

Efeito da amiodarona na relação da concentração sérica/dose do metoprolol em pacientes com arritmias cardíacas.

O uso concomitante de metoprolol e amiodarona é freqüente em pacientes com arritmias, hipertensão arterial ou insuficiência cardíaca congestiva. A interação medicamentosa entre os dois medicamentos nem sempre é considerada. O estudo demonstra que a amiodarona influencia nas concentrações séricas do metoprolol com efeitos colaterais importantes.

Fármaco em estudo: metoprolol

Autoria: FUKUMOTO, K.; TAKASHI, K.; TACHIBANA, K. et al. Effect of amiodarone on the serum concentration/dose ratio of metoprolol in patients with cardiac arrhythmia. *Drugs Metabol Pharmacokinet.*; 21:501-5. 2006

Resumo

Introdução

A amiodarona é uma medicação freqüentemente utilizada em pacientes com arritmias ventriculares ou supraventriculares, com importante uso clínico. O medicamento é metabolizado através da via CYP3A4 e CYP2C8, tendo importantes interações medicamentosas conhecidas com varfarina, fenitoína, entre outros. De outro lado, outro medicamento muito utilizado também em pacientes com arritmias mas também na insuficiência cardíaca congestiva e na hipertensão arterial é o metoprolol. Este beta-bloqueador tem seu metabolismo processado pela via do CYP2D6, uma via que pode ser bloqueada pela amiodarona. Como é bastante freqüente a utilização em comum dos dois medicamentos, este estudo foi desenhado para avaliar a interação entre as duas substâncias com a hipótese de que a amiodarona poderia elevar a dose do metoprolol quando usado concomitantemente.

Métodos

Cento e vinte pacientes com arritmias com idade média de 65,6 anos foram selecionados para o estudo. Os pacientes receberam metoprolol na dose média de 56,7mg duas vezes ao dia por sete dias. Após este período, tiveram sangue venoso coletado e estocado para análise futura. Destes pacientes, 30 também receberam terapia combinada com amiodarona na dose média de 170mg duas vezes ao dia por mais 30 dias. Ao final do período total, novamente foi coletado sangue de todos os pacientes.

A análise sanguínea foi realizada posteriormente sendo medidas as concentrações séricas do metoprolol, da amiodarona e desetilamiodarona, um derivado da metabolização do medicamento inicial. Foram comparadas as razões da concentração de metoprolol sobre sua dose (C/D) sérica nos grupos que receberam o metoprolol isoladamente e em combinação amiodarona.

Resultados

A razão C/D de metoprolol foi significativamente menor no grupo que recebeu metoprolol isoladamente em comparação ao grupo com terapia combinada (90.8±64 vs 136±97.8, P <0.01). Este dado se deu apesar da idade média do grupo com terapia combinada ser maior, além da dose total de metoprolol utilizado também ser superior neste grupo. Uma associação

importante foi identificada entre a razão C/D e a dose da desetilamidarona, sugerindo que este metabólito pode ser o responsável pela inibição da via CYP2D6 de metabolização do metoprolol.

Conclusão

O estudo mostrou que o uso concomitante de metoprolol e amiodarona pode levar a um aumento significativo das concentrações séricas do primeiro medicamento, com uma maior atividade do beta-bloqueador. Este aumento pode explicar o motivo da observação clínica de hipotensão e bradicardia mais freqüentes observados nestes pacientes.

Exemplificação de Fórmula

01. Metoprolol cápsula

Metoprolol.....28,35 mg
Excipiente qsp.....1 cápsula

Mande.....cápsulas.

Posologia: 1 cápsula 2 vezes ao dia ou a critério médico (dose média de acordo com o artigo científico)

A formulação contida neste artigo é apresentada como exemplificação, podendo ser modificada a critério médico.

FARMACOLOGIA RESUMIDA: METOPROLOL

Fármaco	Ebastina
Classe	Betabloqueador cardiosseletivo.
Terapêutica	
Indicações Principais	<ul style="list-style-type: none"> • Distúrbios do ritmo cardíaco, inclusive arritmias ventriculares e supraventriculares. • Infarto agudo do miocárdio suspeito ou confirmado; para prevenção secundária após infarto do miocárdio. • Hipertensão: como monoterapia em associação com outros anti-hipertensivos, como por exemplo, diurético; vasodilatadores periféricos ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs). • Angina do peito: para profilaxia a longo prazo. A nitroglicerina deve ser usada, se necessário, para alívio das crises agudas. • Hipertireoidismo (como medicamento coadjuvante). • Distúrbios cardíacos funcionais com palpitação.
Interações Medicamentosas Principais	<ul style="list-style-type: none"> • Prevenção da enxaqueca. <ol style="list-style-type: none"> 1. Clonidina - se o paciente é tratado com clonidina e metoprolol concomitantemente, e o tratamento com clonidina vai ser descontinuado, o uso de metoprolol deve ser suspenso por vários dias antes que a clonidina seja retirada. Isto porque a hipertensão que pode ocorrer após a retirada da clonidina pode ser aumentada em pacientes que recebem tratamento concomitante com betabloqueadores. 2. Bloqueadores de canal de cálcio - bloqueadores de canal de cálcio, como verapamil e diltiazem podem potencializar o efeito depressivo dos betabloqueadores sobre a pressão arterial, freqüência cardíaca, contratilidade cardíaca e condução atrioventricular. Um bloqueador de canal de cálcio tipo verapamil (fenilalquilamina) não deve ser administrado por via intravenosa a paciente recebendo metoprolol porque existe risco de parada cardíaca nesta situação. Pacientes tomando bloqueador de canal de cálcio tipo verapamil associado ao metoprolol devem ser cuidadosamente monitorizados. 3. Antiarrítmicos classe I e amiodarona - amiodarona, propafenona e outros agentes antiarrítmicos classe I como quinidina e disopirâmida podem potencializar os efeitos de betabloqueadores sobre a freqüência cardíaca e a

- condução atrioventricular.
4. Nitroglicerina - pode aumentar o efeito hipotensivo de metoprolol.
 5. Glicosídeos digitálicos - o uso concomitante de glicosídeos digitálicos pode resultar em bradicardia excessiva e/ou aumento do tempo de condução atrioventricular
 6. Simpatomiméticos - a adrenalina e outros agentes simpatomiméticos (por ex. em gotas oftálmicas e nasais ou antitussígenos) podem, provocar reações hipertensivas quando usadas concomitantemente com betabloqueadores; entretanto, isto é menos provável com doses terapêuticas de fármacos beta 1, seletivos que com betabloqueadores não-seletivos.
 7. Insulina e hipoglicemiantes orais - em pacientes diabéticos que usam insulina, o tratamento com betabloqueadores pode estar associado com o aumento ou com a hipoglicemia prolongada. Betabloqueadores podem também antagonizar o efeito hipoglicemiante das sulfoniluréias. O risco de efeitos é menor com betabloqueadores seletivos como metoprolol que com betabloqueadores não-seletivos. Entretanto, pacientes diabéticos recebendo metoprolol devem ser monitorizados para assegurar que o controle do diabetes está mantido.
 8. Antiinflamatórios não-esteroidais (AINES) - o tratamento concomitante com AINES como indometacina pode diminuir o efeito anti-hipertensivo do metoprolol.
 9. Lidocaína - o metoprolol pode reduzir o *clearance* da lidocaína, levando a um aumento dos efeitos da lidocaína.
 10. Anestésicos gerais - alguns anestésicos de inalação podem aumentar o efeito cardiodepressivo dos betabloqueadores.
 11. Indutores / Inibidores de enzima hepática - podem afetar as concentrações plasmáticas de metoprolol. Por exemplo, a circulação plasmática de metoprolol é reduzida pela rifampicina e pode ser elevada pela cimetidina.

1. Álcool - o metoprolol pode alterar os parâmetros farmacocinéticos do álcool.

**Reações
Adversas
Principais**

Sistema nervoso central e periférico

Comuns: fadiga, vertigens, cefaléia.

Sistema cardiovascular

Comuns: bradicardia, hipotensão postural (ocasionalmente com síncope).

Raras: insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas, edema, palpitação, fenômeno de Raynaud, dor precordial, gangrena em pacientes com distúrbios circulatórios periféricos graves pré-existentes.

Psíquicas

Raras: depressão, decréscimo do alerta mental, sonolência ou insônia, pesadelos.

Trato gastrointestinal

Comuns: náuseas e vômitos, dor abdominal.

Raras: diarreia ou constipação.

Pele e anexos

Raras: *rash* cutâneo (na forma de urticária, lesões cutâneas psoriaseformes e distróficas).

Trato respiratório

Comuns: dispnéia de exercício.

Raras: broncoespasmo (que pode ocorrer em pacientes sem história de doença pulmonar obstrutiva).

Sistema urogenital

Muito raras: distúrbios da potência e da libido, doença de Peyronie (a relação com metoprolol não está definitivamente estabelecida).

Órgãos dos sentidos

Muito raras: distúrbios da visão, olhos secos e/ou irritados, zumbido e, em doses excessivas às recomendadas, dificuldade auditiva.

Sistema endócrino e metabolismo

Muito rara: ganho ponderal.

Sangue

Muito rara: trombocitopenia.

Outros sistemas e órgãos

Muito raras: artrite, fibrose retroperitoneal (a relação com metoprolol não está definitivamente estabelecida).

**Precauções
de Uso**

Como regra geral, não se deve administrar betabloqueadores a pacientes com doença broncoespástica. No entanto, em função de sua relativa cardiosseletividade, metoprolol oral pode ser administrado com cautela a pacientes

com doença broncoespástica de intensidade leve a moderada, que não respondam ou não tolerem outros tratamentos adequados. Uma vez que a seletividade por receptores beta 1 não é absoluta, um agonista beta 2 deve ser administrado concomitantemente e deve-se usar a menor dose possível de metoprolol.

Metoprolol deve ser usado com cautela em pacientes com diabetes mellitus, especialmente nos que recebem insulina ou agentes hipoglicemiantes orais. Os pacientes diabéticos devem ser alertados de que os betabloqueadores podem mascarar a taquicardia que ocorre com a hipoglicemia; porém, outras manifestações de hipoglicemia como vertigens e sudorese podem não ser significativamente suprimidas e a sudorese pode ser aumentada. Os betabloqueadores não devem ser usados em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva não tratada. Esta condição deve, primeiro, ser estabilizada.

Em função de seu efeito negativo na condução atrioventricular, os betabloqueadores devem ser administrados somente com cautela em pacientes com bloqueio atrioventricular de primeiro grau. Se o paciente desenvolver aumento da bradicardia (frequência cardíaca menor que 50 a 55 batimentos por minuto), a dose deve ser gradualmente reduzida ou o tratamento gradualmente descontinuado.

Metoprolol deve ser usado com cautela em pacientes com distúrbios circulatórios arteriais periféricos (por exemplo, doença ou de Raynaud, claudicação intermitente), pois o tratamento com betabloqueadores pode agravar tais condições).

Em pacientes que têm, ou suspeita de terem feocromocitoma, metoprolol deve sempre ser administrado em associação com um alfa-bloqueador.

Metoprolol passa por um extenso metabolismo de primeira passagem e é eliminado principalmente via metabolismo hepático. Portanto, a cirrose hepática pode aumentar a biodisponibilidade sistêmica de metoprolol e reduzir seu *clearance* total, levando ao aumento da concentração plasmática.

Pacientes idosos devem ser tratados com cautela. Um decréscimo excessivo na pressão arterial ou na frequência de pulso pode reduzir o suprimento de sangue aos órgãos vitais a níveis inadequados.

Se o paciente em tratamento com metoprolol necessitar de anestesia geral, o anestesista deve ser informado de que o paciente está recebendo um betabloqueador. Um agente anestésico com o menor efeito cardiodepressor possível deve ser utilizado. Se for extremamente necessária a interrupção da terapia com betabloqueador, isso deve ser feito gradualmente e se completar cerca de 48 horas antes da anestesia geral.

O tratamento com metoprolol não deve ser interrompido repentinamente, sobretudo em pacientes com doença cardíaca isquêmica. Para prevenir a exacerbação de angina pectoris, a dosagem deve ser reduzida gradualmente em 1 a 3 semanas e, se necessário, terapia de substituição deve ser iniciada ao mesmo tempo.

Reações anafiláticas precipitadas por outros agentes podem ser particularmente graves em pacientes que recebem betabloqueadores e podem ser resistentes a doses normais de adrenalina. Sempre que possível, deve-se evitar o uso de betabloqueadores em pacientes que apresentam risco aumentado de anafilaxia. Em pacientes com angina de Prinzmetal (angina do peito variante), os betabloqueadores podem aumentar o número e a duração das crises de angina. Bloqueadores de receptor beta 1 relativamente seletivos, como metoprolol, podem ser utilizados nesses pacientes, mas somente com a máxima cautela.

Os betabloqueadores mascaram alguns dos sintomas clínicos de tireotoxicose. Portanto, quando metoprolol for administrado a pacientes que têm tireotoxicose ou são suspeitos de desenvolvê-la, ambas as funções, tireoidiana e cardíaca, devem ser monitorizadas cuidadosamente.

A síndrome oculomucocutânea total, como descrita com o uso de practolol, não foi relatada com metoprolol. No entanto, parte dessa síndrome (olhos secos

isoladamente ou, ocasionalmente, com *rash* cutâneo) tem ocorrido. Na maioria dos casos, os sintomas revertem quando o tratamento com metoprolol é suspenso. Os pacientes devem ser cuidadosamente observados em relação a efeitos oculares potenciais. Se esses efeitos ocorrerem, deve-se considerar a descontinuação do tratamento.

Hipertireoidismo pode aumentar o *clearance* pré-sistêmico de metoprolol.

Referências:

1. Martindale; *The Complete Drug Reference*; 33ª edição; Pharmaceutical; Massachusetts, 2002.
2. *Mosby's Drug Consult*™. An Imprint of Elsevier Science. St. Louis, EUA; 2002.
3. United States Pharmacopeial Convention; *Drug Information for the Health Care Professional (USP DI)*; 20ª edição.
4. Korolkovas, A. e França, F.F.C.A. *Dicionário Terapêutico Guanabara*. Edição 2001/2002. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro-RJ.
5. P.R. Vade Mécum; Brasil, 10ª edição; Câmara Brasileira do Livro. São Paulo-SP, 2005.
6. Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; *Farmacologia*; 5ª edição (3ª revisão); Editora Guanabara Koogan; Rio de Janeiro, 2005.
7. Goodman & Gilman. *The pharmacological basis of therapeutics*, 11th ed. Bruton, Lazo and Parker editors; Mc Graw Hill Ed. USA, 2006.

Artigo Técnico Cardiologia é parte integrante do **SAP**®, produto exclusivo da Racine Consultores Ltda.