárdica ou angioplastia nos quatro meses anteriores ao estudo, aqueles a quem os betabloqueadores eram contraindicados, entre outros.

A dose inicial do metoprolol CR/XL utilizada foi de 12,5 ou 25 mg em administração única diária (foram recomendados 12,5 mg para pacientes em classe funcional III-IV da NYHA). A cada duas semanas, a dose era aumentada para 50 mg, 100 mg e para a dose-alvo de 200 mg (dose única diária). Se o paciente não tolerasse o aumento da dose, a quantidade do metoprolol CR/XL era temporariamente reduzida ou a dose do diurético era aumentada. Os pacientes foram reavaliados a cada três meses.

O desfecho primário foi a mortalidade por todas as causas. Outros desfechos incluíram morte cardiovascular, morte por IC e morte súbita.

RESULTADOS

Foram incluídos 1.990 pacientes no grupo metoprolol CR/XL e 2.001 no grupo placebo. O tempo médio de seguimento foi de um ano, com um total de 3.980 pacientes/ano. Os grupos apresentavam características basais e terapias concomitantes semelhantes na inclusão.

Ocorreram significativamente menos óbitos no grupo metoprolol CR/XL (145) do que no grupo placebo (217; $p < 0,001$). As taxas de mortalidade foram de 7,2% e 11,0% por paciente/ano de seguimento, respectivamente — uma redução de 34% do risco de mortalidade (risco relativo [RR]: 0,66; intervalo de confiança [IC] 95%: 0,53-0,81) (Figura 1).

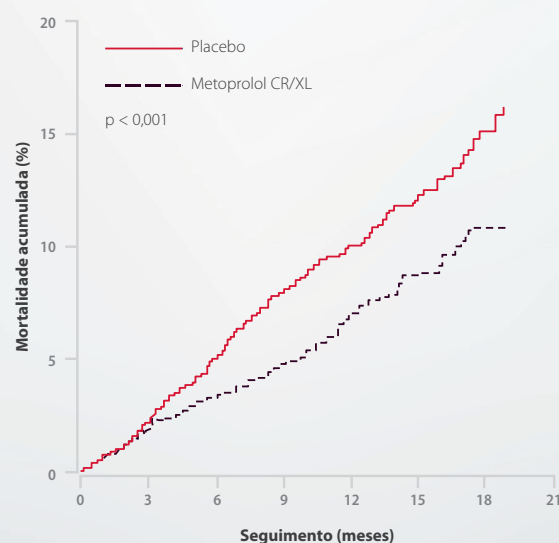


Figura 1. (Adaptada) Mortalidade acumulada no estudo MERIT-HF

Óbitos cardiovasculares também foram menos frequentes no grupo metoprolol CR/XL em relação ao grupo placebo (128 vs. 203; RR: 0,62; IC 95%: 0,50-0,78; $p < 0,001$). Ocorreram menos mortes súbitas no grupo metoprolol CR/XL do que no grupo placebo (79 vs. 132; RR: 0,59 [IC 95%: 0,45-0,78]; $p < 0,001$).

Óbito por piora da IC ocorreu em trinta pacientes do grupo metoprolol CR/XL e em 58 do grupo placebo (RR: 0,51; IC: 95%: 0,33-0,79; $p = 0,002$). A redução da mortalidade com o metoprolol CR/XL foi obtida em todas as classes funcionais da NYHA analisadas: II (5,3% vs. 7,1%), III (8,1% vs. 13,2%) e IV (16,7% vs. 24,9%).

O metoprolol CR/XL foi bem tolerado, e a interrupção precoce do tratamento foi semelhante nos dois grupos: 13,9% dos pacientes do grupo metoprolol CR/XL e 15,3% dos pacientes do grupo placebo (RR: 0,90; IC 95%: 0,77-1,06). A dose média do metoprolol CR/XL (dose única diária) no final do estudo foi de 159 mg, com 87% dos pacientes recebendo dose ≥ 100 mg/dia e 64 recebendo a dose-alvo de 200 mg/dia.

Após seis meses da inclusão, a frequência cardíaca foi reduzida em 14 bpm no grupo metoprolol e em 3 bpm no grupo placebo ($p < 0,001$). A pressão arterial sistólica foi reduzida de forma menos acentuada no grupo metoprolol do que no grupo placebo (-2,1 vs. -3,5 mmHg; $p = 0,13$), sem que houvesse diferença entre os grupos na redução da pressão arterial diastólica.

CONCLUSÃO

O estudo MERIT-HF demonstrou que o tratamento com metoprolol CR/XL aumenta a sobrevida e diminui o risco de morte súbita e de óbito por piora da IC em pacientes com IC crônica com fração de ejeção reduzida.

A olmesartana promove a melhora da rigidez arterial

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

Olmesartan Improves Pulse Wave Velocity and Lowers Central Systolic Blood Pressure and Ambulatory Blood Pressure in Patients with Metabolic Syndrome

Autores: Ulrike Raff; Stefanie Walker; Christian Ott; Markus P. Schneider; Roland E. Schmieder.

Fonte: The Journal of Clinical Hypertension 2016;17(2):98-104.

INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SMet) corresponde a um grupo de parâmetros metabólicos adversos que faz aumentar a morbidade e a mortalidade cardiovascular. A presença de hipertensão arterial (HAS) em conjunto com a SMet (obesidade abdominal, dislipidemia e resistência à insulina) potencializa os efeitos deletérios sobre a vasculatura, resultando em maior lesão cardiovascular e de órgãos-alvo. Dessa forma, o controle rigoroso da pressão arterial (PA) e dos parâmetros metabólicos é fundamental para a prevenção e a redução do risco cardiovascular nos pacientes.

Considerando as evidências de que as diversas classes de anti-hipertensivos produzem ações diferentes na vasculatura, em se tratando de pacientes com SMet, é importante encontrar uma opção que não apenas reduza a PA mas também que tenha efeitos benéficos sobre a vasculatura. Estudos clínicos e experimentais demonstraram efeitos benéficos dos bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRAs), como a olmesartana, nas patologias vasculares.

O presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da olmesartana (OLM) 80 mg, comparando-os aos da OLM 20 mg e aos do anlodipino (ANL) 5 mg na rigidez arterial, determinada pela velocidade da onda de pulso (VOP). Também foram avaliados os efeitos sobre a PA em monitorização ambulatorial de 24 horas (MAPA), sobre a PA central e braquial.

A dose de 80 mg da OLM foi escolhida por apresentar efeitos benéficos independentes do controle da PA alcançado com a dose máxima e pelo fato de o uso de doses muito altas de BRAs não aumentar a incidência de efeitos adversos.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo randomizado, duplo-cego e cruzado que incluiu 69 pacientes adultos com SMet, conforme a classificação do NECP (National Cholesterol Education Program) ATP III (Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults). Os critérios de inclusão foram PA $\geq 130 \times 85$ mmHg, ou tratamento prévio para HAS, mais dois entre os seguintes parâmetros metabólicos: circunferência abdominal > 102 cm (homens) ou > 88 cm (mulheres), triglicérides ≥ 150 mg/dl, HDL-colesterol < 40 mg/dl (homens) ou < 50 mg/dl (mulheres), glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl ou tratamento prévio para diabetes mellitus (DM).

Foram excluídos pacientes com DM insulino-dependente, PA $\geq 180 \times 110$ mmHg ou HAS secundária, doença cardiovascular estabelecida, clearance de creatinina < 60 ml/min/1,73m², entre outros.

Inicialmente, os pacientes passaram por um período de washout sem uso de anti-hipertensivos. Avaliaram-se VOP, MAPA 24 horas (realizada em 44% dos pacientes devido à recusa de muitos) e PA braquial, além de exames laboratoriais. Cada tratamento teve duração de seis semanas.

A onda de pressão aórtica central foi utilizada para determinar a PA sistólica central (PASc), a pressão de pulso central (PPc) e o aumento da pressão (AP). A VOP é uma medida direta da rigidez arterial das grandes artérias. A VOP aórtica foi obtida a partir das ondas da artéria carótida comum e da artéria femoral.

RESULTADOS

Os 69 participantes incluídos (47 homens e 22 mulheres), tinham idade de $51,5 \pm 9,75$ anos, índice de massa corpórea de $32,9 \pm 4,64$ kg/m² e PA braquial sistólica de $148,4 \pm 10,96$ e PA braquial diastólica de $87,7 \pm 9,90$ mmHg.

Todos os tratamentos promoveram a redução da PA braquial. A redução da PA sistólica foi maior com OLM 80 mg do que com ANL ($-17,2$ mmHg vs. $-12,2$ mmHg; $p = 0,0045$) (Figura 1). A OLM 80 mg também se associou a uma redução maior da PA diastólica do que o ANL ($-10,8$ mmHg vs. $-5,6$ mmHg; $p < 0,0001$) e do que a OLM 20 mg ($-10,8$ mmHg vs. $-8,3$ mmHg; $p = 0,0237$).

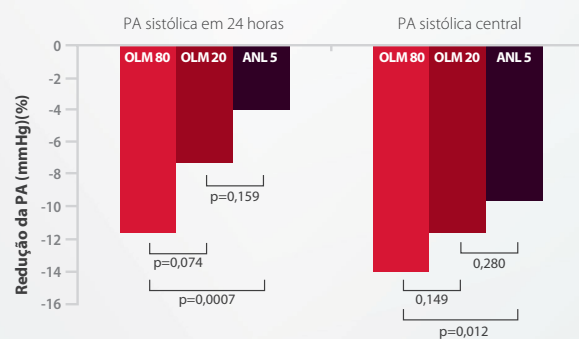


Figura 1. (Adaptada) Redução da PA sistólica em MAPA 24 horas e da PA sistólica central com olmesartana (OLM) e anlodipino

A PA em MAPA 24 horas também foi significativamente reduzida com os três tratamentos. A redução da PA sistólica foi significativamente maior com a OLM 80 mg do que com a OLM 20 mg e com o ANL (Figura 1). A OLM 80 mg também se associou a uma redução significativamente maior da PA diastólica em comparação com o que se observou com o ANL.

A PA sistólica central foi reduzida em 14 mmHg com OLM 80 mg, 12,1 mmHg com OLM 20 mg e 9,7 mmHg com ANL. A redução da PASc foi significativamente maior com OLM 80 mg do que com o ANL ($p = 0,0117$). Não houve diferença entre os grupos na redução da PPc.

A OLM 80 mg foi associada a uma redução significativa da VOP ($-0,58$ m/s; $p = 0,0088$), assim como a OLM 20 mg ($-0,48$ m/s; $p = 0,0362$); por outro lado, o ANL não se associou a uma redução significativa da VOP ($-0,28$ m/s; $p = 0,2065$) (Figura 2).

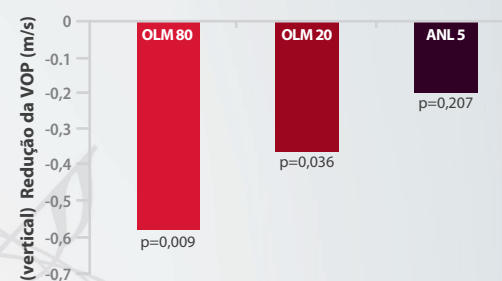


Figura 2. (Adaptada) Redução da velocidade da onda de pulso (VOP) com olmesartana (OLM) e anlodipino (ANL)

Todos os tratamentos foram, de modo geral, bem tolerados. Não houve diferença entre os grupos no padrão nem na distribuição dos eventos adversos mais comuns, que foram cefaleia, tontura, vertigem e dor abdominal. Edema periférico só foi observado no grupo ANL.

CONCLUSÃO

A OLM (80 mg e 20 mg) melhora a rigidez arterial, como demonstrado pela redução da VOP. Além disso, a OLM 80 mg foi responsável por uma redução maior da PA do que o ANL. Esses resultados adicionam evidências de que a OLM tem efeitos benéficos sobre a vasculatura em pacientes com risco cardiovascular elevado.

A associação fixa olmesartana/anlodipino está associada à elevada aderência terapêutica

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

Patient Adherence to Olmesartan/Amlodipine Combinations: Fixed versus Extemporaneous Combinations

Autores: Levi M, Pasqua A, Cricelli I, Cricelli C, Piccinni C, Parretti D, Lapi F.

Fonte: JMCP 2016;22(3):255-262

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um importante problema de saúde pública; porém, apesar dos avanços terapêuticos, o controle da pressão arterial (PA) é inadequado em uma grande proporção de pacientes. Apenas 51,8% dos pacientes com HAS tratados nos EUA atingem níveis de PA abaixo de 140 x 90 mmHg⁵. Na Europa, os níveis-alvo de PA são atingidos por um universo entre 43% e 61% dos pacientes.

A falta de aderência terapêutica ao tratamento anti-hipertensivo é um fenômeno comum que faz aumentar o risco cardiovascular além do custo econômico do seguimento. Uma metanálise mostrou que os pacientes com alta aderência terapêutica apresentam 20% menos eventos cardiovasculares do que aqueles com baixa aderência aos fármacos anti-hipertensivos.

A persistência no uso de anti-hipertensivos é maior com inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e menor com diuréticos e/ou betabloqueadores. Evidências mostram que a aderência terapêutica é inversamente proporcional ao número de comprimidos de anti-hipertensivos utilizados^{18,19}. Assim, o uso de associações fixas de anti-hipertensivos com mecanismos de ação complementares pode melhorar a aderência.

A terapia anti-hipertensiva combinada é recomendada para pacientes com alto risco cardiovascular ou com níveis de PA acentuadamente acima dos níveis-alvo (sistólica > 20 mmHg e diastólica > 10 mmHg). Foi demonstrado que os níveis-alvo de PA são atingidos mais facilmente com terapia combinada de baixas doses do que com a monoterapia em doses altas, além do fato de isso se associar à melhor tolerabilidade e a menores taxas de abandono.

Existem diversas associações fixas de anti-hipertensivos, que frequentemente incluem um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) ou um inibidor da ECA. A olmesartana é o BRA mais utilizado na terapia combinada devido à sua elevada eficácia anti-hipertensiva e ao seu perfil de segurança favorável. A associação olmesartana/anlodipino é uma das mais utilizadas. O objetivo do presente estudo foi comparar a aderência terapêutica à associação fixa olmesartana/anlodipino com aquela alcançada com a associação não fixa.

MÉTODOS

Os parâmetros foram obtidos de um banco de dados de prática clínica da Itália. Foram incluídos pacientes adultos com diagnóstico de HAS e tratamento com associação não fixa de olmesartana e anlodipino (dois comprimidos) ou com a associação fixa olmesartana/anlodipino – 20/5 mg, 40/5 mg ou 40/10 mg (um comprimido). Os pacientes deveriam ter pelo menos seis meses de seguimento com o uso dos fármacos.

A aderência terapêutica foi estimada calculando-se a proporção dos dias cobertos (PDC), ou seja, a quantidade de dias em que o paciente usou os comprimidos disponíveis. Os pacientes foram divididos em três níveis de aderência: alta (PDC ≥ 80%), intermediária (PDC entre 40% e 79%) e baixa (PDC < 40%).

RESULTADOS

Foram analisados 1.833 pacientes que utilizaram a associação não fixa (idade média: 68,1 ± 11,6 anos; 50,8% mulheres) e 3.057 pacientes que utilizaram a associação fixa olmesartana/anlodipino (idade média: 66,6 ± 12,6 anos; 52,2% mulheres).

As características basais foram semelhantes na maioria dos parâmetros, com exceção de maior prevalência de doença coronária e eventos cerebrovasculares no grupo associação não fixa (18,1% vs. 13,5%; p < 0,001, e 16,6% vs. 13,9%; p = 0,004, respectivamente). Por outro lado, os níveis de PA sistólica foram significativamente maiores no grupo associação fixa (148,3 vs. 144,7 mmHg; p = 0,002), assim como o número de medicações concomitantes (8,3 vs. 2,6; p < 0,001).

No grupo associação fixa olmesartana/anlodipino, os pacientes que receberam a dose 40/10 mg apresentavam maior prevalência de diabetes, obesidade, doença vascular periférica, doença cerebrovascular, doença arterial coronária e insuficiência renal do que os pacientes que utilizaram doses menores.

Após seis meses de seguimento, mais da metade dos pacientes tratados com a associação fixa olmesartana/anlodipino (55,1%) apresentou alta aderência terapêutica, enquanto no grupo que utilizou olmesartana e anlodipino separadamente (associação não fixa), apenas 15,9% dos pacientes apresentaram alta aderência (p < 0,001) (**Figura 1**).

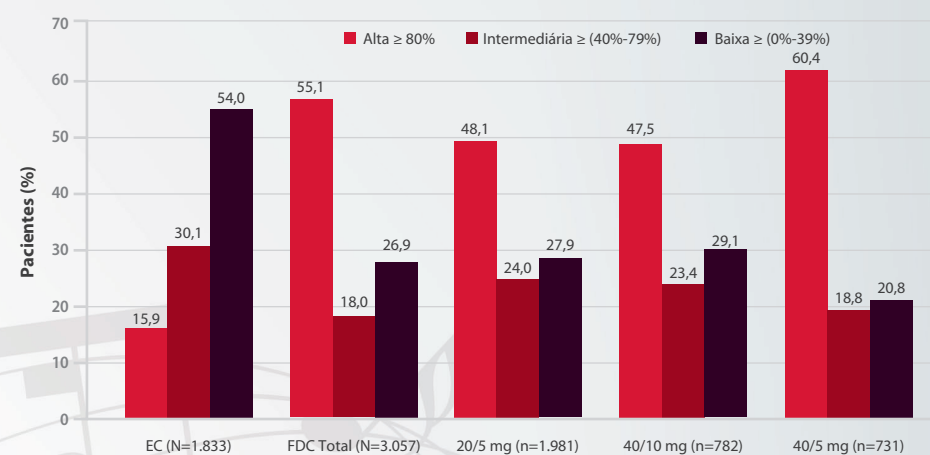


Figura 1. (Adaptada) Comparação da aderência terapêutica entre as associações fixas e não fixas de olmesartana/anlodipino após seis meses de seguimento. Adaptado de Levi et al

Essa diferença se manteve após um ajuste para covariáveis em modelo de regressão logística (razão de chance: 6,65; intervalo de confiança [IC] 95%: 3,1-14,26; p < 0,001).

No grupo associação fixa, a proporção de pacientes com alta aderência terapêutica variou de 47,5%, com a dose 40/10 mg, a 60,4%, com a dose 40/5 mg. A proporção de pacientes com aderência intermediária foi de 18,8% (40/5 mg) a 24% (20/5 mg).

A PDC média foi de 41,4% para a associação não fixa e de 75,6 ± 32,0% para a associação fixa (total); 71 ± 34,2% para a dose 20/5 mg, 67,8 ± 33,5% para 40/10 mg e 67,2 ± 33,9% para a dose 40/5 mg.

CONCLUSÃO

O uso da associação fixa olmesartana/anlodipino está relacionado a uma elevada aderência terapêutica; ela foi significativamente maior neste grupo do que naquele que fez uso concomitante dos dois fármacos de forma não fixa (dois comprimidos). Os achados do presente estudo são concordantes com os de estudos prévios que demonstraram que o uso de associações fixas de anti-hipertensivos está vinculado a uma aderência terapêutica maior.

ACESSE O CONTEÚDO DIGITAL PELO QR CODE



Copyright© Sociedade Iberoamericana de Informação Científica (SIIC), 2017
Indexado na SIIC Data Bases - XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX.pdf
Edição em Português feita pela SIIC Brasil

O texto que está nesta publicação expressa a opinião dos autores que escreveram o artigo na íntegra e não reflete necessariamente a opinião do Laboratório Medley.