

Novas evidências farmacológicas para o Metoprolol como ferramenta terapêutica em diferentes patologias cardiovasculares: uma revisão

New pharmacological evidence for Metoprolol as a relevant therapeutic tool: a review

DOI:10.34119/bjhrv6n3-055

Recebimento dos originais: 10/04/2023

Aceitação para publicação: 08/05/2023

Rachel Melo Ribeiro

Doutora em Biotecnologia

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Av. dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65080-805

E-mail: rachelmeloribeiro@gmail.com

Gildean Pereira Costa

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Av. dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65080-805

E-mail: gildean.costa@discente.ufma.br

João Pedro Silva Majewski

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Av. dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65080-805

E-mail: jps.majewski@discente.ufma.br

João Pedro Lima dos Santos

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Av. dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65080-805

E-mail: jpl.santos@discente.ufma.br

Marina Gomes Cantanhede

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Av. dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65080-805

E-mail: marina.gomes@discente.ufma.br

Isabela Carolyne de Melo Costa

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Av. dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65080-805

E-mail: isabela.costa@discente.ufma.br

Emanoel Ribeiro de Brito Junior

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Av. dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65080-805

E-mail: brito.emanoel@discente.ufma.br

Wesley do Nascimento Silva

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Av. dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65080-805

E-mail: wn.silva@discente.ufma.br

RESUMO

Introdução: o metoprolol, um bloqueador dos receptores β 1-adrenérgicos cardíacos, é um fármaco aprovado para o tratamento de angina, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, arritmias e hipertensão. Baseado nisso, o presente estudo tem como objetivo trazer atualizações das evidências farmacológicas desse fármaco nas diversas doenças cardiovasculares. **Metodologia:** trata-se de uma revisão sistemática na qual foram selecionados artigos científicos publicados nas bases de dados do pubmed, entre os anos de 2021 e 2022. Utilizou-se os descritores: *metoprolol* or *pharmacokinetic*, *pharmacodynamics*, *efficacy*, *adverse effect*, combinados por meio do operador and. Foram encontrados 46 artigos, dos quais 17 preencheram os critérios de seleção e, portanto, estão incluídos neste estudo. **Resultados:** em relação ao uso clínico do metoprolol, esse se mostrou benéfico no tratamento de arritmias após ressecção de hepatocarcinoma, na melhora cardíaca em pacientes com marca-passo permanente, em indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, além de terem sido citados no aumento da sobrevida em pacientes com dissecação de aorta tipo b. Quando combinado a outra droga, mostrou-se benéfico tanto na insuficiência cardíaca e na aterosclerose de carótida, quanto na obesidade hipotalâmica. No que se refere a evento adverso, pacientes em uso de metoprolol foram mais propensos a pesadelos do que aqueles expostos a outra droga antagonista beta-adrenérgica, como carvedilol ou labetalol. Além disso, quando comparado com outro fármaco, ele não obteve vantagem em relação ao esmolol para a realização de angiotomografia e foi menos eficaz na terapia anti-hipertensiva de homens com disfunção erétil. Por fim, no que se refere a novos métodos de detecção ou intervenção terapêutica do uso do metoprolol, um estudo obteve sucesso na descoberta de um nova forma de quantificar o metoprolol no plasma de ratos, enquanto outro estudo recente, abordou considerações relevantes na terapia personalizada do fármaco, baseado no polimorfismo genético da *cyp2d6*. **Conclusão:** a presente revisão sistemática corrobora atualizações do uso do metoprolol encontradas na literatura atual, contribuindo para a instituição de terapêutica personalizada ao paciente portador de doença cardiovascular.

Palavras-chaves: farmacologia clínica, Metoprolol, doenças cardiovasculares, avanço terapêutico.

ABSTRACT

Introduction: metoprolol is an adrenergic receptor antagonist that competitively blocks beta-1 receptors and has minimal effects on beta-2 receptors. It is a fda-approved drug to treat angina, heart failure, myocardial infarction, arrhythmias, and hypertension. Based on this, the present study aims to bring updates of the pharmacological evidence of this drug in various cardiovascular diseases. **Methodology:** this is a systematic review in which scientific articles published in the pubmed database in the years 2021 and 2022 were selected. The descriptors

used were: *metoprolol* or *pharmacokinetic*, *pharmacodynamics*, *efficacy*, *adverse effect*, combined through the and operator. A total of 46 articles were found, of which 17 met the selection criteria and are therefore included in this study. Results: regarding the clinical use of metoprolol, it proved to be beneficial in the treatment of arrhythmias after resection of hepatocellular carcinoma, in cardiac improvement in patients with permanent pacemakers, in individuals with obstructive hypertrophic cardiomyopathy, in addition to having been mentioned in the increase in survival in patients with type b aortic dissection. When combined with another drug, it proved to be beneficial both in heart failure and in carotid atherosclerosis, as well as in hypothalamic obesity. With regard to adverse events, patients using metoprolol were more prone to nightmares than those exposed to another beta-adrenergic antagonist drug, such as carvedilol or labetalol. In addition, when compared with another drug, it did not have an advantage over esmolol for performing angiotomography and was less effective in antihypertensive therapy in men with erectile dysfunction. Finally, with regard to new methods of detection or therapeutic intervention in the use of metoprolol, one study was successful in discovering a new way to quantify metoprolol in rat plasma, while another developed a (method) useful in personalized therapy of the drug, based on the *cyp2d6*'s genetic polymorphism. Conclusion: this systematic review corroborates updates on the use of metoprolol found in the current literature, contributing to the establishment of personalized therapy for patients with cardiovascular disease.

Keywords: clinical pharmacology, Metoprolol, cardiovascular diseases, therapeutic advance.

1 INTRODUÇÃO

O metoprolol é um antagonista cardiosseletivo dos receptores adrenérgicos (assim como o atenolol), que bloqueia competitivamente os receptores β -1 adrenérgicos com efeitos mínimos ou inexistentes nos receptores β -2 adrenérgicos. Esse fármaco é capaz de diminuir o débito cardíaco por efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos. A sua administração em indivíduos normais resulta em redução da frequência cardíaca e do débito cardíaco, fato esse que pode estar relacionado à dose e à concentração. (MORRIS; DUNHAM, 2022).

De acordo com Brunton *et al.* (2018), o metoprolol sofre absorção quase completa após administração oral; todavia, possui baixa biodisponibilidade (aproximadamente 40%), devido à sua biotransformação de primeira passagem. É uma substância metabolizada no fígado, no qual a CYP2D6 é a principal enzima envolvida, e apenas 10% do fármaco administrado é recuperado na urina de forma inalterada. No que se refere a seus efeitos adversos, pode-se citar: hipotensão, bradicardia, prolongamento do tempo de condução átrio-ventricular, prolongamento do intervalo QRS, convulsões, depressão, hipoglicemia (BRUNTON *et al.*, 2018).

O metoprolol é uma droga aprovada pela FDA no tratamento de doenças como: angina, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, arritmias e hipertensão; além de ser, também, recomendado para crise de tireoide e hemangioma coróide circunscrito (ZAMIR *et al.*, 2022).

Esse fármaco é capaz de inibir a atividade dos nervos simpáticos e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que reduz o consumo de oxigênio pelo miocárdio, melhora a função cardíaca e reduz a carga de fibrilação atrial, ao mesmo tempo em que melhora a dispersão do intervalo QT (YE *et al.*, 2022).

Em se tratando do seu uso como antiarrítmico, consoante Ritter *et al.* (2020), as arritmias ventriculares pós-IAM são decorrentes, em parte, do aumento da atividade simpática, fornecendo uma fundamentação para usar betabloqueadores nessa situação. Além disso, os betabloqueadores também são usados para prevenir crises paroxísticas de fibrilação atrial quando essas ocorrem em situação de ativação simpática. Na insuficiência cardíaca, o uso de betabloqueadores (como o metoprolol) é indicado para todos os pacientes (mesmo assintomáticos), pois está associado à melhora da sobrevida. Essa doença é acompanhada por ativação potencialmente perigosa do sistema nervoso simpático, bem como do sistema renina-angiotensina, fornecendo um embasamento para o uso desse fármaco (RITTER *et al.*, 2020).

Quanto ao tratamento da hipertensão, seu uso deixou de ser 1^a linha e está indicado em casos específicos em que há associação com outra doença para a qual este fármaco é indispensável (HAS + IC, por exemplo), ou em casos específicos de crise hipertensiva (como dissecção aórtica aguda) (BRUNTON *et al.*, 2018).

Além dessas aplicações clássicas, várias pesquisas têm sido desenvolvidas a fim de analisar a funcionalidade do metoprolol em outras doenças cardiovasculares, fato esse que reafirma sua relevância ante a farmacologia atual. Baseado nisso, o presente estudo tem como objetivo trazer atualizações das evidências farmacológicas acerca do uso do metoprolol nas diversas doenças cardiovasculares.

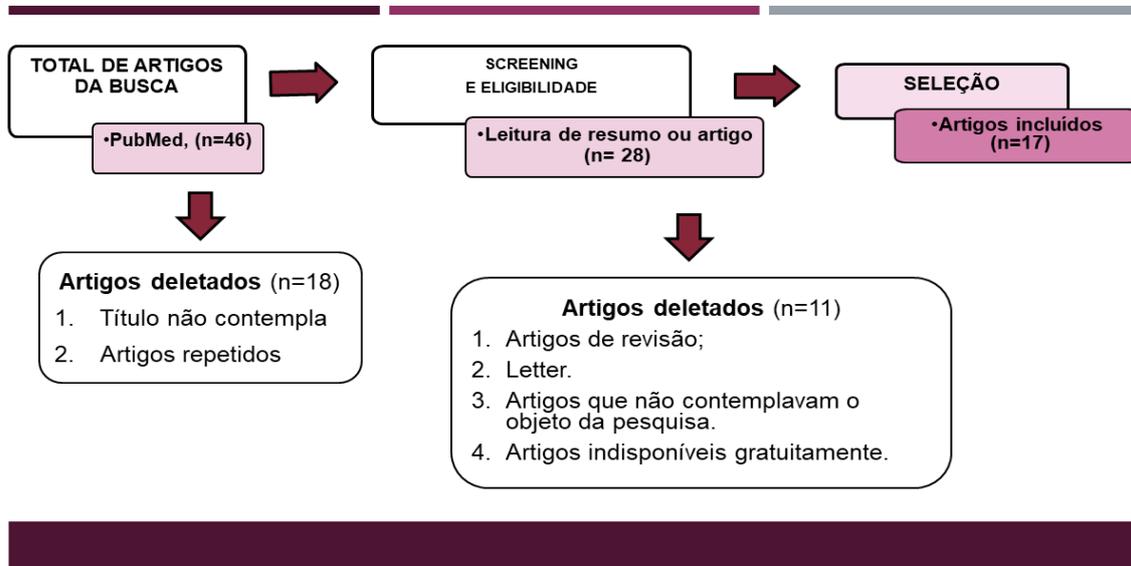
2 METODOLOGIA

Para o desenvolvimento do trabalho, foi realizado uma busca criteriosa de artigos científicos originais publicados nas bases de dados do PubMed, utilizando os descritores metoprolol or pharmacokinetic, pharmacodynamic, efficacy, adverse effect combinadas por meio do operador booleano AND, de acordo com as diretrizes preconizadas do PRISMA.

Como critérios de inclusão foram considerados os estudos originais, que apresentaram os descritores no título ou no resumo e escritos na língua inglesa. Foram excluídos os artigos escritos em outras línguas, que não inglês, além daqueles cujo título ou resumo/abstract não se adequou ao tema proposto. Excluíram-se também comentários, livros, revisões de literatura e artigos indisponíveis ao acesso gratuito.

O levantamento de dados bibliográficos entre 2021 e 2022 resultou no total de 46 artigos científicos. Após extensivas análises, apenas 17 trabalhos preencheram todos os critérios de seleção e foram incluídos neste estudo, conforme mostrado na Figura 1.

Figura 1: Diagrama de recuperação e seleção de evidências de pesquisa bibliográfica de acordo com as diretrizes do PRISMA.



Fonte: Elaboração própria.

3 RESULTADOS

Após a utilização dos critérios de inclusão e exclusão, verificou-se que o PubMed apresenta 17 manuscritos que abordam aspectos farmacológicos do Metoprolol. As Tabelas 1 e 2 mostram uma descrição resumida dos trabalhos incluídos neste estudo, destacando o tipo do estudo, local de execução e os achados principais. Os 17 estudos incluídos nesta revisão tratam de ensaios biológicos (n=05) e ensaios clínicos (n=12).

Tematicamente, encontrou-se a seguinte divisão: 07 estudos clínicos abordam sobre o uso clínico do Metoprolol, sendo que 03 destes avaliam os efeitos de quando outra droga é adicionada ao esquema terapêutico junto ao Metoprolol; um (01) estudo clínico aborda sobre a equivalência terapêutica; um (01) estudo clínico avaliou um evento adverso dos β -bloqueadores, incluso o Metoprolol; 02 estudos clínicos apresentaram vantagens terapêuticas de outro β -bloqueador sobre o Metoprolol; 01 estudo clínico e 03 estudos biológicos analisaram interações farmacológicas do Metoprolol; e 02 estudos biológicos apresentaram o desenvolvimento de métodos farmacocinéticos novos de detecção ou intervenção terapêutica do uso do Metoprolol.

Tabela 1 – Estudos científicos de ensaios biológicos que abordam os aspectos farmacocinéticos para o metoprolol.

Título	País	Amostra/ Método do Estudo	Resultados	Referência
Development and validation of a LC-MS/MS method for simultaneous quantification of Ivabradine and Metoprolol in rat plasma	Índia	<i>In vitro</i> . Validação de um método bioanalítico LC-MS/MS que possa estimar de forma rápida e precisa os valores de Ivabradina e Metoprolol, simultaneamente, no plasma de 06 ratos Albino Wistar.	A acurácia foi entre 99.71 a 100.3% para Ivabradina e 99.9 a 100.31% para Metoprolol. A precisão intra e interdias variou entre 0,048 e 12,68% CV para Ivabradina e 0,1 e 2,66% CV para Metoprolol. O método estabelecido foi preciso e adequado para determinar Ivabradina e Metoprolol simultaneamente em amostras de plasma de ratos.	Eswarudu <i>et al.</i> (2022)
Gut microbiota and host Cyp450s co-contribute to pharmacokinetic variability in mice with non-alcoholic steatohepatitis: Effects vary from drug to drug	China	<i>In vivo</i> . 32 ratos. Objetivou-se analisar os efeitos da microbiota intestinal e das CYP450 do hospedeiro na variabilidade farmacocinética do omeprazol, metoprolol, midazolam, tolbutamida, fenacetina e clorzoxazona em ratos submetidos à Esteato-hepatite não alcoólica (NASH).	Quanto ao Metoprolol, observou-se que: não houve aumento significativo da sua exposição plasmática quando administrado por via intragástrica ou intravenosa no grupo de estudo; a análise dos parâmetros farmacocinéticos mostrou que a microbiota intestinal e as CYP450 do hospedeiro exerceram mínimos efeitos na variabilidade farmacocinética do Metoprolol.	Guo <i>et al.</i> (2022)
Inhibitory effects of fluoxetine and duloxetine on the pharmacokinetics of metoprolol in vivo and in vitro	China	<i>In vivo e in vitro</i> com 18 ratos Sprague-Dawley. Objetivou-se comparar os efeitos da Duloxetina e Fluoxetina no metabolismo do Metoprolol.	<i>In vitro</i> , a Duloxetina mostrou potencial inibitório mais significativo quando comparado com a Fluoxetina, mas os principais parâmetros farmacocinéticos revelaram diferenças na inibição do metabolismo do Metoprolol, mostrando ser mais suscetível à Fluoxetina <i>in vivo</i> .	Xu <i>et al.</i> (2022)
Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Assess the Impact of CYP2D6-Mediated Drug-Drug Interactions on Tramadol and O-Desmethyltramadol Exposures via Allosteric and Competitive Inhibition	Estados Unidos	<i>In silico</i> com modelo PBPK desenvolvido pelo Software PK-Sim® 8.0. Objetivou-se comparar o impacto da inibição alostérica/competitiva reversível na CYP2D6 quando co-administrado Quinidina/Metoprolol com Tramadol e O-desmetiltramadol.	O Tramadol aumenta a exposição plasmática do Metoprolol em 50% quando co-administradas. Se as doses forem separadas por 02 horas, previu-se aumento em menos de 20% da exposição plasmática do Metoprolol.	Long <i>et al.</i> (2022)
Physiologically based pharmacokinetic modelling to predict the pharmacokinetics of metoprolol in different CYP2D6 genotypes	Coreia do Sul	<i>In vitro e in silico</i> com modelo PBPK desenvolvido pelo Software PK-Sim® 7.4. Objetivou-se desenvolver um modelo do Metoprolol relacionado com o polimorfismo genético da CYP2D6 para	O modelo PBPK desenvolvido prevê AUC, Cmax, Tmax e T1/2 dos diferentes genótipos da CYP2D6 para o Metoprolol em indivíduos de várias raças e idades.	Lee <i>et al.</i> (2022)

uso em terapia
personalizada.

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 2: Ensaios clínicos que abordam avanços farmacológicos para o metoprolol.

Título	País	Amostra/ Método do Estudo	Resultados	Referência
β -adrenoceptor antagonists and nightmares: A pharmacoepidemiologic al- pharmacodynamic study	França	Estudo observacional transversal de farmacovigilância na VigiBase®, sendo analisados 1138 casos de pesadelos reportados como efeito adverso do uso de antagonistas β -adrenérgicos.	Pindolol, Metoprolol e Alprenolol foram associados a maior risco de pesadelos como efeito adverso.	Garcia <i>et al.</i> (2021)
A randomized, cross-over trial of metoprolol succinate formulations to evaluate PK and PD end points for therapeutic equivalence	Estados Unidos	Estudo analítico experimental clínico prospectivo, randomizado, teste cruzado, com pacientes adultos com hipertensão primária para comparar a equivalência terapêutica do Succinato de Metoprolol de Liberação Sustentada de marca e dois genéricos. A amostra final do estudo foi de 36 pacientes.	Os parâmetros farmacocinéticos AUC e Cmax, bem como os parâmetros hemodinâmicos PA ambulatorial, FC de 24h e VFC foram similares entre os produtos. Tmax do Metoprolol de marca foi significativamente maior que o do genérico 01 e significativamente menor que o do genérico 02.	Mosley <i>et al.</i> (2022)
Co-prescription of metoprolol and CYP2D6-inhibiting antidepressants before and after implementation of an optimized drug interaction database in Norway	Noruega	Estudo observacional retrospectivo transversal de dados de dispensação de medicamentos recuperados do Norwegian Prescription Database durante um período de 1 ano antes (2007) e dois períodos de 1 ano após (2012 e 2017) a implementação de um banco de dados de interação medicamentosa, que analisou a taxa de co-prescrição de metoprolol e antidepressivos inibidores da CYP2D6.	A taxa de co-prescrição de metoprolol com inibidores da CYP2D6 diminuiu em 21% após 5 anos da implementação do banco de dados e em 40% após 10 anos. Em comparação com usuários de atenolol/bisoprolol, os pacientes tratados com metoprolol tiveram probabilidade significativamente reduzida de receberem prescrição de um antidepressivo inibidor de CYP2D6 nos dois períodos pós-implementação.	Gedde-Dahl <i>et al.</i> (2022)
Dynamic Electrocardiogram under P Wave Detection Algorithm Combined with Low-Dose Betaloc in Diagnosis and Treatment of Patients with Arrhythmia after Hepatocarcinoma Resection	China	Estudo analítico experimental clínico para avaliar o valor diagnóstico do ECG Dinâmico baseado no algoritmo de detecção da onda P para arritmia após hepatectomia em 60 pacientes com câncer hepático primário, e comparar o efeito terapêutico de diferentes doses do Betaloc.	O grupo de estudo que utilizou a menor dosagem de Betaloc ($\leq 47,5$ mg) atingiu os menores valores de PA sistólica e diastólica, níveis de pré-pró-BNP e de incidência de efeitos adversos, bem como a maior taxa efetiva de melhora da função cardíaca.	Jiang <i>et al.</i> (2021)
Effects of Metoprolol Succinate Combined with Entresto on Cardiac Function Indexes and Coagulation Function in	China	Estudo analítico experimental clínico para analisar a combinação de Metoprolol com Entresto (Sacubitril-Valsartana) em 120 pacientes com	Houve melhora dos parâmetros cardíacos, hemodinâmicos, vasculares endoteliais, oxidativos e de coagulação. O grupo de estudo obteve índices de	Ding <i>et al.</i> (2022)

Patients with Congestive Heart Failure		Insuficiência Cardíaca Congestiva.	melhora mais significativos, com 3,33% de efeitos colaterais.	
Efficacy of metoprolol plus atorvastatin for carotid atherosclerosis and its influence on carotid intima-media thickness and homocysteine level	China	Estudo analítico experimental clínico retrospectivo para analisar os efeitos da combinação do Metoprolol com Atorvastatina em 90 pacientes com aterosclerose na carótida.	A análise mostrou que o grupo de estudo apresentou: significativa redução dos índices de espessura da camada íntima-média da carótida, do escore de placa aterosclerótica, dos níveis de homocisteína, das citocinas PCR e MMP-9, e dos fatores de coagulação. Os níveis de lipídios apresentaram significativa melhora apenas no grupo de estudo.	Chen <i>et al.</i> (2022)
Metoprolol Improves Myocardial Remodeling and Cardiac Function in Patients with Permanent Pacemaker Implantation	China	Estudo analítico experimental clínico, randomizado, com 90 pacientes submetidos a implante de marcapasso permanente de dupla câmara. Objetivou-se comparar o efeito do metoprolol na remodelação do miocárdio, bem como na função cardíaca em pacientes com marcapasso permanente.	Até a primeira semana após o implante do marcapasso, não houve diferença significativa na função cardíaca entre os grupos controle e de estudo. 12 meses após a cirurgia, os níveis séricos de IL-6 e TNF- α foram menores no grupo de estudo, sugerindo as propriedades protetoras miocárdicas do metoprolol.	Ye <i>et al.</i> (2022)
Nebivolol protects erectile functions compared to Metoprolol in hypertensive men with atherogenic, venogenic, psychogenic erectile dysfunction: A prospective, randomized, cross-over, clinical trial	Turquia	Estudo analítico experimental clínico, prospectivo, randomizado, teste cruzado, com 73 homens casados que mantinham pressão arterial acima de 140/90 mmHg e se enquadraram nos testes SEP e IIEF-5 para Disfunção Erétil. Objetivou-se comparar os efeitos do Nebivolol e do Metoprolol nas funções cardíaca e sexual e nos níveis de NO plasmáticos. Do total de participantes, 61 completaram o estudo.	Não houve diferença na eficácia anti-hipertensiva entre as duas drogas. Diferente do Nebivolol, o Metoprolol causou uma diminuição significativa no score IIEF-5. Após 04 semanas de tratamento, os níveis plasmáticos de NO basais não mudaram com o uso do Metoprolol, mas aumentaram com Nebivolol. Houve uma correlação positiva entre os valores plasmáticos de NO e o score IIEF-5 usado para avaliação das funções sexuais.	Gungor <i>et al.</i> (2022)
Prospective Clinical Trial Comparing IV Esmolol to IV Metoprolol in CT Coronary Angiography: Effect on Hemodynamic, Technical Parameters and Cost	Canadá	Estudo analítico experimental clínico, prospectivo e randomizado com 28 pacientes que realizaram Angiotomografia Computadorizada Coronariana. Objetivou-se comparar o uso do Esmolol IV com o Metoprolol IV para alcançar a FC de 60 bpm durante o exame, analisando-se a resposta hemodinâmica, a qualidade	Tanto Esmolol IV quanto Metoprolol IV atingiram o alvo da FC. Esmolol IV resultou em uma redução significativamente menos profunda e mais curta da PA sistólica do que o Metoprolol IV, após o exame. Não houve diferença significativa na FC, na aquisição da imagem, janela de exposição, na dose de radiação e na qualidade de imagem. O custo total de cuidados do	Vimala <i>et al.</i> (2022)

<p>Randomized controlled trial of Tesomet for weight loss in hypothalamic obesity</p>	<p>Dinamarca</p>	<p>de imagem, a dose da radiação e o custo. Estudo analítico experimental clínico em fase 02, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, com 21 adultos com hipopituitarismo e consequente obesidade hipotalâmica. Objetivou-se analisar a segurança e a eficácia do Tesomet (0,5 mg Tesofensina / 50 mg Metoprolol). Do total de participantes, apenas 18 completaram o estudo.</p>	<p>Esmolol IV foi comparável com o Metoprolol IV. Eventos adversos relacionados ao uso do Tesomet foram suaves. Não houve diferença significativa observada na FC e na PA entre os grupos. Comparado ao placebo, Tesomet resultou em perda expressiva de peso, aumento do número de pacientes que conseguiram perder igual ou mais de 5% do peso e tendência ao aumento da redução de cintura abdominal.</p>	<p>Huynh <i>et al.</i> (2022)</p>
<p>Randomized Trial of Metoprolol in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy</p>	<p>Dinamarca</p>	<p>Estudo analítico experimental clínico, monocêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, com 29 pacientes com Cardiomiopatia Hipertrofica Obstrutiva. Objetivou-se analisar o gradiente de fluxo sanguíneo de saída do ventrículo esquerdo, os sintomas e a capacidade de exercício.</p>	<p>O tratamento com Metoprolol apresentou: gradiente de pressão do fluxo sanguíneo de saída do ventrículo esquerdo significativamente menor no repouso, no pico de exercício e no pós-exercício; melhora da sintomatologia; nenhuma diferença na duração do exercício ou capacidade de carga alcançada; o consumo de oxigênio no pico do exercício foi comparável com o placebo, sem diferença observada nos METS alcançados.</p>	<p>Dybro <i>et al.</i> (2022)</p>
<p>The Effect of Intravenous and Oral Beta-Blocker Use in Patients with Type B Thoracic Aortic Dissection</p>	<p>Estados Unidos</p>	<p>Estudo observacional transversal retrospectivo com dados extraídos do Premier Healthcare entre junho/2009 a março/2015. O objetivo é analisar o uso de beta-bloqueadores (oral ou IV) em pacientes com dissecação de aorta torácica tipo B.</p>	<p>Pacientes com dissecação de aorta torácica não traumática, o uso de betabloqueador oral foi associado a proteção significativa contra mortalidade intra-hospitalar e acidente vascular cerebral após o reparo. O metoprolol foi o único tipo de betabloqueador intravenoso associado à melhora da sobrevida.</p>	<p>Nejim <i>et al.</i> (2022)</p>

Fonte: Elaboração própria.

3.1 USO CLÍNICO DO METOPROLOL

Jiang *et al.* (2021) objetivaram estudar o valor diagnóstico do Eletrocardiograma Dinâmico (ECG) baseado no algoritmo de detecção da onda P para arritmia após hepatectomia em pacientes com câncer hepático primário, e comparar o efeito terapêutico de diferentes doses do Betaloc (Succinato de Metoprolol de liberação sustentada). Para isso, os autores selecionaram 60 pacientes com arritmia depois da hepatectomia por câncer de fígado primário,

sendo divididos igualmente em 04 grupos: grupo controle (nenhum Betaloc foi usado), grupo SD (com dose igual ou menor que 47,5 mg), grupo MD (com dose entre 47,5 e 95 mg) e grupo HD (com dose entre 142,5 e 190 mg). Como resultados relacionados ao uso do Betoloc após diagnóstico de arritmia pelo algoritmo proposto, os autores encontraram que: as pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) nos grupos SD, MD e HD foram significativamente menores do que no grupo controle depois de 02 semanas de tratamento, principalmente para o grupo SD; a frequência cardíaca (FC) do grupo SD depois de 02 semanas de tratamento foi significativamente inferior ao dos grupos controle e HD; o pré-pró-BNP do grupo SD foi notavelmente menor que dos demais grupos; a taxa efetiva de melhora da função cardíaca no grupo SD foi significativamente maior do que nos demais grupos; a incidência de complicações nos grupos controle, SD, MD e HD foram de 34,6%, 12,4%, 20,5% e 32,5%, respectivamente. Portanto, conclui-se que uma pequena dose de Betaloc é segura e eficaz para tratamento de arritmia após ressecção de hepatocarcinoma primário.

Ainda, o Metoprolol mostrou-se eficaz em melhorar o remodelamento miocárdico e a função cardíaca em pacientes que fizeram implante de marca-passo permanente. Ye *et al.* (2022) inscreveram 90 pacientes submetidos à cirurgia de implante de marca-passo de dupla câmara, os quais foram divididos em dois grupos iguais de 45 pessoas, sendo um desses o grupo controle e o outro, exposto ao metoprolol mais previamente. O grupo controle recebeu metoprolol uma semana após o procedimento cirúrgico de implante do marca-passo, enquanto o grupo de estudo recebeu o fármaco no mesmo dia do pós-operatório. Para ambos, a dose inicial foi de 12,5mg/dia, aumentada gradativamente até a dose máxima oral de 25mg/dia. Foram analisados parâmetros hemodinâmicos, eletrocardiográficos, laboratoriais e a incidência de eventos adversos em todos os pacientes. Uma semana após a cirurgia, não foi observada nenhuma diferença significativa nos parâmetros analisados entre o grupo controle e de estudo. Porém, na avaliação pós-operatória de 12 meses, o índice de função cardíaca e a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) dos pacientes tratados com metoprolol são melhores, e a incidência de eventos adversos em 12 meses de pós-operatório também é menor, o que indica um uso eficaz de metoprolol após implante de marca-passo definitivo na melhora da função da bomba cardíaca dos pacientes, regulando a função dos nervos simpático e vago, e reduzindo o risco de eventos adversos (incluindo hipotensão pós-operatória, taquicardia ventricular e dispnéia). Além disso, foi observado que os níveis de NT-proBNP, IL-6 e TNF- α são mais baixos em pacientes tratados com metoprolol após 12 meses do implante de marcapasso, sugerindo as propriedades protetoras miocárdicas do metoprolol, redução da lesão miocárdica ventricular e inibição da resposta inflamatória excessiva em pacientes com implante de

marcapasso permanente. No mais, esse estudo revelou que os tempos de dispersão QT (QTd) e a duração da onda P e sua diferença (Pd é igual a duração máxima da onda P subtraído da duração mínima da onda P), de pacientes tratados com metoprolol, 12 meses após a cirurgia, são menores, sugerindo que o uso de metoprolol após o implante de marcapasso definitivo poderia melhorar a complacência da condução atrial, além de atuar na prevenção de arritmias ventriculares.

Ademais, o Metoprolol apresentou-se benéfico em pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva. Dybro *et al.* (2022) objetivaram analisar o efeito do Succinato de Metoprolol na redução do gradiente de fluxo sanguíneo de saída do ventrículo esquerdo, os sintomas e a capacidade de exercício em pacientes com essa DCV. Para isso, os autores realizaram estudo monocêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com 29 casos de Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva. O grupo de estudo recebeu tratamento com metoprolol em sua dosagem máxima de 150 mg/dia, aumentada gradualmente. Os autores encontraram que o gradiente de pressão do fluxo sanguíneo de saída do ventrículo esquerdo, avaliado por ecocardiografia transtorácica, foi significativamente menor durante o tratamento com metoprolol do que o tratamento com placebo no repouso, no pico de exercício, no pós-exercício e com a realização da manobra de Valsava. Ainda, o tratamento com metoprolol não afetou a fração de ejeção do ventrículo esquerdo; entretanto, os valores de tensão longitudinal global foram maiores durante o tratamento com metoprolol. Ademais, o tratamento com metoprolol foi relacionado com menores concentrações plasmáticas de Troponina T de alta-sensibilidade (TNT), enquanto os níveis de NT-proBNP mantiveram-se sem alterações. Em se tratando de efeitos sintomáticos, o tratamento com metoprolol foi associado com alívio significativo em termos da Classificação Funcional da New York Heart Association (NYHA), da Classificação da Canadian Cardiovascular Society (CCS) e da pontuação geral resumida do questionário de Cardiomiopatia da cidade do Kansas (KCCQ-OSS), que representa o grau autorreferido do paciente quanto ao impacto dos seus sintomas. Quanto à capacidade de exercício, avaliado pelo teste cardiopulmonar, observou-se uma FC de repouso e no pico de exercício menor durante o tratamento com metoprolol. Ainda, nenhuma diferença na duração do exercício ou capacidade de carga alcançada foi observada, e o consumo de oxigênio no pico do exercício foi comparável entre os dois grupos, sem diferença observada nos equivalentes metabólicos (METS) alcançados.

Quando analisados os efeitos do uso intravenoso e oral dos β -bloqueadores em pacientes com dissecção aórtica torácica tipo B, Nejm *et al.* (2022) observaram que o uso oral dessa classe foi associado a proteção significativa contra mortalidade intra-hospitalar e acidente

vascular cerebral (AVC) após o reparo. Além disso, foi constatado que o metoprolol foi o único tipo de β -bloqueador intravenoso associado à melhora da sobrevivência. Para tanto, foi feito um estudo transversal retrospectivo utilizando o banco de dados Premier Healthcare, entre junho de 2009 e março de 2015, que fornece informações de mais de 700 hospitais nos Estados Unidos. Foram identificados 1.752 pacientes, dos quais 54,3% haviam sido submetidos ao procedimento cirúrgico aberto e 45,7% passaram por intervenção endovascular para dissecação de aorta tipo B não traumática. O β -bloqueador mais utilizado foi o metoprolol; seu uso isoladamente compreendeu 72,4% de todos os usuários de β -bloqueador que passaram pelo procedimento cirúrgico aberto e 52% dos usuários de β -bloqueador dos que foram submetidos à cirurgia endovascular. Nesses pacientes, o fármaco foi fortemente protetor contra mortalidade intra-hospitalar e AVC, independentemente das características demográficas dos pacientes, comorbidades clínicas, ICC, uso de outros medicamentos, nível de dissecação, urgência ou reparo e abordagem. Houve 47% e 54% de redução do risco de mortalidade e AVC, respectivamente, e, além disso, foi observado que complicações cardíacas prévias não foram afetadas pelo uso do β -bloqueador.

Para mais, alguns estudos apontaram que a melhor opção terapêutica é o uso do Metoprolol combinado com outra droga. Para Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), Ding *et al.* (2022) objetivaram analisar a combinação do Succinato de Metoprolol com Entresto (Sacubitril-Valsartana) na função cardíaca, na função vascular endotelial, no estresse oxidativo e na função de coagulação. Para isso, os autores realizaram um estudo analítico experimental clínico com 120 pacientes distribuídos em dois grupos: 60 pacientes que utilizaram Succinato de Metoprolol de Liberação Sustentada (grupo controle), na dose de 23,75 a 47,50 mg sucessivas (sem passar de 190 mg/dia), e os outros 60 pacientes que utilizaram Metoprolol com Entresto (grupo de estudo), sendo o Entresto na dose de 50 a 100 mg, duas vezes por dia. Disto, após o tratamento de 14 dias, os autores encontraram como resultados que: a taxa de eficácia do grupo de estudo foi maior do que do grupo controle; a fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo aumentou; os diâmetros do ventrículo esquerdo no final da sístole e da diástole diminuíram; os níveis do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e de óxido nítrico (NO) aumentaram; o nível de endotelina (ET) diminuiu; os níveis de glutatona peroxidase (GSH-Px) e superóxido dismutase (SOD) aumentaram; os níveis de malondialdeído diminuíram; os níveis do tempo de protrombina parcialmente ativada (TTPa), tempo de protrombina (TP) e fibrinogênio (FIB) diminuíram. Quando comparados grupo controle e grupo de estudo, os parâmetros acima relacionados tiveram melhora significativa no grupo de estudo.

Ademais, a incidência de efeitos colaterais no grupo controle foi de 11,67%, já no grupo de estudo foi de 3,33%.

Outrossim, Chen *et al.* (2022) objetivaram analisar os efeitos da combinação do Metoprolol com Atorvastatina no tratamento da Aterosclerose da Carótida. Para isso, eles realizaram estudo analítico experimental clínico retrospectivo com 90 pacientes. Quarenta casos foram incluídos no grupo controle, sendo tratados somente com Succinato de Metoprolol de Liberação Sustentada na dose máxima tolerada de 95 mg/dia após aumento gradual. Os demais 50 casos foram incluídos no grupo de estudo, sendo tratados com Metoprolol e Atorvastatina, este na dosagem de 20 mg/dia. Os autores encontraram que, após 24 semanas de tratamento: houve significativa redução dos índices de espessura da camada íntima-média da carótida, do escore de placa aterosclerótica, dos níveis de homocisteína, das duas citocinas inflamatórias detectadas (Proteína C-Reativa de alta sensibilidade, ou PCR; e Matrix Metalloproteinase 9, ou MMP-9), para ambos grupos, porém, com redução a valores mais baixos para o grupo que utilizou Metoprolol com Atorvastatina; houve significativa melhora dos níveis de lipídios no sangue no grupo de estudo, não havendo diferenças estatisticamente significativas no grupo controle; houve significativa melhora dos fatores de coagulação - TT, TP, TTPa e FIB - nos dois grupos, porém, com diferenças significativas no pós-tratamento. Dos 90 pacientes, 12 não tiveram qualquer melhora na placa aterosclerótica da carótida e, conforme os autores, os fatores que afetaram a eficácia foram: idade avançada (maior ou igual a 65 anos), doença coronariana estabelecida, infarto cerebral estabelecido, e alto escore de placa aterosclerótica (4 pontos).

Por fim, o uso de medicação combinada com Metoprolol foi também eficaz na obesidade hipotalâmica. Huynh *et al.* (2022) objetivaram analisar a segurança e a eficácia do Tesomet (0,5 mg tesofensina / 50 mg metoprolol) em adultos com essa enfermidade. Para isso, eles realizaram estudo clínico em fase 02, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, com 21 adultos com hipopituitarismo e consequente obesidade hipotalâmica. Os autores chegaram aos resultados de que: eventos adversos relacionados ao uso do Tesomet foram suaves, incluindo distúrbio de sono (50%), boca seca (43%) e dor de cabeça (36%); não houve diferença significativa observada na FC e na PA entre os grupos; comparado ao placebo, Tesomet resultou em perda expressiva de peso de -6,3%, aumento do número de pacientes que conseguiram perder igual ou mais de 5% do peso e tendência ao aumento da redução de cintura abdominal em 5,7 cm.

3.2 EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA DO METOPROLOL

Mosley *et al.* (2022) compararam a farmacocinética e farmacodinâmica do Succinato de Metoprolol de dois medicamentos genéricos com um medicamento de marca de liberação sustentada (Toprol XL®). Para isso, eles realizaram estudo clínico prospectivo com pacientes adultos com hipertensão primária. Os participantes foram aleatoriamente colocados para receber doses de 50 a 150 mg/dia. O Metoprolol de marca foi administrado por 07 a 28 dias nas fases 01 e 03, e os genéricos foram administrados por 07 dias nas fases 02 e 04, conforme randomizados. Completaram o estudo 36 participantes que utilizaram o Metoprolol de marca e, pelo menos, um dos genéricos. Os autores encontraram como resultados: entre 30 participantes que utilizaram a dose de 50 mg, a área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC) e o pico de concentração plasmática (Cmax) foram semelhantes entre os produtos; o tempo de concentração máxima (Tmax) para o Metoprolol de marca comparado com o Metoprolol genérico 01 foi significativamente maior e para o Metoprolol genérico 02 foi significativamente menor; entre todos os 36 participantes, a PA ambulatorial e a FC de 24h foram similares entre os produtos; a razão da VFC de baixa a alta frequência também foi similar entre os Metoprolol genéricos e de marca, contudo, foi mais sustentada ao longo do tempo para o Metoprolol de marca, mostrando que o equilíbrio autonômico foi mais sustentado durante todo o intervalo de dosagem em comparação com uma formulação genérica, com um tempo diferente para a concentração máxima.

3.3 PESADELOS COMO EVENTO ADVERSO DO METOPROLOL

Garcia *et al.* (2021) compararam os diferentes antagonistas β -adrenérgicos para o risco de reportar pesadelo como efeito colateral. O estudo observacional transversal de farmacovigilância envolveu duas abordagens: primeiramente, eles investigaram a VigiBase®, que é o banco de dados da Organização Mundial de Saúde sobre o Relatório de Segurança de Caso Individual (ICSR), buscando a exposição de cada antagonista β -adrenérgico e pesadelos reportados, entre 1967 e 2019; depois, em uma análise farmacoepidemiológica-farmacodinâmica, os autores avaliaram se havia correlação com a moderada ou alta lipossolubilidade, ou a forte afinidade pelo receptor 5-HT1A. Foi conduzida regressão logística multivariada para estimar o Reporting Odds Ratio (ROR) de relato de pesadelos em comparação com todas as outras reações adversas a medicamentos. Como resultados, foi encontrado que: dos 126964 casos reportados, 1138 foram pesadelos, sendo o risco maior quando exposto ao Pindolol (ROR 2.82, 95% IC, 2.19–3.61), Metoprolol (1.89, 1.66–2.16) e Alprenolol (1.77, 1.06–2.97); o risco foi maior também entre os antagonistas β -adrenérgicos com alta

lipossolubilidade e alta afinidade ao receptor 5-HT_{1A}. Disto, conclui-se que, em pacientes suscetíveis a pesadelos, pode ser de interesse prescrever antagonistas β -adrenérgicos com menos risco de pesadelos, como o Carvedilol ou o Labetalol, por exemplo.

3.4 VANTAGENS TERAPÊUTICAS SOBRE O METOPROLOL

O uso de Esmolol IV se mostrou comparável com o Metoprolol IV para realização da Angiotomografia Computadorizada Coronariana. Vimala *et al.* (2022) objetivaram comparar as duas drogas, que são usadas para alcançar a FC de 60 batimentos por minuto (bpm) durante o exame, analisando a resposta hemodinâmica, a qualidade de imagem, a dose da radiação e o custo. Para isso, realizaram estudo clínico prospectivo e randomizado com 28 pacientes, dos quais 14 passaram pelo exame com Metoprolol IV e os demais com Esmolol IV. Os pacientes não faziam uso prévio de algum β -bloqueador. Os autores obtiveram como resultados que: ambos grupos atingiram o alvo da FC; Esmolol IV resultou em uma redução significativamente menos profunda e mais curta da PAS do que o Metoprolol IV; não houve diferença significativa na FC, na aquisição da imagem, janela de exposição, na dose de radiação e na qualidade de imagem. Apesar do Esmolol IV ser mais caro, o custo total de cuidados foi comparável com Metoprolol IV, pois o período de observação pós-exame foi reduzido devido à rápida restauração do estado hemodinâmico.

Além disso, o Metoprolol se mostrou menos eficaz na terapia anti-hipertensiva de homens com queixa de Disfunção Erétil. Gungor *et al.* (2022) objetivaram investigar os efeitos do Nebivolol e do Metoprolol nas funções erétil de homens com hipertensão arterial. Para isso, realizaram estudo clínico prospectivo, randomizado, teste cruzado, com 73 homens casados que mantinham pressão arterial acima de 140/90 mmHg. Foram considerados como tendo Disfunção Erétil (DE) aqueles que responderam negativamente às questões do teste SEP (Sexual Encounter Profile) e/ou pontuaram abaixo de 21 no score IIEF-5 (International Index of Erectile Function). Dois grupos de pacientes foram feitos, os quais seguiram o esquema: no 1º mês, um grupo usou Cloridrato de Nebivolol, 5 mg; e o outro, Succinato de Metoprolol, 50 mg, uma vez ao dia; no 2º mês, os participantes não utilizaram nenhum β -bloqueador; no 3º mês, os grupos trocaram os β -bloqueadores usados no 1º mês de estudo. Do total, 61 pacientes completaram o estudo, dos quais: 13 não tinham DE; 27 tinham DE psicogênica; 10 tinham DE arteriogênica; e 11 tinham DE venogênica. Foram encontrados como resultados principais: não há diferença na eficácia anti-hipertensiva entre as duas drogas; diferente do Nebivolol, o Metoprolol causou uma diminuição significativa no score IIEF-5 dos 61 pacientes; no grupo que não tinha DE, ambas as drogas diminuíram de forma significativa o score IIEF-5, mas a

diminuição causada pelo Metoprolol foi maior; após 04 semanas de tratamento, os níveis plasmáticos de NO basais não mudaram com uso do Metoprolol, mas aumentaram com Nebivolol; há uma correlação positiva entre os valores plasmáticos de NO e o score IIEF-5. Os autores concluíram que o Nebivolol pode ser vantajoso em termos de preservar as funções sexuais por conta do aumento de NO.

3.5 INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS COM O METOPROLOL

Guo *et al.* (2022) objetivaram investigar os efeitos da microbiota intestinal e as CYP450 do hospedeiro na variabilidade farmacocinética em ratos com Esteato-hepatite não alcoólica (NASH) de algumas drogas. Para isso, eles realizaram estudo experimental com 32 ratos submetidos à NASH (grupo modelo com 16 ratos) e ratos saudáveis (grupo controle com 16 ratos). Oito ratos de cada grupo receberam por via intragástrica uma mistura contendo fenacetina, omeprazol, metoprolol, midazolam, tolbutamida e clorzoxazona, para investigar a influência da microbiota intestinal e a CYP450 do hospedeiro. Os 08 ratos restantes de cada grupo receberam por via intravenosa uma mistura com as mesmas drogas, para se avaliar a influência da CYP450 do hospedeiro. Os autores chegaram aos seguintes resultados relacionados ao Metoprolol: não houve aumento significativo da sua exposição plasmática quando administrado por via intragástrica ou por via intravenosa no grupo de ratos com NASH; a partir da análise dos parâmetros farmacocinéticos do metoprolol e do α -OH-metoprolol, a microbiota intestinal e o CYP450 do hospedeiro exerceram mínimos efeitos na variabilidade farmacocinética do Metoprolol.

A combinação do uso de antidepressivos e drogas cardiovasculares é comum, aumentando a possibilidade de interação medicamentosa. Pensando nisso, Xu *et al.* (2022) objetivaram comparar os efeitos da Duloxetina e Fluoxetina no metabolismo do Metoprolol. Para isso, 18 ratos Sprague-Dawley foram randômica e igualmente divididos em três grupos: grupo A (receberam Metoprolol por via oral), grupo B (receberam Metoprolol e Fluoxetina por via oral) e grupo C (receberam Metoprolol e Duloxetina por via oral). Amostras sanguíneas foram colhidas e analisadas. Ademais, estudo *in vitro* foi realizado incubando-se microsossomos hepáticos e a CYP2D6.1 com Metoprolol e submetendo-os à Fluoxetina e Duloxetina. Os autores obtiveram como resultados do estudo *in vivo*: a administração da Fluoxetina e Duloxetina aumentaram significativamente a área sobre a curva concentração plasmática-tempo e de 0 ao infinito (AUC(0-infinito)) do Metoprolol; há diferenças farmacocinéticas significativas entre Fluoxetina e Duloxetina na concentração plasmática. Os autores obtiveram como resultados do estudo *in vitro*: Fluoxetina e Duloxetina inibiram o metabolismo do

Metoprolol via mecanismo competitivo misto do citocromo P450; os valores da concentração inibitória semi-máxima (IC₅₀) de Fluoxetina e Duloxetina foram de 12,86 e 2,51 μ M, respectivamente; a taxa de metabolismo do Metoprolol foi inibida em 19,62% e 17,14% no CYP2D6.1 pela Fluoxetina e Duloxetina, respectivamente. *In vitro*, a Duloxetina mostrou potencial inibitório mais significativo quando comparado com a Fluoxetina, mas os principais parâmetros farmacocinéticos revelaram diferenças na inibição do metabolismo do Metoprolol, mostrando que ele é mais suscetível à Fluoxetina *in vivo*.

Sabendo-se da interação do Metoprolol com antidepressivos inibidores da CYP2D6, a frequência de sua prescrição também muda. Disso, Gedde-Dahl *et al.* (2022) analisaram essa co-prescrição antes e durante um período de 10 anos após a implementação de um banco de dados de interação medicamentosa otimizado em sistemas de apoio à decisão clínica na Noruega. Os dados de todos os indivíduos que receberam betabloqueadores e antidepressivos foram analisados retrospectivamente, nos anos de 2007 (período pré-implementação), 2012 (pós-implementação com base de dados no sistema informático da farmácia) e 2017 (pós-implementação com base de dados nas farmácias e nos sistemas de registro de saúde eletrônico dos médicos). Um total de 23.341, 23.848 e 22.328 indivíduos receberam betabloqueadores e antidepressivos co-prescritos em 2007, 2012 e 2017, respectivamente, o que constituiu 8 a 9% de todos os usuários persistentes de betabloqueadores a cada ano. O metoprolol foi o β -bloqueador prescrito com mais frequência, recebido por 67%, 72% e 74% da população do estudo em 2007, 2012 e 2017, respectivamente. A proporção de usuários de metoprolol com prescrição de antidepressivos inibidores de CYP2D6 diminuiu gradualmente de 9,4% em 2007 para 7,4% em 2012 e 5,6% em 2017. Portanto, esse estudo mostrou que a taxa de co-prescrição de metoprolol e potentes antidepressivos inibidores de CYP2D6 foi significativamente reduzida após a implementação de um banco de dados de interação medicamentosa otimizado que fornece recomendações sobre medicamentos alternativos sem interação. Depois dessa implementação, a taxa de co-prescrição de metoprolol e antidepressivos inibidores potentes do CYP2D6 diminuiu 21% e 40% após 5 e 10 anos, respectivamente.

Outra combinação comum é de medicações para doenças cardiovasculares e para dor crônica, em específico os opiáceos. Long *et al.* (2022), por meio de modelo farmacocinético com base fisiológica (PBPK), compararam o impacto da inibição alostérica provocado pela Quinidina e da inibição competitiva reversível provocado pelo Metoprolol na CYP2D6 com o Tramadol e seu metabólito ativo, O-desmetiltramadol. Os autores encontraram nesse estudo *in silico* com simulação por meio do Software PK-Sim® 8.0 que o Tramadol aumenta a exposição plasmática do Metoprolol em quase 50% quando administrados juntos. Isso pode ser

significativamente mitigado por meio de separação das doses – e eles citam como exemplo que, se forem separados por 02 horas as doses, previu-se aumento da exposição plasmática do Metoprolol em menos de 20%. Por fim, os autores põem como necessário estudos futuros para se compreender os desfechos clínicos dessa interação, consequentes do bloqueio adrenérgico β_2 – como broncoconstrição, broncoespasmo e vasoconstrição.

3.6 NOVOS MÉTODOS FARMACOCINÉTICOS PARA DETECÇÃO OU USO TERAPÊUTICO DO METOPROLOL

Eswarudu *et al.* (2022) desenvolveram e validaram um novo e completo método LC-ESI-MS/MS para quantificar a Ivabradina e o Metoprolol (analitos), e a Ivabradina-D6 e o Metoprolol-D6 (deuterados análogos), no plasma de ratos. Para isso, os autores realizaram estudo experimental analítico *in vitro* com 06 ratos Albino Wistar, administrando-se uma dose oral de 5 mg/kg de Ivabradina e 50 mg/kg de Metoprolol. Os analitos foram separados usando Acetonitrila-água consistindo em 0,1% de tampão de ácido ortofosfórico (30:70 v/v) como uma fase móvel, com uma taxa-fluxo de 1 mL/min e 5 min de tempo corrido em Waters, na coluna analítica X-Bridge-C18 (150× 4.6 mm, 3.5 μ m). O método exibiu boa melhora na sensibilidade e boa linearidade acima do alcance da concentração de 0,1–1,5 ng/mL para Ivabradina, e 1,0–15,0 ng/mL para Metoprolol, com acurácia e precisão satisfatórias de acordo com guidelines da USFDA. A acurácia foi dentro de 99.71–100.3% e 99.9–100.31% para Ivabradina e Metoprolol respectivamente. A precisão intra e interdias variou entre 0,048 e 12,68% e 0,1-2,66% CV para Ivabradina e Metoprolol, respectivamente. Além disso, os resultados dos parâmetros farmacocinéticos das drogas indicam que os métodos são úteis e bem-sucedidos para quantificar as Ivabradina e Metoprolol no plasma de ratos.

A CYP2D6 é, geneticamente, bastante polimórfica e a atividade enzimática é variável dependendo do seu genótipo. Com base nisso, Lee *et al.* (2022) objetivaram desenvolver um modelo farmacocinético com base fisiológica (PBPK) do Metoprolol relacionado com o polimorfismo genético da CYP2D6 para uso em terapia personalizada. Trata-se de um estudo *in silico*, sendo o modelo PBPK desenvolvido e validado pelo software PK-Sim® 7.4. Os valores físico-químicos básicos e os parâmetros farmacocinéticos do Metoprolol utilizados foram encontrados na literatura. Para obter cada parâmetro cinético, cada genótipo da enzima recombinante CYP2D6 foi incubada com metoprolol, de forma laboratorial, e as taxas metabólicas foram avaliadas. O modelo desenvolvido foi avaliado usando-se 99.98% de intervalo de confiança (IC). A validação foi conduzida comparando-se valores preditos com valores observados de outras literaturas. Após ajuste da dose do Metoprolol para cada genótipo

da CYP2D6, os parâmetros farmacocinéticos foram preditos. Os autores deixam à disposição o modelo PBPK desenvolvido para farmacoterapia individualizada com Metoprolol em indivíduos de várias raças, idades e genótipos CYP2D6.

4 CONCLUSÃO

Além do uso clínico bem estabelecido do Metoprolol para diversas patologias cardiovasculares, como a insuficiência cardíaca e a hipertensão arterial, novos estudos apontaram para seus efeitos benéficos no tratamento personalizado de pacientes, como no desenvolvimento de arritmias após ressecção de hepatocarcinoma, na implantação de marca-passo permanente, em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva ou com dissecção de aorta tipo B. Ainda, foi possível observar quando a terapia combinada do Metoprolol traz mais benefícios para pacientes com insuficiência cardíaca, aterosclerose de carótida, ou obesidade hipotalâmica, por exemplo. Demais estudos apontaram intercambialidade, eventos adversos, desvantagens terapêuticas e interações farmacológicas que o Metoprolol pode vir a apresentar durante seu uso clínico.

Dessa forma, a presente revisão sistemática corrobora atualizações do uso do Metoprolol encontradas na literatura atual, contribuindo para a instituição de terapêutica personalizada ao paciente portador de doença cardiovascular.

REFERÊNCIAS

1. Brunton, Laurence L. *et al.* **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 13. ed. Rio de Janeiro: AMGH, 2018.
2. Chen Q, Fan L, Xu Y. Efficacy of metoprolol plus atorvastatin for carotid atherosclerosis and its influence on carotid intima-media thickness and homocysteine level. **Am J Transl Res**. 2022 Aug 15;14(8):5511-5519. PMID: 36105018; PMCID: PMC9452315.
3. Ding Y, Wei Z, Li J, Zhu L. Effects of Metoprolol Succinate Combined with Entresto on Cardiac Function Indexes and Coagulation Function in Patients with Congestive Heart Failure. **Comput Math Methods Med**. 2022 May 21;2022:9765884. doi: 10.1155/2022/9765884. PMID: 35637842; PMCID: PMC9148243.
4. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, Andersen MJ, Jensen MK, Poulsen SH. Randomized Trial of Metoprolol in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol**. 2021 Dec 21;78(25):2505-2517. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.065. PMID: 34915981.
5. Eswarudu MM, Rao AL, Vijay K. Development and validation of a LC-MS/MS method for simultaneous quantification of Ivabradine and Metoprolol in rat plasma. **J Pharmacol Toxicol Methods**. 2022 Jul-Aug;116:107186. doi: 10.1016/j.vascn.2022.107186. Epub 2022 May 26. PMID: 35644433.
6. Garcia P, Montastruc JL, Rousseau V, Hamard J, Sommet A, Montastruc F. β -adrenoceptor antagonists and nightmares: A pharmacoepidemiological-pharmacodynamic study. **J Psychopharmacol**. 2021 Dec;35(12):1441-1448. doi: 10.1177/02698811211034810. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34318729.
7. Gedde-Dahl A, Spigset O, Molden E. Co-prescription of metoprolol and CYP2D6-inhibiting antidepressants before and after implementation of an optimized drug interaction database in Norway. **Eur J Clin Pharmacol**. 2022 Oct;78(10):1623-1632. doi: 10.1007/s00228-022-03364-5. Epub 2022 Jul 25. PMID: 35871665; PMCID: PMC9482580.
8. Gungor G, Perk H, Soyupek S, Baykal B, Demir M, Sezer MT. Nebivolol protects erectile functions compared to Metoprolol in hypertensive men with atherogenic, venogenic, psychogenic erectile dysfunction: A prospective, randomized, cross-over, clinical trial. **Eur J Intern Med**. 2022 Sep;103:69-75. doi: 10.1016/j.ejim.2022.06.013. Epub 2022 Jun 23. PMID: 35752527.
9. Guo J, Xu Y, Chen LJ, Zhang SX, Liou YL, Chen XP, Tan ZR, Zhou HH, Zhang W, Chen Y. Gut microbiota and host Cyp450s co-contribute to pharmacokinetic variability in mice with non-alcoholic steatohepatitis: Effects vary from drug to drug. **J Adv Res**. 2022 Jul;39:319-332. doi: 10.1016/j.jare.2021.10.004. Epub 2021 Oct 18. PMID: 35777915; PMCID: PMC9263650.
10. Huynh K, Klose M, Krogsgaard K, Drejer J, Byberg S, Madsbad S, Magkos F, Aharaz A, Edsberg B, Tfelt-Hansen J, Astrup AV, Feldt-Rasmussen U. Randomized controlled trial of Tesomet for weight loss in hypothalamic obesity. **Eur J Endocrinol**. 2022 May 9;186(6):687-700. doi: 10.1530/EJE-21-0972. PMID: 35294397; PMCID: PMC9175551.

11. Jiang F, Xu H, Shi X, Han B, Chu Z, Xu B, Liu X. Dynamic Electrocardiogram under P Wave Detection Algorithm Combined with Low-Dose Betaloc in Diagnosis and Treatment of Patients with Arrhythmia after Hepatocarcinoma Resection. **J Healthc Eng.** 2021 Oct 16;2021:6034180. doi: 10.1155/2021/6034180. PMID: 34697566; PMCID: PMC8541856.
12. Lee CM, Kang P, Cho CK, Park HJ, Lee YJ, Bae JW, Choi CI, Kim HS, Jang CG, Lee SY. Physiologically based pharmacokinetic modelling to predict the pharmacokinetics of metoprolol in different CYP2D6 genotypes. **Arch Pharm Res.** 2022 Jun;45(6):433-445. doi: 10.1007/s12272-022-01394-2. Epub 2022 Jun 28. PMID: 35763157.
13. Long T, Cristofolletti R, Cicali B, Michaud V, Dow P, Turgeon J, Schmidt S. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Assess the Impact of CYP2D6-Mediated Drug-Drug Interactions on Tramadol and O-Desmethyltramadol Exposures via Allosteric and Competitive Inhibition. **J Clin Pharmacol.** 2022 Jan;62(1):76-86. doi: 10.1002/jcph.1951. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34383318; PMCID: PMC9293201.
14. Morris, Jason; DUNHAM, Alexis. **Metoprolol.** 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532923/>. Acesso em: 26 jan. 2023.
15. Mosley SA, Kim S, El Roubi N, Lingineni K, Esteban VV, Gong Y, Chen Y, Estores D, Feng K, Kim H, Kinjo M, Langaee T, Li Z, Schmidt SOF, Johnson JA, Frye RF, Fang LL, Zhao L, Binkley PF, Schmidt S, Cavallari LH. A randomized, cross-over trial of metoprolol succinate formulations to evaluate PK and PD end points for therapeutic equivalence. **Clin Transl Sci.** 2022 Jul;15(7):1764-1775. doi: 10.1111/cts.13294. Epub 2022 May 21. PMID: 35488487; PMCID: PMC9283731.
16. Nejim B, Mathlouthi A, Naazie I, Malas MB. The Effect of Intravenous and Oral Beta-Blocker Use in Patients with Type B Thoracic Aortic Dissection. **Ann Vasc Surg.** 2022 Mar;80:170-179. doi: 10.1016/j.avsg.2021.07.056. Epub 2021 Oct 14. PMID: 34656722.
17. Ritter, James M. *et al.* **Farmacologia: Rang & Dale.** 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.
18. Vimala LR, Eifer DA, Karimzad Y, Paul NS. Prospective Clinical Trial Comparing IV Esmolol to IV Metoprolol in CT Coronary Angiography: Effect on Hemodynamic, Technical Parameters and Cost. **Can Assoc Radiol J.** 2022 Feb;73(1):240-248. doi: 10.1177/08465371211023947. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34293933.
19. Xu T, Gao N, Li Y, Wang R, Chen B, Hu G, Zhang X. Inhibitory effects of fluoxetine and duloxetine on the pharmacokinetics of metoprolol in vivo and in vitro. **Fundam Clin Pharmacol.** 2022 May 5. doi: 10.1111/fcp.12795. Epub ahead of print. PMID: 35510497.
20. Ye L, Hu G, Yu H, Sun J, Yuan H. Metoprolol Improves Myocardial Remodeling and Cardiac Function in Patients with Permanent Pacemaker Implantation. **J Healthc Eng.** 2022 Apr 11;2022:7340992. doi: 10.1155/2022/7340992. PMID: 35449861; PMCID: PMC9017452.
21. Zamir, Ammara *et al.* **Farmacocinética clínica do metoprolol: uma revisão sistemática.** 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40262-022-01145-y>. Acesso em: 26 jan. 2023.