

Betabloqueadores adrenérgicos

Adrenergic betablockers

Luiz Aparecido Bortolotto¹, Fernanda M. Consolim-Colombo²

RESUMO

Os betabloqueadores adrenérgicos constituem uma classe terapêutica que apresenta como mecanismo de ação comum o bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos, porém com perfis farmacológicos diferentes. As diferenças relacionam-se à seletividade dos receptores beta-adrenérgicos, à lipossolubilidade e às ações vasodilatadoras de alguns medicamentos da classe. Há indicação formal para seu uso em pacientes hipertensos com cardiopatias associadas. A prescrição de betabloqueadores, em especial do atenolol, como primeira opção terapêutica anti-hipertensiva em idosos e diabéticos não tem sido sugerida nas diretrizes mais recentes. Entretanto, o uso dos betabloqueadores como coadjuvante no tratamento da hipertensão arterial está estabelecido.

PALAVRAS-CHAVE

Betabloqueadores, hipertensão arterial, tratamento, farmacologia.

ABSTRACT

Adrenergic betablockers comprise a therapeutic class of drugs acting by inhibition of beta adrenergic receptors, but with different pharmacological profile. The differences are related to selectivity of beta-adrenergic receptors, lipid solubility and vasodilatory actions of some of the drugs. Betablockers have a compelling indication in patients with hypertension and heart diseases. The prescription of betablockers, especially atenolol, as a first-choice antihypertensive therapy for older patients or patients with diabetes has not been recommended by recent guidelines. However, the use of beta-blockers as add-on agents in the treatment of arterial hypertension has been well recognized.

KEYWORDS

Betablockers, arterial hypertension, treatment, pharmacology.

Os betabloqueadores adrenérgicos, com relação aos efeitos no sistema cardiovascular, inibem as respostas cronotrópicas, inotrópicas e vasoconstritoras à ação das catecolaminas epinefrina e norepinefrina nos receptores beta-adrenérgicos¹.

Existem diferentes subtipos de receptores β : β_1 , β_2 e β_3 . Todos os três estão ligados às proteínas Gs, que, por sua vez, estão unidas à adenilato ciclase². A ligação do neurotransmissor aos receptores provoca aumento na concentração do segundo mensageiro celular, monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Na mesma direção, os efetores do AMPc incluem proteína quinase

dependente de AMPc (PKA), que medeia alguns dos eventos intracelulares após a ligação do hormônio. O efeito final da ativação do receptor depende da sua localização no órgão-alvo².

As ações específicas dos receptores β incluem:

Receptores β_1

- Aumento do débito cardíaco, por aumento da frequência cardíaca e do volume ejetado em cada batimento (aumento da fração de ejeção).
- Liberação de renina nas células justaglomerulares.
- Lipólise do tecido adiposo.

Recebido: 5/6/2009 Aceito: 13/9/2009

1 Professor livre-docente do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), médico-assistente da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor).

2 Médica-assistente da Unidade de Hipertensão do InCor. Professora livre-docente do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP.

Correspondência para: Unidade de Hipertensão do InCor, FMUSP. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. Cerqueira César — 05403-000 — São Paulo, SP. E-mails: hipluiz@incor.usp.br e hipfernanda@incor.usp.br

Receptores β_2

Os receptores β_2 são receptores adrenérgicos polimórficos predominantes nos músculos lisos e causam o relaxamento visceral. Entre as suas funções conhecidas, estão:

- relaxamento da musculatura lisa, por exemplo, nos brônquios;
- lipólise do tecido adiposo;
- relaxamento gastrointestinal, do esfíncter urinário, e do útero gravídico;
- relaxamento da parede da bexiga;
- dilatação das artérias do músculo esquelético;
- glicogenólise e gliconeogênese;
- aumento da secreção das glândulas salivares;
- inibição da liberação de histamina dos mastócitos;
- aumento da secreção de renina dos rins.

Receptores β_3

São receptores adrenérgicos que causam predominantemente efeitos metabólicos, nos quais as ações específicas incluem, por exemplo, a estimulação da lipólise do tecido adiposo.

Como será visto adiante, os betabloqueadores não são idênticos em suas ações, pois diferem na seletividade aos receptores adrenérgicos (β_1 e β_2), e alguns apresentam efeitos vasodilatadores por ações diversas, como antagonismo do receptor alfa-1 adrenérgico ou aumento da liberação de óxido nítrico³.

A tabela 1 mostra os principais betabloqueadores disponíveis para uso clínico e suas ações farmacológicas com relação ao sistema cardiovascular.

DIFERENÇAS ENTRE OS BETABLOQUEADORES

SELETIVIDADE

Os betabloqueadores podem ser diferenciados em três categorias de acordo com a seletividade⁴.

- a) Não seletivos: bloqueiam tanto os receptores adrenérgicos β_1 , encontrados principalmente no miocárdio, quanto os β_2 , encontrados no músculo liso, nos pulmões, nos vasos sanguíneos e em outros órgãos¹. Em consequência, apresentam efeitos periféricos mais acentuados como aumento da resistência arterial periférica⁵ e broncoconstrição⁶. Os exemplos mais utilizados desta categoria são propranolol, nadolol e timolol. Um betabloqueador não seletivo, pindolol, se destaca por apresentar atividade simpatomimética intrínseca, agindo como um agonista adrenérgico parcial e, portanto, apresentando menos bradicardia e broncoconstrição que os demais betabloqueadores desta categoria⁶.
- b) Cardioseletivos: bloqueiam apenas os receptores β_1 adrenérgicos, presentes em maior parte no coração, no sistema nervoso e nos rins e, portanto, sem os efeitos de bloqueio periférico indesejáveis. No entanto, em doses muito altas podem também ter ação nos receptores β_2 .
- c) Ação vasodilatadora: manifesta-se por antagonismo ao receptor alfa-1 periférico, como o carvedilol e o labetalol, e por produção de óxido nítrico, como o nebivolol.

SOLUBILIDADE

A solubilidade em lipídios e água de cada betabloqueador determina sua biodisponibilidade e o perfil de efeitos colaterais⁴. A lipossolubilidade determina o grau no qual um betabloqueador penetra na barreira hematoencefálica e assim leva aos efeitos colaterais no sistema nervoso central (SNC), tais como letargia, pesadelos, confusões e depressão⁴. O propranolol é muito lipossolúvel, enquanto o metoprolol tem lipossolubilidade apenas moderada. Os hidrossolúveis, como o atenolol, têm menor penetração tissular, meia-vida mais longa e causam menos efeitos colaterais no SNC⁷.

Tabela 1. Propriedades farmacológicas dos principais betabloqueadores adrenérgicos utilizados na prática clínica

Medicamento	Dosagem diária	Frequência diária	Meia-vida (horas)	Cardioseletividade	Efeito vasodilatador
Atenolol	50-100 mg	2x	6-9	Sim	Não
Bisoprolol	5-20 mg	1x	9-12	Sim	Não
Carvedilol	12.5-50 mg	2x	7-10	Não	Sim*
Labetalol	200-1200 mg	2x	3-6	Não	Sim*
Metoprolol	50-400 mg	1-2x	3-7	Sim	Não
Nadolol	20-240 mg	1x	10-20	Não	Não
Nebivolol	2.5-10 mg	1 x	10	Sim	Sim**
Pindolol	10-60 mg	2 x	3-4	Não	Não
Propranolol	40-240 mg	2 x	3-4	Não	Não

* = antagonista receptor alfa; ** = liberação de óxido nítrico.

ELIMINAÇÃO E METABOLISMO

Atenolol e nadolol são eliminados pelo rim e requerem ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal. Por outro lado, propranolol, metoprolol, labetalol, carvedilol e nebivolol são excretados primariamente por metabolismo hepático⁸.

MECANISMOS ANTI-HIPERTENSIVOS

O sistema nervoso simpático, o principal alvo da atividade betabloqueadora, é uma das vias centrais da fisiopatologia da hipertensão arterial, tanto pelos efeitos sobre o coração e os vasos quanto pelas interações com o sistema renina-angiotensina-aldosterona³. Cerca de 20% a 30% dos hipertensos primários têm como principal componente, no mecanismo da hipertensão arterial, o aumento da atividade do sistema nervoso simpático. Assim, o uso de betabloqueadores para o tratamento da hipertensão arterial surge como opção terapêutica com fundamento fisiopatológico muito evidente.

Há evidências bem estabelecidas de que os betabloqueadores reduzem efetivamente ambas as pressões, sistólica e diastólica, e também a hipertensão sistólica isolada^{9,10}. O mecanismo exato para a redução da pressão arterial é complexo e não totalmente conhecido, mas alguns efeitos têm sido propostos e estão expostos na tabela 2. O bloqueio dos receptores β_1 adrenérgicos cardíacos causa redução da frequência cardíaca e da contratilidade, com a consequente redução do débito cardíaco^{1,6}, enquanto a ação nas células justaglomerulares renais diminui a liberação de renina^{3,11}. Também existem relatos de que os betabloqueadores promovem readaptação dos barorreceptores e diminuição das catecolaminas nas sinapses nervosas⁶. Já os betabloqueadores de geração mais recente^{12,13}, como carvedilol e nebivolol, apresentam ação vasodilatadora associada, o que implicaria melhor efeito anti-hipertensivo, embora não existam estudos comparativos entre esses novos fármacos e os betabloqueadores mais antigos.

Tabela 2. Possíveis mecanismos anti-hipertensivos dos betabloqueadores adrenérgicos

Redução da frequência cardíaca e do débito cardíaco
Inibição da liberação de renina pelas células justaglomerulares
Inibição da atividade do sistema nervoso simpático
Redução do retorno venoso e do volume plasmático
Geração de óxido nítrico (apenas nebivolol)
Redução do tônus vasomotor
Redução do tônus vascular
Melhora da complacência vascular
Readaptação dos barorreceptores
Atenuação da resposta pressórica às catecolaminas com exercício e estresse

USO TERAPÊUTICO ANTI-HIPERTENSIVO

Nos últimos 40 anos, os betabloqueadores adrenérgicos têm sido usados no tratamento da hipertensão arterial, demonstrando eficácia na redução da pressão, e hoje constituem a primeira opção terapêutica na hipertensão arterial associada à doença coronária, às arritmias cardíacas, à enxaqueca, entre outras indicações compulsórias listadas na tabela 3¹⁴.

Os betabloqueadores adrenérgicos foram inicialmente usados para tratar arritmias e angina, mas posteriormente foram avaliados como medicação anti-hipertensiva¹⁵, e se consagraram nos anos 1980 e 1990 como uma das principais medicações para o tratamento da hipertensão arterial. Um dos motivos para o uso mais amplo dos betabloqueadores nessa ocasião foi o fato de apresentarem perfil de efeitos colaterais melhor do que o dos outros anti-hipertensivos disponíveis à época, como os de ação no SNC ou periférico¹⁵. Assim, as principais diretrizes¹⁶ para o tratamento da hipertensão arterial nos anos 1980 e 1990 colocavam o betabloqueador como fármaco de primeira escolha, ao lado dos diuréticos, para o tratamento inicial da hipertensão arterial¹⁵. No entanto, nos últimos anos, com os resultados de vários ensaios clínicos, o papel dos betabloqueadores como terapêutica inicial da hipertensão tem sido discutido.

Essa discussão ganhou amplitude muito grande, influenciando diretrizes recentes¹⁷, que não incluem mais os betabloqueadores como primeira escolha para o tratamento anti-hipertensivo. No entanto, eles continuam sendo os agentes anti-hipertensivos preferidos para pacientes com doença cardíaca associada, refletindo os achados dos ensaios clínicos em hipertensão nos quais os pacientes com infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca que receberam betabloqueadores tiveram melhor evolução cardiovascular, inclusive menor risco de mortes^{18,19}.

Apesar dos comprovados benefícios na prevenção secundária, até o momento, não há evidências de que os betabloqueadores mais antigos sejam eficazes na prevenção primária de eventos cardiovasculares em pacientes hipertensos. Vários estudos randomizados e controlados não mostraram benefício dos betabloqueadores comparados com outros anti-hipertensivos⁴. Metanálise publicada em 1998²⁰, abrangendo 10 ensaios clínicos com cerca de 16 mil pacientes, mostrou que a pressão arterial foi controlada em dois terços dos indivíduos que usaram diurético como monoterapia, enquanto apenas um terço dos usuários de betabloqueador (atenolol) controlou a pressão arterial. Mais recentemente, o estudo LIFE²¹ demonstrou que o uso de losartana propiciou uma diferença significativa de 1 mmHg na redução da pressão arterial em relação ao atenolol em quase 10 mil participantes, diferença esta responsável pela redução de 25% no número de acidentes vasculares cerebrais (AVC) no grupo losartana comparado ao atenolol. Nos demais eventos cardiovasculares, incluindo morte e infarto do miocárdio, não houve diferença entre as duas classes terapêuticas.

Outras metanálises²²⁻²⁴ e ensaios clínicos²⁵ mais recentes confirmaram a ineficácia do atenolol em reduzir mortalidade cardiovascular quando comparado a outros anti-hipertensivos, inclusive com aumento nas taxas de acidente vascular cerebral. No entanto, no clássico estudo UKPDS²⁶, em pacientes diabéticos, os anti-hipertensivos utilizados foram atenolol e captopril, e os resultados mostraram significativa redução da taxa de complicações microvasculares e macrovasculares nos pacientes que tiveram controle mais rígido da pressão arterial, utilizando o atenolol ou captopril. Assim, neste estudo, a redução da pressão arterial *per se* é que foi mais importante.

A maioria dos estudos comparativos dos efeitos preventivos cardiovasculares em hipertensos utilizou o atenolol como betabloqueador, e parece que o efeito não satisfatório é mais relacionado ao medicamento em si do que à própria classe, visto que estudos que utilizaram outros betabloqueadores, tais como metoprolol, não apresentaram desvantagem em relação ao placebo ou aos demais anti-hipertensivos²².

O questionamento sobre as causas dessa desvantagem do atenolol tem sido motivo de debate por vários autores. Um dos prováveis motivos é que a maioria dos ensaios clínicos utilizou dose única diária do atenolol, que comprovadamente apresenta uma meia-vida de 6 a 9 horas²⁷, o que deixaria o paciente desprotegido do efeito da medicação por várias horas. Outra possível razão para o efeito inadequado do atenolol em reduzir eventos está associada à inclusão de muitos pacientes idosos nos ensaios clínicos, que parecem não ter tanto benefício com o uso dos betabloqueadores no controle da pressão arterial, devido às diferenças da fisiopatologia da hipertensão arterial entre idosos e jovens²⁸. As características hemodinâmicas dos pacientes hipertensos mais jovens incluem débito cardíaco elevado e circulação hiperdinâmica com baixa pressão de pulso, enquanto os hipertensos idosos apresentam aumento da rigidez arterial²⁹, pressão de pulso e resistência vascular sistêmica elevadas. Assim, o efeito anti-hipertensivo dos betabloqueadores é maior nos indivíduos mais jovens, conforme demonstrado em diferentes estudos clínicos³⁰. Além disso, o impacto dos betabloqueadores sobre o risco cardiovascular também é mais importante em indivíduos jovens do que em idosos. Em uma metanálise³¹ que incluiu 145 mil indivíduos de 21 ensaios clínicos em hipertensos, Khan and McAlister mostraram que os betabloqueadores reduziram significativamente o risco de eventos cardiovasculares maiores em indivíduos abaixo de 60 anos e de forma similar a outros anti-hipertensivos, enquanto em idosos não houve redução significativa quando comparado a placebo e houve maior risco associado de acidentes vasculares cerebrais quando comparados a outras medicações. Baseadas nesses achados, diretrizes atuais³² não recomendam a indicação de betabloqueadores como monoterapia de hipertensão arterial em idosos, a não ser que haja indicação compulsória (Tabela 3).

Tabela 3. Indicações compulsórias dos betabloqueadores como terapia anti-hipertensiva inicial

Angina estável
Infarto do miocárdio prévio
Insuficiência cardíaca diastólica e sistólica
Enxaqueca
Estado hiperadrenérgico (atividade simpática aumentada)
Aneurisma de aorta sob tratamento clínico conservador
Arritmias supraventriculares

Uma outra interessante explicação para os efeitos não benéficos dos betabloqueadores envolve o efeito dessa classe, em especial o atenolol, sobre a onda de pulso arterial. A cada contração do ventrículo esquerdo, uma onda de pulso arterial é gerada e propagada pelas artérias, com um componente anterógrado e um componente retrógrado dado pela reflexão da onda nas bifurcações arteriais, de tal forma que na raiz da aorta a forma final da onda é a soma sincronizada dos dois componentes³³. A onda retrógrada, por atingir a aorta normalmente durante a diástole, tem importância fundamental na perfusão coronária. Alguns autores propõem que os betabloqueadores, ao reduzirem a frequência cardíaca, dessincronizam artificialmente a formação da onda, com a reflexão chegando na sístole, o que afeta a perfusão coronária e aumenta o risco cardiovascular, sobretudo nos indivíduos idosos^{34,35}.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas dos betabloqueadores dependem da especificidade pelo subtipo de receptor, de sua distribuição nos receptores β adrenérgicos e de seu grau de solubilidade¹. Esses fármacos são bem tolerados na prática clínica, embora determinados efeitos colaterais descritos com alguns deles incluam fadiga, depressão, capacidade de exercício diminuída, disfunção sexual e crises de asma. No entanto, estudo²² que analisou a relação entre suspensão do tratamento anti-hipertensivo e efeitos colaterais não encontrou diferenças entre os usuários de betabloqueadores ou de placebo, em relação aos principais efeitos indesejáveis descritos acima. Além disso, a porcentagem de suspensão do tratamento foi semelhante nos grupos placebo e betabloqueador.

Os betabloqueadores também têm sido relacionados a efeitos metabólicos indesejáveis que podem influenciar a evolução do paciente com hipertensão arterial, sobretudo quando associados à síndrome metabólica⁴. Os principais efeitos metabólicos são observados com os betabloqueadores mais antigos, que não apresentam ação vasodilatadora periférica, pois o aumento da resistência vascular diminui a disponibilidade de

glicose e reduz seu uso pelo músculo esquelético, o que gera intolerância à glicose³⁶. Em consequência, tem sido correlacionado o aparecimento de novos casos de diabetes com o uso de betabloqueadores, como observado em recente metanálise³⁷ de ensaios clínicos que utilizaram betabloqueadores por pelo menos um ano. No entanto, os autores chamam atenção para o fato de que o aparecimento de diabetes foi observado apenas com o atenolol, mas não nos estudos que utilizaram metoprolol ou propranolol, como demonstrado em alguns estudos, principalmente envolvendo o atenolol a novos casos de diabetes.

Apesar disso, o clássico estudo britânico UKPDS²⁶ já mencionado mostrou que o bom controle da pressão arterial com tratamento baseado em atenolol trouxe os mesmos benefícios sobre eventos cardiovasculares do que o controle obtido com o tratamento baseado em inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA). Portanto, pacientes diabéticos podem usar os betabloqueadores como anti-hipertensivos³⁸, se apresentarem indicação compulsória associada e mesmo como uma segunda ou terceira opção terapêutica ao lado dos inibidores da ECA ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II.

NOVOS BETABLOQUEADORES

Resultados de estudos em animais^{39,40} e estudos preliminares em humanos⁴¹⁻⁴⁴ têm sido encorajadores para o uso terapêutico dos novos betabloqueadores com efeitos vasodilatadores, tais como o carvedilol e o nebivolol, no tratamento da hipertensão arterial. Esses resultados mostraram efeitos benéficos sobre a função endotelial, rigidez arterial e eventos cardiovasculares, além de menor efeito metabólico indesejável.

O carvedilol é um betabloqueador de terceira geração, não seletivo, sem atividade simpatomimética intrínseca, com efeitos vasodilatadores devido à capacidade de bloquear concomitantemente os receptores periféricos alfa-1 adrenérgicos⁴³. Estudos experimentais demonstraram que o carvedilol bloqueia os receptores α_1 , β_1 , e β_2 sem exibir altos níveis de atividade agonista inversa⁴³. Essa falta de atividade agonista inversa e de atividade simpatomimética intrínseca reduz os efeitos colaterais e torna o fármaco mais tolerado que os betabloqueadores mais antigos. O carvedilol é rapidamente absorvido depois de uma dose oral, atingindo pico de concentração plasmática em 1 a 2 horas. Como a meia-vida varia de 7 a 10 horas, deve ser administrado duas vezes ao dia. O carvedilol parece reduzir a pressão arterial por diminuir a resistência vascular periférica, sem afetar o débito cardíaco, devido ao efeito de bloqueio alfa-adrenérgico; esse efeito hemodinâmico é similar aos encontrados com inibidores da ECA e antagonistas dos canais de cálcio, sendo esperado um efeito anti-hipertensivo maior que os betabloqueadores mais antigos⁴³.

Já existem várias demonstrações dos benefícios do carvedilol em pacientes com insuficiência cardíaca, tanto na redução de

internações e eventos quanto na redução de mortalidade, o que torna essa medicação uma atraente opção para os hipertensos com insuficiência cardíaca associada⁴³. Mais recentemente, estudos em hipertensos diabéticos têm mostrado melhora da função endotelial e da inflamação, além de melhora da sensibilidade à insulina com melhor controle do diabetes nos pacientes que utilizaram carvedilol⁴³.

O nebivolol é um betabloqueador altamente seletivo para o receptor beta 1 com uma ação adicional de vasodilatação mediada pela maior liberação de óxido nítrico⁴⁴. Essa combinação de ações não somente potencializa a redução da pressão, como também leva a um perfil hemodinâmico favorável, que é clinicamente relevante para o tratamento de pacientes hipertensos. Entre os betabloqueadores em uso, é o que apresenta maior afinidade pelo receptor β_1 adrenérgico. Parece, também, ter melhor perfil metabólico que os betabloqueadores mais antigos⁴⁴.

Seis novos estudos focando as propriedades vasodilatadoras do nebivolol demonstraram que: a) seu efeito anti-hipertensivo é acompanhado pela ação vasodilatadora, observada após dose única e crônica de 5 mg/dia; b) a vasodilatação pode ser documentada sistemicamente, em vários leitos regionais, e é acompanhada por aumento da distensibilidade arterial de pequenas artérias⁴¹; c) o aumento das concentrações de óxido nítrico não é apenas por aumento da síntese via arginina, mas também pela preservação do óxido nítrico da degradação oxidativa. O perfil hemodinâmico favorável do nebivolol (preservação do débito cardíaco, redução da resistência periférica e melhora da função diastólica) parece ter benefícios clinicamente relevantes sobre a função sistólica e a diastólica prejudicadas, que são complicações frequentemente observadas na doença hipertensiva⁴⁴.

Apesar desses efeitos benéficos intermediários, ainda não se sabe se tais efeitos possam ser traduzidos em reduções significantes de eventos cardiovasculares em grandes ensaios clínicos. Ensaios clínicos com esses novos betabloqueadores são necessários para comprovar o benefício na prevenção primária de eventos cardiovasculares e assim recomendá-los como tratamento de primeira escolha na hipertensão arterial.

Em conclusão, a classe terapêutica dos betabloqueadores inclui fármacos que, embora tenham em comum o bloqueio de receptores beta-adrenérgicos, apresentam perfis farmacológicos muito diferentes, incluindo seletividade nos receptores, lipossolubilidade e efeitos vasodilatadores associados. Há indicação formal para o uso desses fármacos em pacientes hipertensos com cardiopatias associadas. A prescrição de betabloqueadores, em especial do atenolol, como primeira escolha terapêutica anti-hipertensiva em idosos e diabéticos não tem sido sugerida nas diretrizes mais recentes. Entretanto, sua indicação como coadjuvante no tratamento da hipertensão arterial está bem estabelecida.

REFERÊNCIAS

- Helfand M, Peterson K, Dana T. Drug class review on beta adrenergic blockers. 2007.
- Consolim-Colombo FM, Irigoyen MC, Krieger EM. Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial. In: Brandão AA, Amodeo C, Nobre F, Fuchs FD (orgs.), Hipertensão. 1.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. p. 59-65.
- Weir MR. Beta-blockers in the treatment of hypertension: are there clinically relevant differences? *Postgrad Med.* 2009;121(3):90-8.
- Che Q, Schreiber MJ, Rafey MA. Beta-blockers for hypertension: are they going out of style? *Cleveland Clin J Med.* 2009;76:533-42.
- Man in't Veld AJ, Van den Meiracker AH, Schalekamp MA. Do betablockers really increase peripheral vascular resistance? Review of the literature and new observations under basal conditions. *Am J Hypertens.* 1988;1:91-6.
- Frishman W, Silverman R. Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 2. Physiologic and metabolic effects. *Am Heart J.* 1979;97:797-807.
- Dimsdale JE, Newton RP, Joist T. Neuropsychological side effects of beta-blockers. *Arch Intern Med.* 1989;149:514-25.
- Sica DA, Black HR. Pharmacologic considerations in the positioning of beta-blockers in antihypertensive therapy. *Curr Hypertens Rep.* 2008;10:330-5.
- Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med.* 1993;328:914-21.
- Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 1997;277:739-45.
- Garrett BN, Kaplan NM. Plasma renin activity suppression: duration after withdrawal from beta-adrenergic blockade. *Arch Intern Med.* 1980;140:1316-8.
- Pedersen ME, Cockcroft JR. The latest generation of beta-blockers: new pharmacologic properties. *Curr Hypertens Rep.* 2006;8:279-86.
- Pearce CJ, Wallin JD. Labetalol and other agents that block both alpha- and beta-adrenergic receptors. *Cleve Clin J Med.* 1994;61:59-69.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25:1105-87.
- Prichard BN, Gillam GP. Use of propranolol (Inderal) in treatment of hypertension. *Br Med J.* 1964;19:2:725-7.
- The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med.* 1993;153:154-83.
- Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al; BHS guidelines working party, for the British Hypertension Society. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ.* 2004;328:634-40.
- Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis.* 1985;27:335-71.
- Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2001;134:550-60.
- Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA.* 1998;279:1903-7.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al.; for the 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;359:995-1003.
- Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD002003.
- Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet.* 2004;364:1684-9.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet.* 2005;366:1545-53.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, 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;366:895-906.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ.* 1998;317:713-20.
- Neutel JM, Schnaper H, Cheung DG, Graettinger WF, Weber MA. Antihypertensive effects of beta-blockers administered once daily: 24-hour measurements. *Am Heart J.* 1990;120:166-71.
- Franklin SS, Gustin W, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1997;96:308-15.
- Bortolotto LA, Hanon O, Franconi G, Boutouyrie P, Legrain S, Girerd X. The aging process modifies the distensibility of elastic but not muscular arteries. *Hypertension.* 1999;34:889-92.
- The IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertens.* 1985;3:379-92.
- Khan N, McAllister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ.* 2006;174:1737-42.
- Khan NA, Hemmelgam B, Herman RJ, et al. Can J Cardiol. 2009;25(5):287-98. The 2009 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part 2-therapy.
- Bortolotto LA, Safar ME. Perfil da pressão arterial ao longo da árvore arterial e genética da hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2006;86(3):166-9.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. 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;113:1213-25.
- Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1482-9.
- Kveiborg B, Christiansen B, Major-Petersen A, Torp-Pedersen C. Metabolic effects of beta-adrenoceptor antagonists with special emphasis on carvedilol. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2006;6:209-17.
- Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta-blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2007;100:1254-62.
- Balamuthusamy S, Molnar J, Adigopula S, Arora R. Comparative analysis of beta-blockers with other antihypertensive agents on cardiovascular outcomes in hypertensive patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther.* 2009;16:133-42.
- Lopez BL, Christopher TA, Yue TL, Ruffolo R, Feuerstein GZ, Ma XL. Carvedilol, a new beta-adrenoreceptor blocker antihypertensive drug, protects against free-radical-induced endothelial dysfunction. *Pharmacology.* 1995;51:165-73.
- Kalinowski L, Dobrucki LW, Szczepanska-Konkel M, et al. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation.* 2003;107:2747-52.
- McEniery CM, Schmitt M, Qasem A, et al. Nebivolol increases arterial distensibility in vivo. *Hypertension.* 2004;44:305-10.
- Poirier L, Cleroux J, Nadeau A, Lacourciere Y. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2001;19:1429-35.
- Stafylas PC, Sarafidis PA. Carvedilol in hypertension treatment. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(1):23-30.
- Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press Suppl.* 2004;1:17-32.