



CARDIOLOGIA BASEADA NA EVIDÊNCIA

Cochrane Corner: eficácia anti-hipertensora dos betabloqueadores seletivos beta-1 na hipertensão essencial



Luís Nogueira-Silva^{a,b,c,*}, Pedro Sousa Marques^a, Maria João Lima^a

^a Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar S. João EPE, Porto, Portugal

^b Centro de Investigação em Tecnologias e Sistemas de Informação em Saúde (CINTESIS), Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

^c Unidade do Porto da Cochrane Portugal, Rede Iberoamericana, Porto, Portugal

Recebido a 20 de julho de 2016; aceite a 29 de setembro de 2016

Disponível na Internet a 22 de abril de 2017

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão;
Pressão arterial;
Betabloqueadores

KEYWORDS

Hypertension;
Blood pressure;
Beta-adrenergic
antagonists

Resumo Os betabloqueadores são fármacos frequentemente utilizados no tratamento da hipertensão arterial. Esta revisão sistemática da *Cochrane* avaliou o efeito dos betabloqueadores seletivos beta-1 em doentes com hipertensão essencial, nomeadamente sobre a pressão arterial (PA), pressão de pulso (PP), frequência cardíaca (FC) e abandono devido à ocorrência de efeitos adversos. Foram incluídos 56 ensaios clínicos aleatorizados e controlados por placebo, correspondendo a 7812 doentes. A utilização destes fármacos levou a uma descida da PA sistólica/diastólica de 10/8 mmHg, da PP de 2 mmHg e da FC de 11 bpm; não se encontrou diferença significativa no que diz respeito a abandono devido a efeitos adversos entre estes fármacos e o placebo. Foram encontradas diferenças de eficácia entre os vários betabloqueadores seletivos beta-1, que poderão corresponder a diferenças na metodologia dos estudos. Na escolha de um fármaco para tratamento da hipertensão arterial deve ser tida em consideração a eficácia na redução da PA mas também a sua tolerabilidade, efeito na prevenção de eventos cardiovasculares e efeitos indesejados como os metabólicos.

© 2017 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

Cochrane Corner: Antihypertensive efficacy of beta-1 selective beta blockers for primary hypertension

Abstract Beta blockers are commonly used to treat hypertension. This Cochrane systematic review assessed the effect of beta-1 selective beta blockers on blood pressure (BP), pulse

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: luisnogueirasilva@gmail.com (L. Nogueira-Silva).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2016.09.012>

0870-2551/© 2017 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

pressure (PP), heart rate (HR) and withdrawal due to adverse effects in patients with primary hypertension. Fifty-six randomized placebo-controlled trials were included, with a total of 7812 patients. These drugs reduced systolic/diastolic BP by 10/8 mmHg, PP by 2 mmHg and HR by 11 bpm; no difference was found between treatment and placebo regarding withdrawal due to adverse effects. Differences in efficacy were observed between the various beta-1 selective beta blockers, which may be due to methodological differences in the trials. The choice of an antihypertensive drug should take into account not only its efficacy in reducing BP but also its tolerability, its efficacy in preventing cardiovascular events, and other factors such as undesirable metabolic effects.

© 2017 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Questão clínica

Qual o efeito dos betabloqueadores seletivos beta-1 na pressão arterial (PA)¹?

Objetivos

Primário: determinar o efeito dose-dependente de vários betabloqueadores seletivos beta-1 na PA sistólica e diastólica, comparados com placebo, em indivíduos com hipertensão (HTA) essencial.

Secundários: determinar o efeito destes fármacos na pressão de pulso (PP) e na frequência cardíaca (FC), assim como o abandono de participantes provocado pela ocorrência de efeitos adversos.

Tipo e descrição do estudo

Foi realizada uma revisão sistemática com meta-análise que incluiu ensaios clínicos aleatorizados, com desenho paralelo ou *cross-over*, com dupla ocultação, que compararam qualquer betabloqueador seletivo beta-1 (atenolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol, nebivolol, pafenolol e practolol) com placebo, com duração de pelo menos três semanas e com medição da PA no início do estudo, e em pelo menos outro momento entre as três e as 12 semanas de *follow-up*. Estes estudos deviam incluir participantes com pressão arterial sistólica (PAS) > 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) > 90 mmHg no início do estudo e com níveis de creatinina plasmática < 1,5 vezes o normal.

Foram pesquisadas as bases de dados MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), *Hypertension Group Specialised Register* e *ClinicalTrials.gov* até outubro 2015, assim como as referências de artigos publicados previamente.

A seleção de estudos e extração de dados foram realizadas por dois dos autores; as discordâncias foram resolvidas por discussão ou com o auxílio de um terceiro investigador quando necessário. Foram avaliados os riscos de vieses.

Os resultados são apresentados como diferença média de PA, PP e FC com intervalo de confiança a 95% (IC95%), assim

como o risco relativo (RR) de abandono devido a efeitos adversos.

A meta-análise foi levada a cabo com modelo de efeitos fixos, exceto na presença de heterogeneidade significativa, situação na qual foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios.

Resultados

Foram incluídos 56 estudos (dos quais 26 com desenho paralelo e 30 com desenho *cross-over*), correspondendo a 7812 doentes com HTA essencial.

No seu conjunto, combinando os efeitos da dose inicial recomendada para cada fármaco e o dobro dessa dose, os betabloqueadores seletivos beta-1 provocaram uma descida de PAS de 10,4 mmHg (IC95% 9,7-11,1), de PAD de 8,3 mmHg (IC95% 7,8-8,7), de PP de 1,8 mmHg (IC95% 1,2-2,3) e de FC de 10,9 bpm (IC95% 10,4-11,5), todas com significado estatístico; foi observado um RR de abandono devido a efeitos adversos de 0,85 (IC95% 0,5-1,45), não significativo. A descida da PA foi maior em pico (12/9 mmHg) do que em vale (8/7 mmHg). A qualidade da evidência (GRADE²) foi avaliada como baixa devido a heterogeneidade significativa na análise e risco de vieses que poderão exagerar o efeito.

O nebivolol provocou uma descida de PAS/PAD de 8/6 mmHg, agregando todos os ensaios, dado que não se encontraram diferenças significativas entre as várias dosagens (entre 5-20 mg por dia). O atenolol provocou uma descida de 13/11 mmHg, combinando as dosagens de 50 mg (dose inicial recomendada) e 100 mg por dia; a comparação entre estas doses foi inconclusiva, embora a análise de subgrupos tenha mostrado uma descida de 10/8 mmHg para a dose de 50 mg por dia e de 15/13 mmHg para a dose de 100 mg por dia. É de referir que foi detetado um ensaio como *outlier* extremo; sem este estudo, a análise combinada das doses de 50 e 100 mg por dia mostrou uma descida de 11/9 mmHg. O metoprolol provocou uma descida de 9/8 mmHg, agregando os ensaios com doses entre 100-400 mg por dia, sem que tenham sido detetadas diferenças significativas entre dosagens (o efeito da dose inicial recomendada de 100 mg por dia foi de 5/5 mmHg). O bisoprolol provocou uma descida de 11/8 mmHg, combinando todos os ensaios, sem que se tenha encontrado

diferenças significativas entre as várias dosagens (entre 5-20 mg por dia). É também de referir a existência de dois *outliers* extremos, embora a análise após a sua remoção não tenha sido reportada.

O viés de seleção foi difícil de avaliar por falta de informação nos artigos incluídos; o viés de deteção foi considerado elevado; o viés de seguimento foi considerado baixo por ter havido poucas perdas de seguimento; o risco de viés de informação foi considerado alto, dado que a maioria dos estudos não descreveu o abandono devido a efeitos adversos; o viés de publicação foi considerado alto atendendo à assimetria dos *funnel plots*.

Conclusões

Os betabloqueadores seletivos beta-1, utilizados em monoterapia, provocam uma descida da PAS/PAD de 10/8 mmHg, da PP de 2 mmHg e da FC de 11 bpm; não se encontrou diferença significativa no que diz respeito a abandono devido a efeitos adversos entre estes fármacos e o placebo. Não se observou um efeito dose-resposta ao longo do intervalo de dosagens recomendado.

Comentário

Esta revisão sistemática *Cochrane* agrega uma grande quantidade de ensaios clínicos com muitos participantes, estudando o efeito dos betabloqueadores seletivos beta-1, como grupo e individualmente. Neste *Cochrane Corner* são focados em maior detalhe os fármacos que estão disponíveis no mercado português. São apresentados os resultados sobre PA, PP, FC e efeitos adversos por fármaco e por dose, sendo claro que o aumento de dose não acarreta necessariamente um aumento do efeito, ao contrário do que poderia ser previsto empiricamente.

Apesar do número de estudos incluídos, a qualidade da evidência das conclusões desta revisão foi considerada baixa. Isto deve-se principalmente à heterogeneidade importante que foi encontrada e à existência de ensaios com resultados extremos (*outliers*) que poderão exagerar o efeito final medido. Deve ser salientado que existem diferenças metodológicas relevantes entre os vários estudos, decorrentes do facto dos vários fármacos terem sido desenvolvidos e estudados com grandes intervalos de tempo entre eles, de existirem diferenças quanto ao momento de avaliação da PA (em vale ou pico das suas concentrações plasmáticas) e mesmo das populações estudadas. Por outro lado, a PA foi medida apenas em consultório, sendo hoje em dia fortemente recomendada a avaliação da PA em ambulatório.

Implicações clínicas

Os betabloqueadores são fármacos desenvolvidos inicialmente como antianginosos, mas que mostraram ser também eficazes como anti-hipertensores. Estes fármacos atuam em diversos recetores e o mecanismo pelo qual baixam a PA não está totalmente explicado, o que justifica a avaliação dos betabloqueadores seletivos beta-1 separadamente dos não-seletivos³, dos beta-agonistas parciais⁴, e dos alfa e

betabloqueadores⁵. A avaliação combinada destas várias revisões sugere que os betabloqueadores seletivos beta-1 são mais eficazes do que os beta-agonistas parciais ou que os alfa e betabloqueadores e têm eficácia semelhante aos betabloqueadores não-seletivos, embora devam ser tidas em conta diferenças metodológicas relevantes. Na comparação entre subclasses deverá ser tida em conta também a tolerabilidade e persistência⁶, efeito sobre a PA central e os efeitos metabólicos⁷, fatores que parecem favorecer o carvedilol (não-seletivo) e os betabloqueadores seletivos beta-1, particularmente o nebivolol.

Na escolha da terapêutica anti-hipertensiva deve ser tida em conta a eficácia na redução da PA, os efeitos que os fármacos têm para além dessa redução e também as comorbilidades que os doentes apresentam. As *guidelines* europeias de abordagem da HTA, publicadas em 2013, apresentam os betabloqueadores como uma das classes de fármacos utilizáveis como primeira linha em monoterapia⁸, embora com a ressalva de que este grupo de fármacos não mostrou reduzir a mortalidade e terá menor efeito benéfico na prevenção de lesão de órgão-alvo⁹ e de eventos cardiovasculares¹⁰.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

1. Wong GWK, Boyda HN, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of beta-1 selective beta blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016. Art. No.: CD007451.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336:924-6.
3. Wong GWK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of nonselective beta-blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. Art. No.: CD007452.
4. Wong GWK, Boyda HN, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of partial agonist beta blocker monotherapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. Art. No.: CD007450.
5. Wong GWK, Laugerotte A, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of dual alpha and beta blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015. Art. No.: CD007449.
6. Chen S, Swallow E, Li N, et al. Economic benefits associated with beta blocker persistence in the treatment of hypertension: a retrospective database analysis. *Curr Med Res Opin.* 2015;31:615-22.

7. Ripley TL, Saseen JJ. β -blockers: a review of their pharmacological and physiological diversity in hypertension. *Ann Pharmacother.* 2014;48:723–33.
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. ESH/ESC 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.* 2013;31:1281–357.
9. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med.* 2003;115:41–6.
10. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012. Art. No.: CD002003.