

# Avaliação da inclusão do metoprolol oral no formulário farmacoterapêutico de um hospital universitário

*Metoprolol succinate evaluation for formulary inclusion at the University hospital*

## Gláucia Noblat de Carvalho Santos

Bacharel em Farmácia, especialista em Saúde do Adulto com ênfase em doenças cardiovasculares. Farmacêutica no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos. Salvador, BA. glaucianoblat@gmail.com

## Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat

Professor Associado IV na Universidade Federal da Bahia. Doutor em Medicina e Saúde. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos. Salvador, BA.

**Resumo:** *Objetivo:* Avaliar a necessidade de inclusão do metoprolol oral no Formulário Terapêutico. *Metodologia:* Foi realizada uma revisão da literatura no período janeiro a março de 2012 comparando o metoprolol aos betabloqueadores selecionados de acordo com a indicação registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Foram utilizadas as bases de dados PubMed, Web of Science, LILACS, SciELO e Bireme. Os critérios de inclusão dos estudos foram: ensaios clínicos randomizados, controlados, duplo cego, que avaliaram a eficácia dos betabloqueadores. Os critérios de exclusão foram: ensaios clínicos com controles retrospectivos. Foram incluídos na avaliação de segurança estudos selecionados na revisão de eficácia que dispunham de informações sobre efeitos adversos. A conveniência foi avaliada a partir de informações farmacocinéticas. Para a análise de custo, houve uma avaliação dos preços por região e licitação pública. *Resultados e discussão:* Na análise de eficácia, os estudos incluídos na insuficiência cardíaca não demonstraram diferença de benefício entre o carvedilol e metoprolol, com exceção de um estudo. Para o tratamento do infarto agudo do miocárdio, angina, hipertensão arterial sistêmica e arritmias não houve superioridade entre os representantes. Na análise de segurança, observou-se que os efeitos adversos foram leves e semelhantes para toda a classe. Há uma comodidade associada com o atenolol e metoprolol por permitirem administração única diária. Por fim, a análise de custo com o tratamento foi desfavorável para o metoprolol. *Conclusão:* Diante das evidências e dos critérios de seleção, é possível concluir que os dados são desfavoráveis para a inclusão do metoprolol no formulário terapêutico.

**Palavras-chave:** seleção de medicamentos, doenças cardiovasculares, metoprolol.

**Abstract:** *Objective:* To evaluate the need for inclusion of oral metoprolol Therapy Form. *Methods:* We performed a literature review comparing beta-blockers metoprolol selected. According to the statement recorded in the National Health Surveillance Agency (ANVISA) was made to search the databases U.S. National Library of Medicine (PUBMED), Web of Science / Institute for Scientific Information (ISI), Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS), Scientific Electronic Library (SCIELO) and Cochrane Library (BIREME). Inclusion criteria were studies: Clinical trials evaluating the efficacy of beta-blockers in the indications registered at ANVISA; studies with or without active control groups. Exclusion criterion was: clinical trial with retrospective non-randomized control. Were included in the safety assessment: Studies selected in the efficacy review that had data regarding adverse effects. The convenience was evaluated from information on the half-life of drugs and their dosage regimens. For the cost analysis, finally, there was a search in the website www.comprasnet.gov.br and www.consultaremedios.com where it's possible to see the lowest prices in the region and by public bidding. *Results and discussion:* In the efficacy analysis, the studies included in heart failure showed no difference in benefit between carvedilol and metoprolol, with the exception of the COMET study that was favorable to carvedilol. However, it was not achieved the target dose of metoprolol in this study. For the treatment of IAM was not demonstrated superiority of atenolol, metoprolol and propranolol. We found similar efficacy between the beta-blockers to treat angina. For Hypertension, one study showed a better response in the control of heart rate in the atenolol group, in others there was no difference in benefit between the representatives. For the arrhythmias' treatment studies showed a positive result with the use of atenolol and metoprolol. In the security analysis showed that no adverse effects have led to treatment discontinuation and were similar to the class. The convenience data favored the atenolol and metoprolol allowing once-daily administration. Finally, the analysis cost for treatment is unfavorable for metoprolol, which patent is protected. *Conclusion:* Based on the evaluation of all the steps for selecting is possible to conclude that the data is unfavorable for the inclusion of metoprolol in therapeutic form.

**Keywords:** drug selection, rational use of medicines, beta-blockers, metoprolol

## 1. Introdução

Medicamentos essenciais são aqueles que satisfazem as necessidades prioritárias de saúde da população<sup>1</sup>, sendo, portanto, de importância máxima, básicos e indispensáveis<sup>2</sup>.

O conceito de medicamento essencial foi lançado em 1977 com a publicação da primeira lista modelo da Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>3</sup> e, desde então, ela tem sido revisada a cada dois anos.<sup>4</sup> Após a primeira publicação, o processo de criação e revisão da lista de medicamentos essenciais mudou substancialmente. Antes de 1991, a seleção era feita em grande parte por membros de comitês do Programa da OMS e pela indústria farmacêutica; a partir do ano de 2002, a abordagem baseada em evidências foi adotada.<sup>5</sup> Nos dias atuais, os critérios de seleção são baseados em evidências e, em sequência hierárquica, englobam: eficácia, segurança, conveniência e custo comparativamente favorável.<sup>6</sup>

O processo pelo qual medicamentos são selecionados é complexo.<sup>7</sup> Dessa forma, é importante que a condução do processo seja transparente e consultiva, os critérios de seleção devem estar explícitos e se faz necessário que a lista seja regularmente revisada e atualizada a fim de atender a novas demandas.<sup>3</sup>

A lista de medicamentos essenciais favorece a qualidade de atenção à saúde, a melhor gestão de medicamentos, a auditoria, o treinamento do prescritor e a melhor informação ao paciente.<sup>6</sup>

O cerne da seleção racional é o processo comparativo em que representantes de uma mesma classe terapêutica são confrontados para determinar o real e relevante benefício clínico para o paciente.<sup>8</sup>

No âmbito hospitalar, a seleção dos medicamentos deve levar em consideração a análise da demanda e os aspectos epidemiológicos da instituição.<sup>9</sup>

De acordo com os princípios do Sistema Único de Saúde (SUS), é garantido o acesso universal e igualitário às ações e serviços públicos de saúde, incluindo aos medicamentos, previsto em 1990, e regulamentado em 1998 com a Política Nacional de Medicamentos, que teve, como propósito, assegurar a eficácia, a segurança e a qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso universal àqueles considerados essenciais.<sup>10</sup>

Na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), o metoprolol foi selecionado nas formas de succinato e tartarato para o tratamento da

insuficiência cardíaca (IC) graus II e III e hipertensão arterial sistêmica (HAS), respectivamente.<sup>11</sup> Em 2009, o succinato de metoprolol oral foi incluído na Relação Estadual de Medicamentos Essenciais do Estado da Bahia (RESME-BA), para o uso na IC e na cardiopatia isquêmica.<sup>12</sup>

Os betabloqueadores adrenérgicos, com relação aos efeitos sobre o sistema cardiovascular, inibem as respostas cronotrópicas, inotrópicas e vasoconstritoras à ação das catecolaminas epinefrina e norepinefrina nos receptores beta-adrenérgicos.<sup>13</sup> As diferenças no efeito farmacológico são devido à capacidade de ligação aos receptores alfa e beta adrenérgicos, bem como pelo aumento da produção de óxido nítrico.<sup>14</sup>

A equipe de cardiologia do hospital universitário considera necessária a inclusão do metoprolol no Formulário Terapêutico, que já contempla os betabloqueadores atenolol, carvedilol e cloridrato de propranolol para uso por via oral. O tartarato de metoprolol está atualmente selecionado na forma injetável para o manejo agudo de arritmias.

O objetivo do estudo foi avaliar a necessidade de inclusão do succinato de metoprolol oral no Formulário Terapêutico de um hospital universitário.

## 2. Metodologia

Foi realizada revisão da literatura comparando o metoprolol aos betabloqueadores que fazem parte da seleção do hospital.

De acordo com a indicação registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), foi feita uma busca nas bases de dados U.S National Library of Medicine (PUBMED), Web of Science/ Institute for Scientific Information (ISI), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library (SCIELO) e Cochrane Library (BIREME). O período de busca foi de 01/01/2016 à 31/05/2016, usando, como argumentos de pesquisa as expressões indicadas no Quadro 1.

Os critérios de inclusão para o estudo foram: ensaios clínicos randomizados, controlados, duplo cego que avaliaram a eficácia dos betabloqueadores nas indicações aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); estudos com ou sem grupo controle ativo.

**Quadro 1.** Palavras utilizadas como argumentos de busca dos artigos na revisão.

Insuficiência cardíaca	“heart failure”, “cardiac Failure”, “myocardial Failure”, “Congestive Heart Failure”, “Heart Decompensation”, carvedilol, metoprolol, “Adrenergic beta Antagonists”, “beta Adrenergic Receptor Blockaders”, “Adrenergic beta Receptor Blockaders”, “beta Adrenergic Blocking Agents”.
Infarto agudo do miocárdio	“Myocardial infarction”, “acute myocardial infarction”, betablocker, “Adrenergic beta Receptor Blockaders” atenolol, metoprolol, efficacy, mortality, reinfarct, “heart failure”
Hipertensão arterial sistêmica	“blood pressure”, hypertension, “high pressure”, stroke, “Adrenergic beta Receptor Blockaders”, betablocker, “adrenergic antagonists”, atenolol, metoprolol, carvedilol, propranolol, “quality of life”
Angina	“Adrenergic beta Receptor Blockaders”, betablocker, “adrenergic antagonists”, atenolol, metoprolol, carvedilol, propranolol, angina, “stable angina”, “unstable angina”, “attack angina”, efficacy, exercise, ischemia
Arritmias	Arrhythmia, “Cardiac Dysrhythmia”, “Cardiac Arrhythmia”, “Sinus Arrhythmia”, “heart rate”, atrial fibrillation”, “ventricular arrhythmia” betablocker, “adrenergic antagonist”, metoprolol, carvedilol, atenolol, propranolol, efficacy

Para avaliação de segurança foram incluídos estudos selecionados para a análise de eficácia que dispunham de dados referentes à ocorrência de efeitos adversos.

A conveniência para o paciente foi estudada de acordo com as informações sobre a meia-vida dos medicamentos e seus respectivos regimes posológicos. O custo, por fim, foi avaliado por meio de busca realizada nos sites [www.consultaremedios.com](http://www.consultaremedios.com) e [www.comprasnet.gov.br](http://www.comprasnet.gov.br), nos quais são possíveis visualizar os menores preços na região e dados de licitação pública.

O critério de exclusão foi: ensaios clínicos com controles retrospectivos.

A escala de Jadad (Anexo 1)<sup>15</sup> foi utilizada para a classificação da qualidade dos estudos selecionados a fim de favorecer a avaliação dos resultados a partir das informações de randomização, vendamento e perdas de seguimento dos ensaios clínicos.

### 3. Resultados e discussão

#### 3.1 Eficácia

##### 3.1.1 Insuficiência cardíaca

Foram selecionados sete estudos para a análise da eficácia dos betabloqueadores na IC (Tabela 1). De acordo com a escala de Jadad<sup>15</sup>, apenas três estudos foram classificados como de boa qualidade.

O ensaio clínico COMET<sup>16</sup> observou uma redução absoluta de 6% na mortalidade após cinco anos do estudo e houve um aumento na sobrevida com o uso do carvedilol quando comparado ao metoprolol em 1,4 anos. O Número Necessário para Tratar (NNT) foi 59. Não houve diferença significativa entre os grupos estudados com relação a melhora da classe funcional. É importante ressaltar que o estudo foi realizado com o tartarato de metoprolol e não alcançou a dose plena desse medicamento de 200 mg ao dia, fato esse que pode ter influenciado nos resultados encontrados.

O estudo MERIT-HF (1999) relatou que a adição do succinato de metoprolol ao tratamento padrão, dentre eles, inibidor de enzima conversora de angiotensina e diuréticos, reduziu em 34% a mortalidade por todas as causas. Nos pacientes com IC Classe Funcional (CF) III-IV, a diminuição na mortalidade foi de 38% (95% intervalo de confiança 0,48–0,79). A redução do risco de morte súbita e por agravamento da IC foi 41% e 49% respectivamente. O NNT foi 27.<sup>17</sup>

O COPERNICUS (2001) observou redução da taxa de mortalidade em 35% e da taxa de mortalidade ou hospitalização em 24% nos pacientes em uso de carvedilol quando comparado ao placebo.<sup>18</sup>

É importante ressaltar que uma metanálise de pequenos ensaios clínicos controlados por placebo em pacientes com IC apontou que o uso do betabloqueador pode diminuir a mortalidade total em 30 a 35%.<sup>19</sup>

**Tabela 1.** Características dos estudos selecionados para avaliação da eficácia dos betabloqueadores na IC.

Autor/Ano	População do estudo	Amostra (n)	Intervenção	Controle	Tempo de avaliação	Escala Jadad
BOTONI et al, 2007 <sup>15</sup>	Miocardiolpatia dilatada com FEVE < 55%	39	metoprolol 178,5mg dia	carvedilol 50mg dia	8 meses	2
CHIZZOLA et al., 2000 (Caribe study)	Miocardiolpatia idiopática dilatada com CF NYHA II-III	30	carvedilol 75mg dia	placebo	6 meses	2
FINN-WAAGSTEIN et al, 1993 (MDC study)	Miocardiolpatia dilatada idiopática sintomática com FEVE < 40%	383	metoprolol 100-150mg	placebo	12 meses	2
KATAOKA M et al., 2008	Miocardiolpatia dilatada, isquêmica e doenças valvulares do coração com NYHA II-III	57	metoprolol 80mg dia	carvedilol 20mg dia	4 meses	2
MERIT-HF group, 1999	IC NYHA II-IV	3991	metoprolol 200mg	placebo	1,9 meses	4
PACKER et al, 2001 (Copernicus)	IC de causa isquêmica ou não com FEVE < 25%	2289	carvedilol 50mg	placebo	21 meses	4
POOLE-WILSON et al, 2005 (COMET study)	IC NYHA II à IV	3029	carvedilol 50mg	metoprolol 100mg	56 meses	5
SANDERSON et al, 1994	IC NYHA II à IV	511	carvedilol 50mg	metoprolol 100mg	3 meses	2

O ensaio clínico MDC não demonstrou redução significativa na mortalidade por todas as causas. A redução no risco do grupo succinato de metoprolol foi de 34% ( $p = 0,058$ ). Foi observada melhora significativa na classe funcional da IC nesse estudo com o aumento importante de pacientes com CF I e II ( $p=0,001$ ), capacidade do exercício e efeitos hemodinâmicos em repouso em 60% dos pacientes tratados com succinato de metoprolol no período de doze meses, em comparação com 34% do grupo placebo ( $p=0,009$ ), diferença essa que não foi encontrada no período de seis meses.<sup>20</sup>

Ensaio clínico menores compararam carvedilol 50 mg ao dia com o succinato de metoprolol 100 mg dia ou placebo com evidência de benefício do carvedilol no tratamento da IC, principalmente em pacientes com doença avançada.<sup>21</sup> Kataoka et al (2008) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a capacidade ventilatória ao exercício. O estudo demonstrou que não houve diferença significativa entre os pacientes na relação de ventilação e produção de dióxido de carbono ( $VE/VCO_2$ ) após dezesseis semanas de tratamento, porém foi possível mostrar benefício nos pacientes com Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) menor que 29 % e altos níveis de

BNP (peptídeo natriurético cerebral) em pacientes com IC avançada.<sup>22</sup> O BNP é um neurohormônio secretado pelos ventrículos em resposta à expansão de volume e sobrecarga de pressão<sup>23</sup> e, portanto, é um marcador de disfunção sistólica e diastólica, utilizado como método complementar na avaliação e no acompanhamento de pacientes com IC.<sup>24</sup> Os outros ensaios clínicos incluídos na revisão não conseguiram mostrar diferença de benefício do carvedilol quando comparado ao tratamento com succinato de metoprolol.<sup>25, 26</sup>

Uma revisão sistemática com metanálise avaliou o uso dos betabloqueadores na IC demonstrando benefício na redução da mortalidade por todas as causas, sugerindo a importância dos agentes com ação vasodilatadora, como o carvedilol, em pacientes com IC de causa não isquêmica.<sup>27</sup> Em relação à diferença de benefício dos betabloqueadores de acordo com a severidade da IC, foi publicada uma metanálise que incluiu 16 ensaios clínicos envolvendo 14.857 pacientes, que concluiu que a amplitude do benefício dos betabloqueadores carvedilol, succinato de metoprolol e fumarato de bisoprolol é similar nos desfechos de morbidade e mortalidade, independentemente da classe funcional dos pacientes.<sup>28</sup>

### 3.1.2 Infarto agudo do miocárdio (IAM)

Foram selecionados seis estudos para a análise da eficácia dos betabloqueadores no IAM (Tabela 2). Todos os estudos foram considerados de boa qualidade, de acordo com a escala de Jadad<sup>15</sup>, com exceção do de Wilcox.

Na avaliação da mortalidade por todas as causas, o estudo CAPRICORN (2001) evidenciou redução em 8% no grupo intervenção. Quando avaliadas em conjunto a mortalidade por todas as causas e a readmissão por causa cardiovascular foram 8% menor no grupo carvedilol em comparação ao placebo. No período de um ano, o estudo registrou uma redução absoluta na mortalidade em 2,3% e aumento na FEVE em 32,8% no grupo carvedilol.<sup>29</sup>

Chadda (1986) demonstrou uma redução na taxa de morte súbita em 50% ( $p=0,05$ ). Nos pacientes com IAM e IC prévia, o cloridrato de propranolol reduziu a mortalidade em 27% (13,3% e 18,4%) e a incidência de morte súbita em 47% (5,5% e 10,4%). Nos pacientes sem IC, houve uma redução na mortalidade em 25% (5,9% e 7,8%) e na incidência de morte súbita, 13%.<sup>30</sup>

Os estudos desenvolvidos pelos grupos MIAMI (1985) e COMMIT (2005) avaliaram a intervenção

com o betabloqueador succinato de metoprolol, com o manejo inicialmente endovenoso, seguido de manutenção por via oral. O estudo MIAMI<sup>31</sup> ao avaliar a intervenção precoce para o desfecho mortalidade observou que a administração do succinato de metoprolol no grupo de alto risco estava associada à redução na taxa de mortalidade em 29% quando comparado ao placebo. Na população total, a redução foi de 12%, porém não houve diferença significativa na mortalidade total após um ano (10,6% e 10,7% respectivamente, no grupo succinato de metoprolol e placebo). No estudo COMMIT<sup>32</sup> não foi observada diferença significativa entre os grupos de tratamento na avaliação da mortalidade por todas as causas, de forma individual ou agregada (3,9% e 4,0%,  $p=0,55$ ).

Olsson<sup>33</sup> evidenciou redução significativa na mortalidade cardiovascular nos pacientes com grande área de infarto (32,1% no grupo placebo e 12,5% no grupo succinato de metoprolol,  $p<0,05$ ), bem como na redução da ocorrência de morte súbita (14,7% no grupo placebo e 5,8% no grupo succinato de metoprolol,  $p<0,05$ ).

Wilcox (1980) não demonstrou diferença significativa nas taxas de mortalidade no período de seis semanas nos três grupos de tratamento (7,5% clori-

**Tabela 2.** Características dos estudos selecionados para avaliação da eficácia dos betabloqueadores no IAM.

Autor/Ano	População do estudo	Amostra (n)	Intervenção	Controle	Tempo de avaliação	Escala Jadad
CAPRICORN investigadores, 2001	IAM dentro de 21 dias com disfunção ventricular (FEVE < ou = 40%) com ou sem IC	1959	carvedilol 50mg	placebo	29 meses	5
CHADDA, K et al., 1986	IAM não complicado	3837	propranolol 180mg ou 240mg	placebo	25 meses	3
COMMIT collaborative group, 2005	Suspeita de IAM, atendido no hospital com até 24hr do início dos sintomas	45852	metoprolol venoso seguindo 200mg por via oral	placebo	54 meses	5
MIAMI Trial Research Group, 1985	IAM não complicado com início dos sintomas em 24h	5778	metoprolol venoso seguindo 200mg por via oral	placebo	15 dias	3
OLSSON, G et al, 1985	IAM	301	metoprolol 200mg	placebo	36 meses	3
WILCOX, R G et al, 1980	Suspeita de IAM, atendido no hospital com até 24hr do início dos sintomas	388	propranolol 120mg	atenolol 100mg ou placebo	12 meses	2

drato de propranolol, 8,5% atenolol e 11,6% placebo). Foi observada uma alta taxa de mortalidade nos grupos tratados com betabloqueadores após suspensão precoce destes, ocorrendo sete mortes (n=40) no grupo cloridrato de propranolol e cinco (n=51) no grupo atenolol.<sup>34</sup>

Nos pacientes tratados dentro de sete horas do início do IAM, no estudo MIAMI, a ocorrência de um novo IAM definido foi menor nos pacientes que receberam succinato de metoprolol (70,1%) do que no grupo controle (74,0%). O grupo COMMIT, por sua vez, relatou redução relativa de 15 a 20% no grupo succinato de metoprolol. Olsson também demonstrou diferença na taxa de reinfarto não fatal entre os grupos (21,1% e 11,7% respectivamente, no grupo placebo e succinato de metoprolol,  $p < 0,05$ ).<sup>31-33</sup>

É importante ressaltar que o grupo COMMIT<sup>32</sup> evidenciou alto índice de desenvolvimento de choque cardiogênico no grupo succinato de metoprolol (5,0% e 3,9%;  $p = 0,0001$ ), sendo possível concluir que, nos casos em que há presença de fator de risco como instabilidade hemodinâmica, por exemplo, o uso do betabloqueador precoce não está indicado.

Os benefícios do uso prolongado de betabloqueadores após IAM estão bem estabelecidos na literatura. Uma metanálise publicada aponta que os ensaios clínicos de longo prazo têm evidenciado redução em 23% na taxa de mortalidade, benefícios estes melhores quando comparados às avaliações dos ensaios clínicos de menor tempo, redução em 4%.<sup>35</sup>

### 3.1.3 Hipertensão arterial sistêmica (HAS)

Foram encontrados poucos estudos na literatura que avaliam comparativamente o uso de betabloqueadores na HAS, estando esses restritos à avaliação da redução dos níveis pressóricos e frequência cardíaca (FC). No entanto, é bem estabelecido na literatura o benefício dos betabloqueadores na prevenção secundária de eventos vasculares, bem como na redução do risco de acidente vascular cerebral.<sup>36</sup>

Na Tabela 3 estão listados os ensaios clínicos incluídos na revisão. De acordo com a escala de Jadad, eles foram definidos como de má qualidade metodológica.

Clausen<sup>37</sup> comparou os tratamentos, cloridrato de propranolol e tartarato de metoprolol, com placebo e entre si. As variáveis pressão arterial (PA) e FC sofreram influência com o uso dos betabloqueadores, porém não houve diferença significativa entre os grupos ativos, apenas quando estes foram comparados ao grupo placebo. Chen<sup>38</sup>, da mesma maneira, realizou um estudo de análise de eficácia entre os betabloqueadores metoprolol e atenolol. Boa resposta foi definida como pressão arterial diastólica (PAD) menor ou igual a 90 mmHg ou redução em pelo menos 10 % dos níveis basais. Foram observadas altas taxas de resposta (88% no grupo succinato de metoprolol e 92% no grupo atenolol) na avaliação da FC e PA quando comparado ao início do tratamento ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 3.** Características dos estudos selecionados para avaliação da eficácia dos betabloqueadores no tratamento da hipertensão.

Autor/Ano	População do estudo	Amostra (n)	Intervenção	Controle	Tempo de avaliação	Escala Jadad
CHEN, MF et al, 1995	Chineses hipertensos Estágios 1 e 2	24	metoprolol 100-200mg	atenolol 50-100mg	14 semanas	2
CLAUSEN, N et al, 1979	Hipertensos Estágios 1 e 2 com PAD > ou = 100mmHg após 4 semanas de placebo	18	propranolol 360mg	metoprolol 450mg	28 semanas	2
JAATTELA, A et al, 1990	Idosos hipertensos Estágios 1 e 2	98	metoprolol 50mg	placebo	4 semanas	2
MORLEY, C A et al, 1983	Hipertensão primária Estágios 1 e 2	20	metoprolol 200mg	atenolol 100mg	4 semanas	1

Jaattela<sup>39</sup>, ao avaliar o efeito do succinato de metoprolol comparado ao placebo na população de idosos, evidenciou benefício no grupo de tratamento ativo na redução da PAD ( $p < 0,022$ ), sem haver redução na pressão arterial sistólica e FC.

Morley (1983) foi o único que encontrou diferença entre betabloqueadores, sendo encontrada no período de vinte e quatro horas uma maior redução na FC no grupo atenolol comparado ao succinato de metoprolol (123 bat/min e 133 bat/min,  $p < 0,05$ ). Os níveis pressóricos foram reduzidos duas horas após a administração da dose em ambos os grupos (138x88 mmHg e 143x91 mmHg,  $P < 0.001$ ) e em até vinte quatro horas (147x92 mmHg e 152x94 mmHg,  $P < 0.001$ ) durante o repouso e após exercício.<sup>40</sup>

Recentes metanálises têm sido publicadas na Cochrane avaliando o tratamento da hipertensão com a classe de betabloqueadores. Recentemente foi estudada a eficácia destes como agentes de segunda linha no tratamento da hipertensão primária, visto que esta classe não é uma boa opção terapêutica para manejo da HAS isolada. Foi demonstrada redução de 6x4 mmHg na PA após a primeira dose e de 8x6 mmHg, a partir da segunda dose. Em relação à FC, foi encontrada uma redução de 10 bat/min com o início do tratamento.<sup>41</sup> É válido ressaltar a existência de uma metanálise<sup>42</sup> que discute a escassez de estudos que avaliam comparativamente o efeito dos betabloqueadores entre si, sendo o representante mais estudado o atenolol, representando 75% dos participantes.

### 3.1.4. Angina

Foram incluídos na revisão seis estudos para análise da eficácia dos betabloqueadores no tratamento de angina (Tabela 4). De acordo com a escala de Jadad, apenas o estudo de Van Der Does foi classificado como de boa qualidade.

Borer<sup>44</sup> comparou a eficácia do tratamento com tartarato de metoprolol, cloridrato de propranolol e placebo em pacientes com angina estável sem doença associada. Nesse estudo, foi encontrada resposta significativa nos grupos de tratamento ativo quando comparado ao placebo no que se refere ao aumento da tolerância ao exercício e redução do número de crises anginosas, porém não foi observada diferença entre os betabloqueadores estudados. Brunner<sup>45</sup>, ao estudar o uso do carvedilol em pacientes com angina instável, observou redução significativa do número de crises no período de tratamento ( $p < 0,005$ ). A carga total isquêmica também foi reduzida em 76%.

Floris (1991) avaliou pacientes com angina estável e encontrou uma redução no número de crises anginosas após o uso do succinato de metoprolol (média de 1,29 e 1,13 após 2 e 4 semanas de tratamento) e do atenolol (média de 1,29 e 0,73 após 2 e 4 semanas de tratamento), porém não houve diferença significativa entre os betabloqueadores. Da mesma maneira, foi observada melhora nos testes de exercício (duração do exercício, PA, FC, depressão do segmento-ST) quando comparado ao placebo, mas sem diferença entre os grupos de tratamento ativo.<sup>46</sup>

**Tabela 4.** Características dos estudos selecionados para avaliação da eficácia dos betabloqueadores no tratamento da angina.

Autor/Ano	População do estudo	Amostra (n)	Intervenção	Controle	Tempo de avaliação	Escala Jadad
BORER, JS et al, 1976	Pacientes com angina sem HAS, IC ou outra doença	10	metoprolol 150-300mg propranolol 120-240mg	placebo	4 semanas	2
BRUNNER, M et al, 2000	Pacientes com angina instável	116	carvedilol 50mg	placebo	48 horas	2
FLORIS, B et al, 1991	Pacientes com angina estável	53	metoprolol 200mg	atenolol 100mg	4 semanas	2
FREEDMAN, SB et al, 1987	Pacientes com angina estável	12	carvedilol 25-50 mg atenolol 50mg	placebo	24 horas	2
VAN DER DOES, R et al, 1999	Pacientes jovens e idosos com angina estável	368	carvedilol 50-100 mg	metoprolol 100-200mg	12 semanas	3
WEISS, R et al, 1998	Pacientes com angina de esforço	122	carvedilol 25, 50mg e 100mg	placebo	12 semanas	2

Freedman<sup>47</sup> encontrou aumento significante da média da duração do exercício e redução da isquemia quando comparado carvedilol e atenolol ao placebo, sem haver diferença nos grupos de tratamento ativos. Houve também aumento no tempo entre as crises anginosas em 35% no grupo carvedilol e 51% com atenolol. A única variável que apresentou diferença significativa entre os betabloqueadores foi o tempo para depressão do segmento ST em 1 milímetro (mm) o qual foi aumentado em 54% no grupo carvedilol 50 mg e em 102% no grupo atenolol 50 mg.

Van Der Does<sup>43</sup> estudou a população jovem e idosa com angina estável fazendo a comparação direta entre os betabloqueadores carvedilol e tartarato de metoprolol. Foi observado melhora clínica dos sinais e sintomas de angina induzida por esforço e isquemia miocárdica. No entanto, carvedilol alcançou maior aumento no tempo de ocorrência de depressão do segmento ST em 1 mm com a razão de risco de 1,386 ( $p < 0,005$ ).

Weiss<sup>48</sup> estudou três diferentes doses do carvedilol comparado ao placebo em pacientes com angina de esforço. Observou-se que a média do tempo para a ocorrência da depressão do segmento ST em 1 mm foi maior para as diferentes doses do carvedilol que variou de 22,2 segundos até 44,9 segundos e foram estatisticamente significantes para todas as doses ( $p < 0,0061$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ ).

### 3.1.5 Arritmia

Foram incluídos quatro estudos para análise da eficácia dos betabloqueadores no tratamento das arritmias (Tabela 5). De acordo com a escala de Jadad<sup>15</sup>, os ensaios clínicos de Kuhlkamp e Nergerdh foram classificados como de boa qualidade.

Kuhlkamp<sup>49</sup> mostrou que 50,6% dos pacientes em uso do succinato de metoprolol falharam na fibrilação atrial ou flutter atrial após cardioversão elétrica em comparação com 65% dos pacientes no grupo placebo ( $p = 0,002$ ). A média de dias para a ocorrência de falha no controle da FA foi maior no grupo succinato de metoprolol comparado ao grupo placebo (5 dias – placebo, 13 dias – succinato de metoprolol,  $p = 0,001$ ). A média da FC dos pacientes que falharam no controle da FA ou flutter foi menor no grupo succinato de metoprolol ( $98 \pm 23$  bat/min), diferença esta significativa em relação ao grupo placebo ( $107 \pm 27$  bat/min,  $p = 0,0001$ ). Esse foi um estudo que avaliou o efeito do tratamento crônico em 394 pacientes. Foi o estudo de melhor qualidade incluído na revisão, enfatizando o benefício da intervenção no tratamento de manutenção.

Krittayaphongn et al.<sup>50</sup>, por sua vez, ao avaliar o efeito do atenolol na arritmia ventricular sintomática em pacientes sem doença estrutural, observaram que houve uma redução significativa na média da FC ( $p = 0,001$ ) e na incidência de complexos primários

**Tabela 5.** Características dos estudos selecionados para avaliação da eficácia dos betabloqueadores no manejo das arritmias.

Autor/Ano	População do estudo	Amostra (n)	Intervenção	Controle	Tempo de avaliação	Escala Jadad
KUHLKAMP et al, 2000	Pacientes com FA persistente após cardioversão elétrica	394	metoprolol 100mg	placebo	6 meses	3
KRITTAYAPHONG, R et al, 2002	Pacientes com arritmia ventricular e bloqueio de ramo esquerdo com morfologia de eixo inferior	52	atenolol 50m – 100mg	placebo	1 mês	2
NERGERDH, AK et al, 2007	História de FA persistente e sintomática há mais de 1 ano e cardioversão recente	168	metoprolol 200mg	placebo	6 meses	5
OLSSON, G et al, 1986	Pós IAM com ou sem arritmia ventricular	301	metoprolol 200mg ao dia	placebo	36 meses	1

prematureos ( $p=0,001$ ) em comparação ao placebo após o período de um mês de tratamento. O impacto desse estudo não pode ser comparado à resposta ao tratamento encontrada nos ensaios que avaliaram os pacientes por período mínimo de seis meses.

Nergerdh<sup>51</sup> ao estudar pacientes com FA encontrou que após a primeira cardioversão elétrica 67% dos pacientes em uso do succinato de metoprolol mantiveram o ritmo sinusal por seis meses, comparado a 42% no grupo placebo ( $p=0,02$ ) e, nos pacientes que haviam realizado a segunda cardioversão, 24% no grupo succinato de metoprolol e 8% do grupo placebo mantiveram o ritmo sinusal após seis meses ( $p=0,03$ ). A média da FC após a primeira cardioversão foi 76,1 bat/min no grupo succinato de metoprolol e 88,2 bat/min no grupo placebo ( $p=0,01$ ), diferença significativa também foi observada nos pacientes que falharam no controle da FC ( $p=0,02$ ).

Olsson<sup>52</sup> avaliou o efeito antiarrítmico do tratamento com succinato de metoprolol depois do IAM comparado ao placebo por um período de trinta e seis meses. Foi observado um aumento tanto na complexidade da arritmia ( $p<0,001$ ) quanto na frequência de complexos ventriculares prematureos (PVC) ( $p<0,001$ ) por hora, sendo evidenciada a redução em mais de 75% após três dias de tratamento na taxa de mortalidade nos pacientes tratados com succinato de metoprolol. O que demonstra a importância da intervenção nos pacientes com IAM, associado à arritmia, no manejo agudo e crônico.

Levando-se em consideração que os estudos de IAM utilizam-se de dados referentes à ocorrência de arritmias para avaliação da eficácia dos betabloqueadores, é válido ressaltar que o estudo COMMIT<sup>32</sup> demonstrou redução significativa na ocorrência de óbitos devido a arritmias em 22% ( $p=0,0002$ ) e no risco de fibrilação ventricular em 17%. A análise de subgrupo dos pacientes que apresentavam arritmia no momento da inclusão no protocolo do estudo MIAMI foi publicada por Rehnqvist<sup>53</sup> e relatou redução na ocorrência de PVCs quando comparado aos pacientes do grupo placebo nos primeiros seis meses de tratamento.

### 3.2 Segurança

Dos estudos incluídos na revisão, nove relataram efeitos adversos. A ocorrência de reações adversas a medicamentos (RAM) foi semelhante dentre

os betabloqueadores e a taxa de descontinuação do tratamento por esta causa foi baixa. 2,4 % ( $n=2/83$ ) dos pacientes em uso de metoprolol (tartarato ou succinato) com bradicardia foram excluídos de um estudo<sup>52</sup>. Chadda<sup>30</sup> excluiu 1,14% ( $n=22/1.916$ ) dos pacientes no grupo cloridrato de propranolol devido a hipotensão, foi descrito ocorrência de numerosas RAMs leves, porém sem quantificação. Em um estudo<sup>37</sup> houve a exclusão de um ( $n=18$ ; 5,55%) paciente devido à cefaleia, náusea, tremor, pesadelo e falha na memória.

Em revisão<sup>54</sup> realizada com o intuito de avaliar a ocorrência de efeitos adversos no tratamento com betabloqueadores em pacientes com IC, houve boa tolerância com pouca incidência de efeitos adversos e necessidade de exclusão. Foi identificado um aumento no risco de hipotensão, tontura e bradicardia conforme evidenciado nos estudos incluídos no presente trabalho.

### 3.3 Conveniência

O Quadro 2 mostra os dados de meia-vida dos betabloqueadores estudados e seu respectivo regime posológico.<sup>13</sup>

**Quadro 2.** Propriedades farmacológicas dos principais betabloqueadores adrenérgicos

Medicamento	Dose diária	Meia-vida (horas)	Frequência (horas)
atenolol	50-100mg	6-9	12 - 24
carvedilol	12,5-50mg	7-10	12
succinato de metoprolol	50-400mg	3-7	12 - 24
cloridrato de propranolol	40-240mg	3-4	6 - 12

Para a OMS, adesão é um fenômeno multidimensional determinado pela interação de cinco dimensões, sendo elas: sistema e equipe de saúde, fatores socioeconômicos, relacionados ao tratamento, paciente e doença.<sup>55</sup>

No que tange aos aspectos relativos ao tratamento, é evidente a melhor comodidade associada ao uso do succinato de metoprolol e atenolol por permitirem o regime de administração única diária o que favorece a continuidade do tratamento pelo paciente. No entanto, existem condições clínicas nas quais

esses medicamentos serão prescritos no intervalo de doze horas equiparando-se, nessas situações, ao uso do carvedilol e cloridrato de propranolol que exige tal regime posológico. No entanto, o cloridrato de propranolol pode ser utilizado até a cada seis horas o que desfavoreceria a adesão ao tratamento pelo paciente.

De acordo com o Quadro 2, percebe-se que há uma grande similaridade entre as meias-vidas do succinato de metoprolol e do cloridrato de propranolol, contrastando com o regime posológico de tais betabloqueadores. Isto ocorre devido à maior taxa de ligação às proteínas plasmáticas do cloridrato de propranolol quando comparado ao succinato de metoprolol (90% e 12%, respectivamente), o que favoreceria o melhor regime posológico para o cloridrato de propranolol. Contudo, o succinato de metoprolol é um medicamento produzido na forma farmacêutica sólida oral de liberação controlada constituído de grânulos recobertos por uma camada de polímero o qual controla a velocidade de liberação, proporcionando um perfil constante de concentração plasmática, possibilitando uma maior duração no efeito terapêutico e, logo, melhor comodidade no tratamento.<sup>56</sup>

De acordo com um estudo<sup>57</sup> realizado para avaliar as causas que contribuíam para a não adesão ao tratamento da hipertensão em 383 pacientes, foi identificado que a principal era o alto custo dos medicamentos, seguido pelo regime posológico complexo e frequência de RAM. Assim, percebe-se que a comodidade posológica é um fator de extrema importância para a continuidade do tratamento, estando entre os principais pontos para análise em conjunto com o custo e a segurança.

### 3.4 Custo

A pesquisa de preço foi feita por meio dos sites 'Consulta Remédios' ([www.consultaremedios.com.br](http://www.consultaremedios.com.br)) e 'Compras Net', esse último um portal de compras do governo federal utilizado para realização, cadastramento e consulta de pregões a nível federal ([www.comprasnet.gov.br](http://www.comprasnet.gov.br)). A pesquisa objetivou avaliar o custo mensal associado à utilização de cada betabloqueador pesquisado.

O succinato de metoprolol apresentou o maior custo unitário comparado aos outros betabloqueado-

res (Quadro 3) e isso se deve ao fato de esse medicamento ainda estar sob a patente da indústria.

**Quadro 3.** Custo dos betabloqueadores por meio da aquisição direta em farmácia comunitária e por via registro de preço.

Medicamento	Apresentação	Consulta Remédios (valor unitário - reais)	Compras Net (valor unitário - reais)
atenolol	100mg cx 28cp	0,24	0,04
carvedilol	25mg cx 30cp	0,78	0,10
succinato de metoprolol	100mg cx 30cp	2,14	0,81
cloridrato de propranolol	40mg cx 30cp	0,06	0,01

Ao analisarmos comparativamente o custo mensal de um paciente internado em uso de succinato de metoprolol 200 mg via oral ao dia e carvedilol 50 mg via oral ao dia, encontramos que o uso do metoprolol representará um aumento de 810% (metoprolol R\$ 48,60 e carvedilol R\$ 6,00).

O aumento dos custos com medicamentos é um problema mundial, discutido de forma ampliada na literatura, principalmente os gastos com medicamentos.<sup>58</sup> A OMS<sup>59</sup> estima que 15% da população mundial consome mais do que 90% da produção farmacêutica.

É importante ressaltar que o monopólio leva a preços excessivos. No processo de seleção de medicamentos é dada preferência à escolha de medicamentos produzidos por múltiplos fabricantes<sup>8</sup>, porém o elevado custo não é condição *sine qua non* para exclusão de um medicamento da lista visto que este pode representar a melhor opção terapêutica para uma dada condição clínica.

## 4. Conclusão

A partir da análise de eficácia nos estudos incluídos na revisão, é possível concluir que, na indicação da IC, é mais importante decidir sobre a introdução do betabloqueador do que o representante da classe podendo ser prescrito carvedilol ou succinato de metoprolol com o objetivo de melhora dos

sintomas e redução da mortalidade. Com relação à prevenção primária nos pacientes com angina, foi possível concluir que a eficácia dos betabloqueadores é similar. Nos pacientes com IAM, a utilização do betabloqueador por via venosa no manejo agudo, seguido pela administração por via oral, resulta na diminuição da área do infarto, da incidência de arritmias e de dor. Os estudos demonstraram benefício na prevenção secundária associado ao uso do succinato de metoprolol, cloridrato de propranolol e atenolol. No manejo das arritmias, o succinato de metoprolol é o representante mais utilizado e com evidência de resposta positiva ao tratamento agudo. No tratamento de manutenção, tanto o succinato de metoprolol quanto o atenolol se mostraram benéficos. Para o manejo da HAS foi observado o elevado uso do atenolol, efeito esse que pode ser observado com a administração do succinato de metoprolol e cloridrato de propranolol conforme estudos incluídos no presente trabalho. É importante ressaltar que a classe de betabloqueadores não é utilizada como primeira linha para tratamento da hipertensão devido ao risco do uso na população idosa, a presença de evidência de outras classes terapêuticas com maior benefício em populações especiais, dentre outros. O uso desta classe na hipertensão é justificado principalmente em pacientes com condições clínicas prévias que se beneficiariam deste tratamento como na IC, por exemplo.

A análise de segurança demonstrou que os efeitos adversos ocorrem de maneira similar entre os representantes da classe de betabloqueadores. Nos estudos incluídos houve um percentual baixo de exclusão de pacientes por esta causa. Os efeitos adversos mais comuns foram tontura, bradicardia, hipotensão e extremidades frias.

A avaliação de conveniência evidenciou o benefício na adesão para o uso do succinato de metoprolol e atenolol, os quais permitem administração no intervalo de doze e vinte quatro horas. O carvedilol exige uso a cada doze horas e o cloridrato de propranolol pode ter sua frequência de administração variando para o uso a cada seis até 12 horas.

Os dados de custo mensal por paciente são desfavoráveis à inclusão do succinato de metoprolol no formulário, pois representaria um aumento em importante quando comparado aos gastos com o carvedilol.

O estudo teve como limitações o pequeno número de ensaios clínicos que avaliavam comparativamente

a eficácia dos betabloqueadores de acordo com os critérios de inclusão determinados nesta revisão. Outro importante fator que limitou a revisão foi a diversidade de desfechos medidos nos estudos prejudicando a comparação entre eles, grande heterogeneidade quanto ao tempo de avaliação de resposta à intervenção e tamanho amostral. A avaliação dos dados de segurança a partir dos estudos selecionados para a eficácia representou um limitante na análise.

Diante das evidências apresentadas e levando-se em consideração os critérios de seleção em nível hierárquico, é possível concluir que os dados são desfavoráveis à inclusão do succinato de metoprolol no formulário terapêutico do hospital, visto que este possui eficácia, segurança e conveniência semelhante aos betabloqueadores selecionados, mas possui custo elevado. Dessa forma, o succinato de metoprolol poderia ser reservado para os casos em que haja contraindicação aos demais betabloqueadores ou nas situações em que o paciente apresente comorbidades que justifiquem o uso deste medicamento.

## Referências

1. World Health Organization. The selection and use of essential medicines. Report of the WHO Expert Committee (including the 12th Model List of Essential Medicines). *Technical Report Series* nº 914. Geneva: WHO; 2003.
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome*. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
3. Hogerzeil HV. The Concept of Essential Medicines: Lessons for Rich Countries. *BMJ* 2004; 329:1169.
4. Kar SS, Pradhan HS, Mohanta GP. Concept of essential medicines and rational use in public health. *Indian J Community Med* 2010; 35(1):10-13.
5. Laing R, Waning B, Gray A, Ford N, Hoen E. 25 years of the WHO essential medicines lists: progress and challenges. *The Lancet* 2003; 361:1723-1729
6. Wannmacher L. Importância dos Medicamentos Essenciais em Prescrição e Gestão Racionais. *Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados*. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
7. Magarinos-Torres R, Pagnoncelli D, Filho ADC, Osorio-de-Castro CGS. Vivenciando a seleção de medicamentos em hospital de ensino. *Rev Bras Educ Med* 2011; 35(1):77-85.

8. Wannmacher L. Medicamentos Essenciais: vantagens de trabalhar neste contexto. *Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados*. Brasília: Ministério da Saúde, 2006; 3(2):1-6.
9. Novaes MRCG, Souza NNR, Néri EDR, Carvalho FD, Bernardino HMOM, Marcos JF. *Guia de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*. São Paulo: Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar (SBRAFH), 2009; 356.
10. Dal Pizzol TS, Trevisol DJ, Heineck I, Flores LM, Carmargo AL, Koenig A, et al. Adesão a listas de medicamentos essenciais em municípios de três estados brasileiros. *Cad Saúde Publica* 2010; 26(4):827-836.
11. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais*: Rename. Brasília; 2004.
12. Secretaria de Saúde (Bahia). Superintendência de Assistência Farmacêutica, Ciência e Tecnologias em Saúde. Diretoria de Assistência Farmacêutica. *Relação Estadual de Medicamentos Essenciais (RESME-BA)*. Salvador: SES Bahia; 2009.
13. Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. *Farmacologia clínica - Fundamentos da Terapêutica Racional*. (3. ed.) Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan 2004; 705.
14. Bortolotto LA, Consolim-Colombo FM. Betabloqueadores adrenérgicos. *Rev Bras Hipertens* 2009; 16(4):215-220.
15. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, et al. Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17(1):1-12.
16. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:7-13.
17. 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; 353:2001-07.
18. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mochasi P et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1651-1658.
19. Heidenreich PA, Lee TT, Massie BM. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:27-34.
20. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342:1441-46.
21. Chizzola PR, Freitas HF, Caldas MA, Costa JM, Meneghetti C, Marinho NV et al. Effects of Carvedilol in Heart Failure due to Dilated Cardiomyopathy. Results of a Double-blind Randomized Placebo-controlled Study (CARIBE Study). *Arq Bras Cardiol* 2000; 74:238-242.
22. Kataoka M, Satoh T, Yoshikawa T, Nakamura I, Kohno T, Yoshizawa A, et al. Comparison of the Effects of Carvedilol and Metoprolol on Exercise Ventilatory Efficiency in Patients With Congestive Heart Failure. *Circ J* 2008; 72:358-363.
23. Fernandes F, Mady C. Qual o valor do BNP na prática clínica em pacientes com insuficiência cardíaca? *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49:124-124.
24. Richards AM. The natriuretic peptides in heart failure. *Basic Res Cardiol* 2004; 99:94-100.
25. Botoni FA, Poole-Wilson PA, Ribeiro ALP, Okonko DO, Oliveira BMR, Pinto AS et al. A randomized trial of carvedilol after renin-angiotensin system inhibition in chronic chagas cardiomyopathy. *Am Heart J* 2007; 153:544e1-e8.
26. Sanderson JE, Chan SKW, Yip G, Yeung LYC, Chan KW, Raymond K et al. Beta-Blockade in Heart Failure A Comparison of Carvedilol With Metoprolol. *J Am Coll Cardiol* 1994; 34:1522-8.
27. Bonet S, Agustí A, Arnau JM, Vidal X, Diogène E, Galve E et al. B-Adrenergic Blocking Agents in Heart Failure. Benefits of Vasodilating and Nonvasodilating Agents According to Patients' Characteristics: a Meta-analysis of Clinical Trials. *Arch Intern Med* 2000; 160:621-7.
28. Bouzamondo A, Hulot JS, Sanchez P, Lechat P. Beta-blocker benefit according to severity of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5:281-289.
29. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1385-90.
30. Chadda K, Goldstein S, Byington R, Curb JD. Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1986; 73:503-510.
31. MIAMI trial research group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6:199-211.
32. COMMIT collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1622-32.
33. Olsson G, Rehngvist N, Sjogren A, Lundman t. Long-term treatment with metoprolol after myocardial infarction: effect on 3 years mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:1428-37.

34. Wilcox RG, Roland JM, Banks DC, Hampton JR, Mitchell JR. Randomised trial comparing propranolol with atenolol in immediate treatment of suspected myocardial infarction. *Br Med J* 1980; 280:885-8.
35. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrinson J. B-Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br Med J* 1999; 318:1730-7.
36. The Dutch TIA Trial Study Group. Trial of Secondary Prevention With Atenolol After Transient Ischemic Attack or Nondisabling Ischemic Stroke. *Stroke* 1993; 24:543-8.
37. Clausen N, Damsgaard T, Mellempgaard K. Antihypertensive effect of a non-selective (propranolol) and a cardioselective (metoprolol) B-Adrenoceptor blocking agent at rest and during exercise. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7:379-383.
38. Chen MF, Yang CY, Chen WJ, Lee CM, Wu CC, Liao CS, et al. A double-blind comparison of once-daily metoprolol controlled-release and atenolol in the treatment of Chinese patients with mild to moderate hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1995; 9:401-6.
39. Jaatela A, Baandrup S, Houtzagers J, Westergren G. The efficacy of low dose metoprolol CR/ZOK in mild hypertension and in elderly patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacol* 1990;30(2 Suppl):S66-71
40. Morley CA, Cavalcanti C, Perrins EJ, Sutton R. A Comparison of once daily atenolol and Metoprolol SA in mild to moderate hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15:715-717.
41. Chen JM, Heran BS, Perez MI, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of beta-blockers as second-line therapy for primary hypertension. *The Cochrane Library* 2010; 12.
42. Wiysonge Charles Shey U., Bradley Hazel A, Mayosi Bongani M, Maroney Roy T, Mbewu Anthony, Opie Lionel, Volmink Jimmy. Beta-blockers for hypertension. *The Cochrane Library* 2009; 12.
43. Van Der Does R, Hauf-Zachariou U, Pfarr E, Holtbrügge W, König S, Griffiths M, Lahiri A. Comparison of Safety and Efficacy of Carvedilol and Metoprolol in Stable Angina Pectoris. *Am J Cardiol* 1999; 83:643-649.
44. Borer JS, Comerford MB, Sowton E. Assessment of metoprolol, a cardioselective beta-blocking agent, during chronic therapy in patients with angina pectoris. *J Int Med Res* 1976; 4:15-22.
45. Brunner M, Faber TS, Greve B, Keck A, Schnabel P, Jeron A, Meinertz T, Just H, Zehender M. Usefulness of Carvedilol in Unstable Angina Pectoris. *Am J Cardiol* 2000; 85:1173-1178.
46. Floris B, Paoletti G, Pelizza L, Bertulla A, Motolese M. A comparison of metoprolol OROS with atenolol in the treatment of effort angina pectoris: a randomized double-blind study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1991; 29:139-43.
47. Freedman SB, Jamal SM, Harris PJ, Kelly DT. Comparison of Carvedilol and Atenolol for Angina Pectoris. *Am J Cardiol* 1987; 60:499-502.
48. Weiss R, Ferry D, Pickering E, Smith LK, Dennish G, Krug-Gourley S, et al. Effectiveness of Three Different Doses of Carvedilol for Exertional Angina. *Am J Cardiol* 1998; 82:927-931.
49. Kühlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:139-46.
50. Krittayaphong R, Bhuripanyo K, Punlee K, Kangkagate C, Chaithiraphan S. Effect of atenolol on symptomatic ventricular arrhythmia without structural heart disease: A randomized placebo-controlled study. *Am Heart J* 2002; 144(6):e10.
51. Nergårdh AK, Rosenqvist M, Nordlander R, Frick M. Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2007; 28:1351-7.
52. Olsson G, Rehnqvist N. Evaluation of antiarrhythmic effect of metoprolol treatment after acute myocardial infarction: relationship between treatment responses and survival during a 3-year follow-up. *Eur Heart J* 1986; 7:312-9.
53. Rehnqvist N, Olsson G, Erhardt L, Ekman AM. Metoprolol in acute myocardial infarction reduces ventricular arrhythmias both in the early stage and after the acute event. *Int J Cardiol* 1987; 15:301-8.
54. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Curtis JP, Foody JM, Sedrakyan A. Adverse effects of blocker therapy for patients with heart failure: a quantitative overview of randomized trials. *Arch Intern Med* 2004; 164:1389-94.
55. Gusmão JL; Mion D. Adesão ao tratamento – conceitos. *Rev Bras Hipertens* 2006; 13: 23-25.
56. Pezzini BR; Silva MAS, Ferraz HG. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. *Rev Bras Cienc Farm* 2007; 43:491-502.
57. Sarquis LMM, Dell'acqua MCQ, Gallani MCBJ, Moreira RM, Bocchi SCM, Tase TH et al. A adesão ao tratamento na hipertensão arterial: análise da produção científica. *Rev Esc Enf USP* 1998; 32:335-53.
58. Luiza VL, Castro CGSO, Nunes JM. Aquisição de medicamentos no setor público: o binômio qualidade-custo. *Cad Saúde Pública* 1999; 15:769-776.
59. Hunt P, Khosla R. Acesso a medicamentos como um direito humano. *Sur; Rev Int direitos human* 2008; 5(8):100-121.

## Anexo 1

### Escala de Jadad – Avaliação do Ensaio Clínico

- 1) Um ponto para cada resposta positiva
- 0) 0 pontos para cada resposta negativa

Há descrição da randomização?  
Há descrição dos vendamentos?  
Há descrição das perdas de seguimento?

Seguir:



Mais um ponto para cada se houver:

- a) Randomização apropriada
- b) Vendamento apropriado

Menos um ponto se houver:

- a) Randomização inapropriada
- b) Vendamento inapropriado

**RESULTADO: Total de pontos: entre 0 a 5 |**  
**<3 = Má qualidade**

*Jadad A.R. et al. Control Clin Trials 17(1):1-12, 1996.*