

Efeito do Metoprolol na Reversão da Disfunção Cardíaca em Cirróticos Não Alcoólicos. Estudo Randomizado

ODILSON MARCOS SILVESTRE

Orientador: Prof. Dr. Fernando Bacal
Coorientador: Prof. Dr. Alberto Queiroz
Farias
Programa de Cardiologia

RESUMO

Silvestre OM. *Efeito do metoprolol na reversão da disfunção cardíaca em cirróticos não alcoólicos. Estudo randomizado. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.*

Introdução: A disfunção cardíaca relacionada à cirrose acomete pacientes com insuficiência hepática avançada e pode estar associada a complicações como a síndrome hepatorenal. Diferente do que ocorre na insuficiência cardíaca, em que o tratamento farmacológico com betabloqueadores é reconhecidamente eficaz em reverter o remodelamento cardíaco e aumentar a sobrevida, ainda não foi testada nenhuma modalidade terapêutica que possa bloquear o efeito remodelador e a progressão da disfunção cardíaca nos pacientes com cirrose. Formulamos a hipótese que o uso de betabloqueador poderia ter efeito benéfico sobre as alterações cardíacas morfológicas e funcionais observadas em pacientes com cirrose.

Objetivos: O objetivo primário foi avaliar a eficácia do metoprolol na reversão da disfunção cardíaca em pacientes com cirrose não alcoólica. Os objetivos secundários compreenderam: reversão das alterações ecocardiográficas, biomarcadores da ativação neuro-humoral, eletrofisiológicas, eventos clínicos e efeitos adversos. Avaliou-se também o impacto da resposta inotrópica anormal no prognóstico da cirrose. **Material**

e métodos: Conduzimos um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, fase II, com análise "por intenção de tratar". Os critérios de inclusão foram cirrose de etiologia não alcoólica, score MELD entre 10 e 20 pontos e idade entre 18 e 60 anos. Os critérios de exclusão foram doença cardiovascular prévia, doenças sistêmicas com acometimento cardíaco e contraindicação ao uso de betabloqueadores. No momento da

inclusão e após 180 dias de tratamento, realizamos avaliação clínica, dosagem de biomarcadores (noradrenalina, troponina, peptídeo natriurético tipo B e atividade da renina plasmática), mensuração indireta da atividade simpática (ECG dinâmico de 24 horas) e ecocardiograma sob estresse com dobutamina. A disfunção cardíaca foi caracterizada pela resposta inotrópica anormal ao eco-estresse (incremento do débito cardíaco $\leq 30\%$ após o estresse em relação ao basal, medido pela integral velocidade tempo na via de saída do ventrículo esquerdo). O desfecho primário foi definido como o aumento $\geq 30\%$ da resposta inotrópica ao estresse. Os eventos clínicos avaliados como desfecho foram: ascite, síndrome hepatorenal, encefalopatia, infecções, hemorragia digestiva varicosa, internações e mortalidade. Considerando a possibilidade de erro alfa de 0,05, erro beta de 0,2 e diferença de proporções na melhora da VTI ($\geq 30\%$) entre os grupos, o tamanho amostral foi estimado em 72 pacientes. O protocolo foi aprovado pela Comissão de ética institucional e registrado na base de dados internacional ClinicalTrials.gov (NCT01676285, acrônimo "Cardiac Remodeling in cirrhosis - CARE cirrhosis").

28 Resultados: No período de junho de 2011 a dezembro de 2013, 478 pacientes com cirrose foram prospectivamente avaliados e 190 preencheram os critérios de elegibilidade, sendo incluídos 125 pacientes. Desses, 78 (62%) apresentaram resposta inotrópica anormal ao estresse farmacológico. Os demais 47 (38%) pacientes com resposta inotrópica normal foram seguidos sem intervenção farmacológica. Os pacientes com resposta anormal foram randomizados para receber tratamento (succinato de metoprolol, n=41 ou placebo, n=37). Três (7,3%) dos pacientes no grupo metoprolol e 9 (24,3%) no grupo placebo apresentaram normalização da resposta inotrópica ao estresse, diferença não estatisticamente significativa (p=0,057). Não houve diferença entre os grupos metoprolol e placebo em relação à reversão das alterações ecocardiográficas, laboratoriais e eletrofisiológicas. Não houve diferença quanto aos desfechos clínicos isolados ou combinados na comparação entre metoprolol e placebo: síndrome hepatorenal n=1 (2,4%) versus n=0, p=0,99; ascite n= 4 (12%) versus n=2 (5,4%), p=0,27; infecções bacterianas n= 2 (4,8%) versus n=2 (5,4%), p=0,94; encefalopatia hepática n= 5 (12,1%) versus n=6 (16,2%), p=0,59, hemorragia varicosa n=0 em ambos os grupos; internações n=6 (14,6%) versus n=8 (21,6%),

$p=0,45$; morte $n=5$ (12,1%) versus $n=2$ (5,4%), $p=0,94$; respectivamente. Não houve diferença entre metoprolol e placebo em relação ao surgimento de efeitos adversos $n=4$ (9,7%) versus $n=6$ (16,2%), respectivamente, $p=0,5$. Os pacientes no grupo com resposta inotrópica anormal apresentaram maiores taxas de desfechos combinados (26 (33,3%) versus 8 (17,0%), $p=0,03$) em relação àqueles com resposta inotrópica normal. Conclusão: embora seguro, o metoprolol não foi eficaz na reversão da disfunção cardíaca em pacientes com cirrose não alcoólica. Não houve benefício na terapia com metoprolol em relação aos desfechos ecocardiográficos, laboratoriais, eletrofisiológicos e clínicos, incluindo mortalidade. Os pacientes com resposta inotrópica normal tiveram melhor evolução em relação àqueles com resposta inotrópica anormal.

Descritores: Cardiomiopatias; Remodelação miocárdica ventricular; Cirrose; Hipertensão portal; Metoprolol; Antagonistas adrenérgicos beta; Ensaio clínico controlado aleatório.