

Artigo

## Betabloqueadores: indicações no tratamento da hipertensão arterial guiadas pelas comorbidades

José Dondici Filho<sup>1, #</sup> 

<sup>1</sup>Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

**Resumo.** A maioria das diretrizes tem oferecido restrições ao uso de betabloqueadores (BB) no tratamento da hipertensão arterial. Embora apresentem eficácia hipotensora semelhante aos demais grupos e evidências de efeito protetor em várias complicações cardiovasculares, vinham sendo progressivamente desacreditados, quer seja pela supervalorização de seus efeitos colaterais, quer pela incapacidade de prevenir o acidente vascular cerebral. Os BB reduzem o débito cardíaco, ao promoverem redução da frequência cardíaca e do volume sistólico (efeitos crono e inotrópicos negativos) e menor liberação de renina pelas células justaglomerulares. Os BB levam a uma readaptação dos barorreceptores e diminuição da concentração de catecolaminas nas sinapses nervosas. A hiperativação simpática, presente em várias fases da hipertensão arterial, fornece a base fisiopatológica para o uso dos BB no tratamento adequado da hipertensão. Os BB têm efeitos favoráveis sobre várias condições clínicas que podem coexistir com a hipertensão, fazendo com que seu uso seja corriqueiro na prática clínica. Mesmo em condições anteriormente listadas como contraindicações, como doença vascular periférica e doença pulmonar obstrutiva crônica, têm efeito benéfico com uso de BB. Em conclusão, a incorporação dos BB como fármacos de primeira linha para o tratamento da hipertensão arterial encontra plausibilidade biológica, sendo respaldada ainda por efeitos em outras condições de saúde, que transcendem o controle dos níveis pressóricos.

**Palavras-chave:** betabloqueadores, hipertensão arterial, comorbidades, farmacologia cardiovascular.

*Recebido: 31 de Outubro de 2023; Aceito: 26 de Janeiro de 2024.*

## Beta blockers: indications for hypertension treatment guided by comorbidities.

**Abstract.** Most guidelines have offered restrictions on the use of beta blockers (BB) in the treatment of arterial hypertension. Although it presents hypotensive efficacy like the other groups and evidence of a protective effect on various cardiovascular complications, it has been progressively discredited, either due to the overvaluation of its side effects or due to its inability to prevent stroke. BB reduces cardiac output by promoting a reduction in heart rate and systolic volume (negative chrono and inotropic effects) and less renin release by juxtaglomerular cells. BB leads to a readaptation of baroreceptors and a decrease in the concentration of catecholamines in nerve synapses. Sympathetic hyperactivation, present in various phases of arterial hypertension, provides the pathophysiological basis for the use of BB in the adequate treatment of hypertension. BBs have favorable effects on several clinical conditions that can coexist with hypertension, making their use common in clinical practice. Even in entities previously listed as contraindications, such as peripheral vascular disease and chronic obstructive pulmonary disease, the use of BB has a beneficial effect. In conclusion, the incorporation of BB as first-line drugs for the treatment of arterial hypertension are biologically plausible and is also supported by its effects on other illnesses, which transcend blood pressure control alone.

**Keywords:** beta blockers, arterial hypertension, comorbidities, cardiovascular pharmacology.

<sup>#</sup>Autor de correspondência. E-mail: josedondici@gmail.com.

## 1. Introdução

Os receptores adrenérgicos (RA) desempenham papel relevante na fisiologia cardiovascular (CV), pulmonar, no sistema nervoso central e em alguns processos metabólicos. A descoberta dos RA motivou o prêmio Nobel a Dele em 1906<sup>1</sup> e em 1948 Ahlquist<sup>2</sup> descreve respostas variadas de acordo com o órgão estudado. Os RA do tipo alfa são predominantemente inibidores (vasoconstrição, por exemplo), enquanto os beta são essencialmente excitatórios (vasodilatação, por exemplo).

Posteriormente, Lands et al.<sup>3</sup> descreveram subtipos distintos de RA beta: os beta-1 (B1), presentes no miocárdio e rins, onde produzem aumento do débito cardíaco quando estimulados, através do aumento da frequência cardíaca (FC) e do volume sistólico (efeitos crono e inotrópicos positivos) e maior liberação de renina pelas células justaglomerulares; e os beta-2 (B2), abundantes nos músculos lisos e esqueléticos, responsáveis pelo relaxamento das vias aéreas, vísceras e parede vascular. Os betabloqueadores (BB) antagonizam esses efeitos, levando a uma readaptação dos barorreceptores e à diminuição da concentração de catecolaminas nas sinapses nervosas. A hiperestimulação simpática pode estar presente em várias fases da hipertensão arterial (HA). Em 1958, Black<sup>4</sup> introduziu o uso dos BB no tratamento das coronariopatias, baseado no conceito de reduzir o consumo de oxigênio. Essa ideia tão inovadora rendeu aos RA o segundo prêmio Nobel, em 1987. Os RA beta-3 causam predominantemente efeitos metabólicos, como a estimulação da lipólise do tecido adiposo, mas ainda carecem de estudos clínicos que demonstrem sua importância<sup>5</sup>. Um possível RA beta-4 tem sido descrito. Lefkowitz e Kobilka<sup>6</sup>, estudando a interação dos beta receptores com as estruturas celulares, sua dessensibilização e estrutura tridimensional, receberam em 2007 o terceiro prêmio Nobel, configurando essa área como uma das mais agraciadas com essa honraria.

A ativação de qualquer dos três tipos de receptores beta resulta na ativação da adenilciclase e no aumento da conversão de adenosina trifosfato (ATP) em cAMP. O propranolol é o protótipo da primeira geração dos BB, com afinidade semelhante para os RA B1 e B2. Posteriormente, na busca de derivados B1 seletivos, capazes de não induzir efeito broncoconstritor, foram desenvolvidos o atenolol e o metoprolol, com aceitação rápida, devido à cardioseletividade<sup>7</sup>. Contudo, é importante res-

saltar que a maior afinidade pelos receptores B1 se perde em doses altas, apresentando ação também nos receptores B2.

A terceira geração de BB trouxe afinidade ainda maior pelos receptores B1 (bisoprolol) ou propriedades vasodilatadoras como características inovadoras (Tabela 1). A propriedade vasodilatadora reduz a resistência vascular periférica, permitindo manter inalterado o débito cardíaco. Os compostos desse grupo podem ser seletivos (nebivolol, que aumenta a liberação de óxido nítrico) ou não seletivos (carvedilol, também bloqueador alfa-1 periférico). Estes últimos têm ação neutra ou benéfica sobre o metabolismo da glicose e lipídios, ao contrário dos demais<sup>8</sup>.

## 2. Ascensão

Não há dúvida de que a introdução dos BB apresentou um impacto revolucionário e positivo na farmacoterapia humana. Milhares de pacientes beneficiaram-se dos efeitos CV e não-CV.

Embora múltiplas indicações pudessem ser consideradas, as principais enfermidades CV beneficiadas seriam a HA, as arritmias cardíacas, a IC e a coronariopatia<sup>9</sup>. Diversos estudos, comparando BB a placebo e outros hipotensores, ratificaram sua eficácia anti-hipertensiva. Pelas evidências disponíveis, os BB reduzem a PA de maneira análoga aos outros principais grupos de anti-hipertensivos<sup>10</sup>, embora não haja consenso nesse sentido<sup>11,12</sup>. Além disso, os BB também reduzem o risco de doenças CV, conforme demonstrado em estudos controlados com placebo<sup>13</sup>. Como aludido pela diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia e Sociedade Europeia de Hipertensão<sup>14</sup>, a observação de que os BB são menos protetores contra acidente vascular cerebral (AVC) do que outros fármacos em meta-análises deve ser interpretada com cautela, por diversas razões. (1) Esse achado pode ter origem em pequenas diferenças na PA alcançada nos ensaios, que dificilmente podem ser neutralizadas por ajustes para os quais o AVC é especialmente sensível. (2) Não foram obtidas evidências de dano direto dos BB no tecido e na autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral. (3) BB reduzem o risco de AVC em ensaios controlados por placebo<sup>15</sup>. De outro modo, observações recentes sugerem que as limitações e inconvenientes dos BB parecem ser por demais valorizados.

No tratamento da IC com fração de ejeção reduzida, cada dia se acumulam evidências favoráveis, de tal forma que os BB

Tabela 1 - Propriedades farmacológicas dos betabloqueadores.

Medicamento	Dose diária (mg)	Frequência diária	Cardioseletividade	Potência B1
Atenolol	50-100	2X	Sim	1
Bisoprolol	5-20	1X	Sim (15,6)	10
Carvedilol*	6,25-75	2X	Não (0,7)	10
Metoprolol	50-400	2X	Sim (4,2)	1
Nebivolol*	2,5-10	1X	Sim (40,7)	10
Propranolol	40-240	2X	Não (1)	1
Sotalol	120-320	2X	Não (1)	0,7

\*Efeito vasodilatador.

constituem a classe de maior impacto positivo na terapêutica desse agravamento, tão frequente quanto debilitante. No entanto, nem todos BB apresentam essa indicação, estando reservados para este fim o bisoprolol, o carvedilol e o metoprolol. O uso de BB demonstrou melhorar os sintomas, reduzir hospitalizações, induzir remodelação reversa do ventrículo esquerdo e aumentar a sobrevida nesses pacientes<sup>16</sup>. Seu uso não tem a mesma importância na IC com fração de ejeção preservada, estando limitado a indicações muito específicas<sup>17</sup>.

No tratamento das arritmias, todos os BB podem ser utilizados, embora o sotalol tenha propriedades singulares, um perfil antiarrítmico ímpar, pois combina as propriedades dos agentes antiarrítmicos da classe II com as da classe III, que prolongam a repolarização. Exerce efeito marcante na condução atrioventricular, o que o recomenda para as taquicardias supra-ventriculares desencadeadas por mecanismos adrenérgicos. A capacidade de condução das vias acessórias é reduzida pelo sotalol, proporcionando assim controle da frequência ventricular na fibrilação atrial da síndrome de Wolff-Parkinson-White<sup>18</sup>.

### 3. A queda

Ensaio inicial demonstraram redução na mortalidade com o uso de BB na fase aguda do infarto do miocárdio (IM)<sup>19</sup>, sendo largamente utilizados para esse fim, reduzindo o consumo de oxigênio pelo miocárdio. Com a ascensão da angioplastia, a reperfusão tornou-se a essência do tratamento do IM com supra-nível do segmento ST e, aliada às estatinas e antiagregantes plaquetários, passou a ser eleita como tratamento padrão, sobrepujando os betabloqueadores em importância, pois combatem com maior êxito a reestenose e a trombose.

Uma revisão sistemática de 63 estudos randomizados da Cochrane em 2019<sup>20</sup> concluiu que os BB reduzem o risco de infarto no curto prazo, definido como 3 meses, sem especificar a duração total do benefício. Nesta época de polifarmácia, em que a desprescrição afeta profundamente os custos e a adesão ao tratamento, o uso de BB é discutível após o primeiro e notadamente após o terceiro ano após o evento agudo.

Todavia, em um estudo recente, Lee et al.<sup>21</sup> examinaram a associação entre a duração do tratamento com BB após IM e os eventos pré-determinados. Trata-se de um estudo prospectivo, no contexto atual, em que foram avaliados pacientes submetidos a angioplastia nas primeiras 48 horas após admissão hospitalar. Após 3 meses, 7159 pacientes estavam livres de eventos e foram acompanhados por cerca de 5 anos. Foi observado que apenas 52,5% dos pacientes continuaram a terapia além de 36 meses e naqueles com duração acima de 12 meses houve relação inversa com o risco ajustado de desfecho primário, composto de morte por todas as causas, IM recorrente, IC ou hospitalização para angina instável.

Ishak et al.<sup>22</sup>, também em uma análise recente de uma coorte suca, na qual se excluíram pacientes com IC, foram incapazes de encontrar evidências de que o tratamento com BB além de 1 ano após IM carresse melhores resultados CV.

À luz desses dados, o uso de BB após IM está alinhado em todas as diretrizes, mas as recomendações sobre a duração da terapia são divergentes ou não contempladas, devido a essa lacuna no conhecimento.

Com base nesses estudos, o uso de BB além de 36 meses só é razoável nos pacientes com indicações específicas.

Em uma série de portadores de coronariopatia estável, com documentação angiográfica, sem IC ou IM recente, Godoy et al.<sup>23</sup> demonstraram que os BB reduzem efetivamente os episódios de angina, melhoram a qualidade de vida e ainda promovem uma redução pequena, mas significativa, de eventos CV (mortalidade total, hospitalização por IC ou IM) em 5 anos [HR: (0.87; 95% IC: 0.77-0.99; P = 0,031)].

Em editorial na mesma publicação<sup>24</sup>, os achados do estudo são valorizados, mas compararam o uso de BB na coronariopatia crônica a um pêndulo que oscila à luz de evidências frágeis e, eventualmente, com extrapolação de outras condições relacionadas e estudos observacionais. Deve ser salientado que seu uso é formal nos eventos agudos, ou com indicação indubitável, como por exemplo a IC, hiperestimulação adrenérgica e nas formas crônicas sintomáticas de coronariopatia, como antianginoso. A dose dos BB deve ser ajustada para limitar a FC a 55-60 bpm em repouso. Caso necessário, a descontinuação do medicamento deve ser gradual, sob risco de precipitar o reaparecimento de sintomas.

Estudos pioneiros da década de 1990 sugeriram o uso de BB no perioperatório de cirurgias não cardíacas, com a finalidade de reduzir mortalidade e morbidade CV em um amplo espectro de pacientes. Todavia, entre 2005 e 2006, trabalhos randomizados não confirmaram o efeito protetor do BB no perioperatório vascular de pacientes de risco baixo ou intermediário, ressaltando o potencial malefício por conta da associação com maior incidência de bradicardia e hipotensão. O uso de BB no pré-operatório obedece às indicações habituais. Na necessidade de introduzi-lo no pré-operatório, com as indicações específicas, o início deve ser de pelo menos uma semana antes do procedimento, para que haja tempo hábil para se avaliar a resposta hemodinâmica de cada paciente, tendo como alvo uma FC em torno de 60 e a pressão arterial (PA) acima de 100 mmHg. Pacientes em uso crônico de BB não devem ser privados do seu uso no pré-operatório<sup>25</sup>.

As evidências para o uso de BB como primeira linha na terapia para HA não complicada foram questionadas<sup>26</sup> pela primeira vez pelos resultados de 2 ensaios: Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension (LIFE)<sup>11</sup> Study e o Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) - Blood Pressure Lowering Arm (BPLA)<sup>12</sup>. Esses estudos demonstraram a superioridade de estratégias baseadas em outros anti-hipertensivos, como losartana e amlodipina, respectivamente, em comparação com atenolol, o BB mais prescrito à época.

Em 2005, as mesmas observações foram ampliadas para todos os BB. Os resultados de metanálises revelaram que, apesar de uma redução da PA em comparação ao placebo, os BB não reduziram o risco de IM ou mortalidade CV<sup>27</sup>. Além disso, comparado a outros fármacos, o tratamento com BB resultou em 16% maior risco relativo de AVC. A conclusão dessas análises foi categórica: as evidências não apoiam o uso de BB como medicamentos de primeira linha no tratamento da HA<sup>26</sup>.

Como esses dados foram obtidos principalmente em idosos, poderia ser argumentado que a terapia com BB pode ter um

melhor impacto prognóstico em pacientes mais jovens. No entanto, Khan e McAlister<sup>28</sup>, em metanálise de pacientes mais jovens (com média de idade de 60 anos), constataram que, comparada ao placebo, a terapia com BB não mostrou nenhum benefício em relação à mortalidade por todas as causas, IM ou AVC.

A justificativa para a recomendação do uso de BB por anos no tratamento da HA residiria no fato de que foram analisados juntamente com diuréticos e os efeitos benéficos poderiam ser decorrentes do uso destes últimos. Mesmo assim, nenhum esforço foi seriamente realizado para desmembrar os benefícios de cada fármaco. Na verdade, no estudo Medical Research Council (MRC)<sup>29</sup>, os pacientes que receberam a combinação de diuréticos e BB tiveram desempenho pior do que aqueles que tomaram apenas diuréticos.

Outra explicação para a eficácia reduzida dos BB é que a maioria dos ensaios antigos usou atenolol em doses baixas, como 50 mg, que talvez não sejam eficazes, sem levar em conta restrições ao próprio atenolol. Além disso, questões econômicas podem ter desempenhado um papel importante. Na verdade, nas décadas de 1980 e 1990, a maioria dos estudos com BB foi especificamente projetada para mostrar um papel cardioprotetor dos BB sobre os diuréticos tiazídicos. A maioria desses ensaios foi realizada em uma época em que a importância do controle rigoroso e preciso da PA não era percebida como hoje.

As razões para a inexistência de proteção CV são múltiplas. A primeira delas seria a menor eficácia hipotensora dos BB, sendo necessário adicionar um segundo hipotensor<sup>30</sup>.

Pode existir um efeito hemodinâmico desfavorável e um ilusório efeito hipotensor. Especialmente nos idosos, cujo perfil hemodinâmico é tipicamente caracterizado por baixo débito cardíaco e alta resistência periférica, esse fenômeno deletério pode ser mais palpável. Analisando a farmacodinâmica, os BB reduzem a PA, diminuindo o débito cardíaco e aumentando a resistência vascular sistêmica. Assim, aliado a seu efeito cronotrópico negativo, os BB podem não ser adequados para pacientes idosos, com HA predominantemente sistólica.

É possível ainda que a diminuição da FC possa ser compensada por aumento no volume sistólico, o que elevaria a PA sistólica e reduziria a PA diastólica, resultando em aumento desfavorável da pressão de pulso<sup>30</sup>.

Mesmo tendo como premissa o impacto prognóstico favorável conferido pela diminuição da frequência cardíaca, uma reanálise de Bangalore et al.<sup>30</sup> demonstrou, em pacientes tratados com BB, que menores frequências cardíacas foram associadas a um risco significativamente maior para mortalidade por todas as causas, mortalidade CV, IM, AVC e IC. O mesmo conceito pode ser aplicado a pacientes hipertensos com frequências cardíacas mais elevadas em repouso. Nesse grupo de pacientes, em que se acredita que a terapia com BB seria indicada como primeira escolha, ficou demonstrado no estudo ASCOT<sup>12</sup> a superioridade da amlodipina sobre o atenolol.

Finalmente, embora reduzam a PA periférica, que é comumente aferida e considerada referência na clínica diária, os BB demonstraram ser menos eficazes na redução da PA aórtica central em comparação com os bloqueadores do SRAA, diuréticos e bloqueadores dos canais de cálcio, um fenômeno comumente

chamado de pseudo efeito anti-hipertensivo. Como observado no estudo CAFE<sup>31</sup>, para a mesma PA periférica, a PA sistólica central e a pressão de pulso aórtica foram significativamente maiores no grupo tratado com atenolol, em comparação com a amlodipina.

A ação na PA sistólica aórtica central poderia ser mais preditiva de eventos CV, como AVC e IM, do que a aferição tradicional. O efeito anti-hipertensivo apenas aparente pode explicar o risco aumentado de AVC observado em ensaios clínicos.

Os BB têm menor efeito na regressão da hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Desfecho intermediário, a HVE está ligada a maior mortalidade e morbidade CV. A regressão da HVE demonstrou diminuir o risco CV de forma independente. No estudo LIFE, o tratamento com losartana resultou em maior regressão da HVE que a terapia à base de atenolol<sup>10</sup>.

Efeitos metabólicos desfavoráveis são atribuídos aos BB e são particularmente importantes em pacientes jovens. Os BB tradicionais aumentam a resistência à insulina e podem predispor ao diabetes. Em uma metanálise incluindo quase 150.000 pacientes sem diabetes, o risco de novos casos aumentou significativamente com diuréticos e BB, quando comparados a placebo ou outras classes de anti-hipertensivos<sup>32</sup>. Entre os possíveis mecanismos pelos quais os BB podem contribuir para o desenvolvimento do diabetes estão o ganho de peso, atenuação da liberação de insulina mediada por receptores B2 de células pancreáticas e diminuição do fluxo sanguíneo através da microcirculação no tecido muscular esquelético, levando à diminuição da captação de glicose e aumento da resistência à insulina.

Os BB também podem piorar o perfil lipídico, aumentando os níveis de triglicerídeos em 20% a 50% e diminuindo o HDL colesterol em 10% a 20%<sup>33</sup>.

O tratamento com BB também diminui a capacidade de exercício. O mecanismo de redução da tolerância ao exercício pode ser atribuído aos seus efeitos hemodinâmicos, como diminuição da FC, débito cardíaco e PA média, participando também outros efeitos colaterais, como letargia, distúrbios do sono ou depressão.

Outro objetivo do tratamento da HA é melhorar a função endotelial. Os BB tradicionais não apresentam esse benefício. Diversos estudos apoiam essa afirmação. Em um deles, a mudança de BB para irbesartana resultou em melhora de alterações vasculares, sugerindo um efeito protetor específico dos bloqueadores dos receptores da angiotensina<sup>34</sup>. Esse efeito na função endotelial é independente do controle da PA e parece ser uma propriedade intrínseca de alguns hipotensores (bloqueadores dos canais de cálcio e bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)).

A maioria das evidências sobre a eficácia da terapia com BB na HA derivam de estudos realizados com agentes mais antigos, como propranolol, atenolol e metoprolol. Os BB com propriedades vasodilatadoras (carvedilol, nebivolol) e o bisoprolol apresentam melhor perfil hemodinâmico e metabólico do que seus ancestrais. Teoricamente, essas propriedades podem conferir a esses agentes um efeito cardioprotetor semelhante a outras classes de agentes anti-hipertensivos, mas faltam estudos mais robustos nesse sentido.

O Carvedilol, pelas propriedades vasodilatadoras, parece ser melhor tolerado<sup>35</sup>. Ele reduz a PA diminuindo a resistência vascular periférica. Por não afetar o débito cardíaco, seu efeito hemodinâmico é semelhante aos dos inibidores do SRAA e bloqueadores dos canais de cálcio, o que pode promover maior regressão da HVE e efeitos metabólicos menos pronunciados. No estudo COMET<sup>36</sup>, o risco de diabetes de início recente foi 22% menor em pacientes que receberam carvedilol comparados aos que receberam metoprolol. Finalmente, o carvedilol parece ter um efeito neutro ou benéfico na atividade da lipase lipoproteica e nos níveis de triglicérides e HDL colesterol.

O nebivolol é um BB seletivo de terceira geração com propriedade vasodilatadora atribuída à sua capacidade de aumentar a biodisponibilidade do óxido nítrico, diminuindo assim o estresse oxidativo<sup>37</sup>. Estudos demonstram um efeito favorável na PA central e na pressão de pulso e, à semelhança do carvedilol, apresenta um efeito neutro ou mesmo favorável sobre o metabolismo de carboidratos e lipídios.

O Bisoprolol é um betabloqueador cardiosseletivo, sem propriedades vasodilatadoras, mas com propriedades metabólicas semelhantes a esses (Tabela 1)<sup>38-39</sup>.

#### 4. O retorno

Recentemente, inúmeras diretrizes de HA e prevenção de doenças CV removeram os BB de sua posição como primeira linha para o tratamento da HA, recomendando seu uso apenas em situações clínicas específicas, ou na ausência de resposta a outros hipotensores, sendo preteridos a favor dos bloqueadores do SRAA, bloqueadores de cálcio e diuréticos.

Esse abalo na indicação dos BB não reside na sua potência, pois é semelhante à dos demais grupos farmacológicos<sup>10</sup> e têm também a propriedade de reduzir o risco de doenças CV, ação questionada mais rigorosamente em dois estudos<sup>11,12</sup>.

Surpreendentemente, os BB são seguros e protetores na doença pulmonar obstrutiva crônica e na doença arterial periférica, contrariando, como na IC, sua farmacodinâmica. Na IC são os mais eficazes e extremamente úteis em condições com marcada ativação simpática, como em disautonomias, obesidade, apneia do sono e diabetes.

Diversas doenças CV apresentam os BB como indicação, tornando-os fármacos de primeira escolha quando a HA convive com estas comorbidades (Tabela 2)<sup>40</sup>.

As indicações formais estão claramente expostas nas diretrizes correspondentes e são amplamente conhecidas. Merece comentário situações muito particulares, como o uso de BB na precordialgia sem coronariopatia demonstrada. São dores atípicas, não relacionadas a doença macrovascular, podendo estar relacionadas a disfunção da microcirculação, provocada por hipertrofia da camada média, reduzindo a luz vascular, ou pela presença de hipertrofia ventricular, que leva a uma rarefação capilar. Como exemplo, no estudo LIFE a presença de dor precordial foi mais evidente no grupo losartana<sup>11</sup>.

A Tabela 3 mostra outras indicações dos BB, que, associadas à HA, devem ser agraciadas. É interessante comentar o uso na doença arterial periférica com claudicação, comum nos fumantes, onde os BB podem apresentar efeitos anti-iscêmicos e alívio da

Tabela 2 - Comorbidades que sugerem os betabloqueadores como medicações de primeira escolha<sup>40</sup>.

---

Coronariopata crônica sintomática
Pós infarto do miocárdio
Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
Mulheres em idade fértil que planejam engravidar
Controle da frequência cardíaca
Fibrilação atrial
Prevenção
Controle do ritmo
Controle da frequência
Dissecção aórtica

---

Tabela 3 - Outras indicações cardiovasculares<sup>40</sup>.

---

Síndromes coronarianas agudas
Precordialgia
Síndrome do QT longo
Cardiomiopatia hipertrófica
Controle da FC na fibrilação atrial para evitar a ação tóxica da amiodarona
Arritmias supraventriculares paroxísticas, arritmias ventriculares
Pós implante de CDI
Controle da FC pós implante de marca-passo na síndrome taqui-bradi
Após cirurgia de revascularização ou valvar na IC com fração de ejeção preservada, ou levemente reduzida
Palpitações intoleráveis
Emergência, urgência e administração parenteral de labetalol, ou metoprolol
Hipertensão arterial perioperatória
Cirurgia não cardíaca de grande porte
Resposta pressórica excessiva ao exercício e estresse
Síndromes hipercinéticas
Síndrome da taquicardia postural ortostática
Hipertensão ortostática
Síndrome da apneia obstrutiva do sono
Doença arterial periférica com claudicação
Hipertensão portal, varizes esofágicas com sangramento recorrente
Transtornos relacionados à gravidez (eclâmpsia, pré-eclâmpsia)

---

dor<sup>41</sup>. O uso concomitante de bloqueadores de cálcio diidropirídínicos pode complementar o tratamento, visto suas propriedades vasodilatadoras. Existem razões teóricas para o uso de BB cardiosseletivos e preferencialmente com ação vasodilatadora.

Além do exposto, existem várias indicações não CV para o uso de BB, que, ao coexistirem, também apontam no sentido de se usar esse grupo farmacológico no tratamento da HA (Tabela 4).

Tabela 4 - Doenças não cardiovasculares que se beneficiam dos BB<sup>40</sup>.

DPOC
Diabetes
Hipertireoidismo
Hiperparatireoidismo na uremia
Enxaquecas
Tremor essencial
Glaucoma
Transtornos de ansiedade e ansiedade de desempenho
Esportes olímpicos como doping
Transtornos psiquiátricos (estresse pós-traumático)

Como advertência geral, deve-se estar sempre alerta para a piora da função pulmonar com o uso de BB em portadores de doenças pulmonares na presença de broncoespasmo (“chiadores”). Contudo, pacientes com DPOC frequentemente apresentam cardio e vasculopatias associadas e não são contemplados nos estudos. Ao contrário, essas comorbidades podem representar uma indicação para o uso de BB, reduzindo a mortalidade total<sup>42</sup>. Os BB cardiosseletivos atenuam a taquicardia produzida pelos agentes estimulantes B2. Tais considerações não têm validade nos “chiadores” clássicos, como na asma, estando formalmente contraindicado o uso de BB.

Diabéticos, particularmente os insulino-dependentes, podem ter os sintomas de hipoglicemia mascarados pelo uso de BB. Tal evento adverso pode ser atenuado com o uso de agentes cardiosseletivos. Não obstante, os diabéticos apresentam maior incidência de coronariopatia e, pela presença de neuropatia, estão mais sujeitos a apresentar isquemia silenciosa. A doença tende a ser difusa e mais severa, constituindo usualmente uma indicação para o uso de BB.

Os BB são comumente utilizados na ansiedade de desempenho. Esse efeito, descrito inicialmente como capaz de melhorar a performance de músicos (doping da filarmônica)<sup>43</sup>, decorre obviamente da inibição da liberação adrenérgica maciça nessas situações de alarme. A Associação Mundial Antidoping classifica os BB como medicamentos que melhoram o desempenho e são proibidos em esportes como golfe, arco, tiro, esqui e snowboard.

## 5. Efeitos colaterais

Inúmeros efeitos colaterais são atribuídos aos BB. Alardeados por médicos incautos e amplificados pelas mídias sociais, o grande número de notícias fantasiosas faz com que os BB constituam um dos grupos farmacológicos em que o efeito nocebo mais se manifesta, tornando a falta de adesão uma situação muito frequente. No estudo de Barron<sup>44</sup>, grande número de paraefeitos relatados assemelham-se aos do grupo placebo. Cabe aos médicos alertarem científica e eticamente sobre o uso correto desse medicamento e seus efeitos colaterais. Na verdade, quando usados com segurança, somente se encontram maiores problemas em asmáticos, hipotensos e bradicárdicos.

## 6. Conclusão

Existem diversas moléstias<sup>40</sup>, em diversos órgãos ou sistemas, que podem se beneficiar dos BB. Quando há concomitância dessas condições com HA, o uso de BB deve ser considerado. Não obstante o uso isolado, os BB apresentam enorme flexibilidade de combinações, podendo ser usados com todos os outros hipotensores, exceto os bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos.

As últimas diretrizes de HA excluíram os betabloqueadores dos medicamentos de primeira linha no tratamento. Inicialmente com ressalvas apenas para os pacientes mais idosos, a rejeição ao medicamento cresceu indistintamente nos últimos anos. A diretriz recente da Sociedade Europeia<sup>45</sup> ressuscita a ideia de que esse grupo farmacológico deveria estar presente como fármaco de primeira linha no tratamento da HA, sob o argumento de que são amplamente utilizados, eficazes, reduzem eventos CV e estão indicados em inúmeras comorbidades associadas a HA. Assim, nessa diretriz, os BB retornam como uma das principais classes de medicamentos anti-hipertensivos, classificados como de primeira linha.

Trata-se, portanto, de um poderoso aliado que não podemos recusar. O sucesso no controle adequado da HA pode residir na escolha adequada e consciente de um fármaco desse grupo.

## Referências

- Dale, HH. On some physiological actions of ergot. *Journal of Physiology*. 1906;34(24):163-206. doi <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1906.sp001148>
- Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol*. 1948;153(3):586-600. doi <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1948.153.3.586>
- Lands AM, Arnold A, McAuliff JP, Luduena FP, Brown Jr TG. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature*. 1967(214):597-8. doi <https://doi.org/10.1038/214597a0>
- Quirke V. Putting theory into practice: James Black, receptor theory and the development of the beta-blockers at ICI, 1958-1978. *Medical History*. 2006;50(3):69-92. doi <https://doi.org/10.1017/s0025727300009455>
- Emorine LJ, Marullo S, Briend-Sutren MM, Patey G, Tate K, Delavrier-Klutchko C, et al. Molecular characterization of the human beta 3-adrenergic receptor. *Science*. 1989;245(4922):1118-21. doi <https://doi.org/10.1126/science.2570461>
- Benovic JL. G-protein-coupled receptors signal victory. *Cell*. 2012;151(6):1148-50. doi <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.11.015>
- Frishman WH. Fifty years of beta-adrenergic blockade: a golden era in clinical medicine and molecular pharmacology. *Am J Med*. 2008;121(11):933-4. doi <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.06.025>
- Fonseca VA. Effects of b-blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(3):615-29. doi <https://doi.org/10.1185/03007990903533681>
- Oliver E, Mayor F, D'Ocon P. Focus on: beta-blockers and cardiovascular disease (ii) beta-blockers: historical perspective and mechanisms of action. *Rev Esp Cardiol*. 2019;(72):853-62. doi <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.04.006>

10. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326(7404):1-8. doi <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7404.1427>
11. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, et al. LIFE study group. cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995-1003. doi [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08089-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08089-3)
12. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding Bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906. doi [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1)
13. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs-overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33(2):195-211. doi <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000447>
14. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. doi <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>
15. Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancia G. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. *J Hypertens*. 2020;38(9):1669-81. doi <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002523>
16. Barrese V, Tagliatalata M. New advances in betablocker therapy in heart failure. *Front Physiol*. 2013;4:323. doi <https://doi.org/10.3390/jcdd8090101>
17. Arnold SV, Silverman DN, Gosch K, Nassif ME, Infeld M, Litwin S, et al. Betablocker use and heart failure outcomes in mildly reduced and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF*. 2023;11(8):893-900. doi <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.03.017>
18. Brugada P, Smeets JL, Brugada J, Farré J. Mechanism of action of sotalol in supraventricular arrhythmias. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1990;4(Suppl 3):619-23. doi <https://doi.org/10.1007/BF00357040>
19. Hawkins CM, Richardson DW, Vokonas PS. Effect of propranolol in reducing mortality in older myocardial infarction patients. The beta-blocker heart attack trial experience. *Circulation*. 1983;67(6):194-7. PMID 6342843
20. Safi S, Sethi NJ, Nielsen E, Feinberg J, Jakobsen JC, Gluud C. Beta-blockers for suspected or diagnosed acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):CD012484. doi <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012484.pub2>
21. Lee M, Lee K, Kim DW, Cho JS, Kim TS, Kwon J, et al. Comparative effectiveness of long-term maintenance beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in stable, optimally treated patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(15):e028976. doi <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.028976>
22. Ishak D, Aktaa S, Lindhagen L, Alfredsson J, Dondo TB, Held C, et al. Association of beta-blockers beyond 1 year after myocardial infarction and cardiovascular outcomes. *Heart*. 2023;109(15):1159-65. doi <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-322115>
23. Godoy LC, Farkouh ME, Austin PC, Shah BR, Qiu F, Jackevicius CA, et al. Association of beta-blocker therapy with cardiovascular outcomes in patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(24):2299-311. doi <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.021>
24. Suzane VA. Beta-blockers - the constantly swinging pendulum. *JACC*. 2023;81(24):2312-4. doi <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.028>
25. Calderaro D, Bichuette LD, Maciel PC, Cardozo FAM, Ribeiro HB, Gualandro DM, et al. Atualização da Diretriz de Avaliação Cardiovascular Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia: foco em manejo dos pacientes com intervenção coronária percutânea - 2022. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(2):536-47. doi <https://doi.org/10.36660/abc.20220039>
26. Duffin, J. Do practice guidelines cause drug shortages? The historical example of  $\beta$ -blockers. *CMAJ*. 191(37):E1029-E1031. doi <https://doi.org/10.1503/cmaj.190289>
27. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta analysis. *Lancet*. 2005;366(9496):1545-53. doi [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67573-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67573-3)
28. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of  $\beta$ -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ*. 2006;174(12):1737-42. doi <https://doi.org/10.1503/cmaj.060110>
29. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ*. 1985;291(6488):87-104. doi <https://doi.org/10.1136/bmj.291.6488.97>
30. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(18):1482-9. doi <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.06.048>
31. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213-25. doi <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496>
32. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369(9557):201-7. doi [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60108-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60108-1)
33. Lithell HO. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care*. 1991;14(3):203-9. doi <https://doi.org/10.2337/diacare14.3.203>
34. Schiffrin EL, Park JB, Pu Q. Effect of crossing over hypertensive patients from a beta-blocker to an angiotensin receptor antagonist on resistance artery structure and on endothelial function. *J Hypertens*. 2002;20(1):71-8. doi <https://doi.org/10.1097/00004872-200201000-00011>
35. Frishman WH. Carvedilol. *N Engl J Med*. 1998;339(24):1759-65. doi <https://doi.org/10.1056/NEJM199812103392407>
36. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Carvedilol or metoprolol European Trial Investigators. 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(9337):7-13. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13800-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13800-7)
37. Pasini AF, Garbin U, Nava MC, Stranieri C, Davoli A, Sawamura T, et al. Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation. *J Hypertens*. 2005;23(3):589-96. doi <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000160216.86597.ff>
38. Brixius K, Bundkirchen A, Borck B, Mehlhorn U, Schwinge RH. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *British Journal of Pharmacology*. 2001;133(8):1330-8. doi <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704188>
39. Frishman WH.  $\beta$ -adrenergic blockade in cardiovascular disease. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 18;(4):310-9. doi <https://doi.org/10.1177/1074248413484986>
40. Mancia G, Kjeldsen SE, Kreutz R, Pathak A, Grassi G, Esler M. Individualized beta-blocker treatment for high blood pressure dictated by medical comorbidities: indications beyond the 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Guidelines. *Hypertension*. 2022;79(6):1153-66. doi <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19020>
41. Espinola-Klein C, Weisser G, Jagodzinski A, Savvidis S, Warnholtz A, Ostad MA, et al.  $\beta$ -Blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial. *Hypertension*. 2011;58(2):148-54. doi <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.169169>
42. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, Brenner K, Casaburi R, Come CE, et al. Metoprolol for the prevention of acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2019;381(124):2304-14. doi <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908142>
43. Patston T. Playing with performance: the use and abuse of beta-blockers in the performing arts. *Victorian Journal of Music Education*. 2014;(1):3-10.
44. Barron AJ, Zaman N, Graham D, Cole GD, Wensel, R, Darlington O, et al. Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: Recommendations for patient information. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(4):3572-9. doi <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.05.068>
45. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al., 2023 ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023;12:1874-2071. doi <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>



*Hipertensão*. Sociedade Brasileira de Hipertensão- ISSN: 1809-4260 – under a license Creative Commons - Version 4.0