

Revisão Sistemática Sobre a Eficácia do Atenolol no Tratamento Anti-Hipertensivo: Recomendação da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Systematic Review on the Efficacy of Atenolol in Antihypertensive Treatment: Recommendation from the Brazilian Society of Cardiology

Andréa Araujo Brandão,¹ Cibele Isaac Saad Rodrigues,² Wilson Nadruz,³ Paulo Cesar B. Veiga Jardim,⁴ Fernando Nobre,⁵ Sergio Emanuel Kaiser,⁶ Otavio Rizzi Coelho,⁷ Fernanda Marciano Consolim Colombo,⁸ Leonardo Castro Luna,⁹ Andressa Braga,⁹ Quenia Dias Moraes,⁹ Luiz Bortolotto⁸

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Pontifícia Universidade Católica de São Paulo,² Sorocaba, SP – Brasil

Universidade Estadual de Campinas,³ Campinas, SP – Brasil

Universidade Federal de Goiás,⁴ Goiânia, GO – Brasil

Universidade de São Paulo (USP),⁵ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Clinex,⁶ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),⁷ Campinas, SP – Brasil

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,⁸ São Paulo, SP – Brasil

Instituto Nacional de Cardiologia,⁹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Conselho de Normatizações e Diretrizes responsável: Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva (Coordenador), Helena Cramer Veiga Rey, Humberto Graner Moreira, José Augusto Soares Barreto Filho, Nadine Oliveira Clausell – Gestão 2025-2027

Resumo

Fundamento: A hipertensão arterial (HA) é um problema global de saúde pública, com alta prevalência e impacto significativo na morbimortalidade cardiovascular. Betabloqueadores cardioseletivos, como o atenolol, são amplamente utilizados no tratamento da HA, mas sua indicação como terapia de primeira linha é controversa.

Objetivos: Avaliar a eficácia e a segurança do atenolol no tratamento da HA primária, em comparação com outras classes de medicamentos anti-hipertensivos de primeira escolha.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática com base em uma pergunta estruturada no formato PICO. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que compararam o atenolol com outros anti-hipertensivos. A busca foi conduzida em três bases de dados internacionais. A qualidade metodológica foi avaliada por meio da ferramenta RoB 2, e a certeza da evidência, pelo sistema GRADE. O desfecho primário composto foi a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores. Desfechos secundários incluíram mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, analisados separadamente.

Resultados: Sete ensaios clínicos atenderam aos critérios de inclusão. Em comparação com anlodipino e losartana, o atenolol apresentou incidência discretamente maior de eventos cardiovasculares, com certeza da evidência baixa e moderada, respectivamente. A combinação de hidroclorotiazida e amilorida demonstrou maior redução de eventos cardiovasculares em relação ao atenolol, embora com certeza da evidência muito baixa. A redução da pressão arterial (PA) foi semelhante entre os medicamentos comparados.

Conclusões: Apesar das limitações das evidências disponíveis, o atenolol demonstrou eficácia semelhante na redução da PA, com pequenas diferenças em desfechos cardiovasculares, favorecendo outras classes de anti-hipertensivos. Sua prescrição pode ser considerada entre as opções de associação medicamentosa no tratamento da HA primária em adultos. Outros betabloqueadores não foram avaliados nesta revisão sistemática.

Palavras-chave: Hipertensão; Revisão Sistemática; Metanálise; Tratamento Farmacológico; Atenolol.

Abstract

Background: Hypertension (HTN) is a global public health issue, with high prevalence and a significant impact on cardiovascular morbidity and mortality. Cardioselective beta-blockers, such as atenolol, are widely used in the treatment of HTN, although their indication as first-line therapy remains controversial.

Correspondência: Andréa Araujo Brandão •

Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Faculdade de Ciências Médicas. Boulevard Vinte e Oito de Setembro, 77, 2º andar, Cardiologia. CEP 20551-030, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: andreaaraujobrandao@gmail.com

Artigo recebido em 16/01/2025, revisado em 02/04/2025, aceito em 21/05/2025

Editor responsável pela revisão: Gláucia Maria Moraes de Oliveira

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20250034>

Objective: To evaluate the efficacy and safety of atenolol in the treatment of primary HTN, compared with other first-line classes of antihypertensive drugs.

Methods: A systematic review was conducted based on a research question structured using the PICO format. Randomized clinical trials comparing atenolol with other antihypertensive agents were included. Searches were performed in three international databases. Methodological quality was assessed using the RoB 2 tool, and the certainty of evidence was rated using the GRADE system. The primary composite outcome was the occurrence of major cardiovascular events. Secondary outcomes included all-cause mortality, acute myocardial infarction, and stroke, each analyzed separately.

Results: Seven clinical trials met the inclusion criteria. Compared with amlodipine and losartan, atenolol was associated with a slightly higher incidence of cardiovascular events, with low and moderate certainty of evidence, respectively. The combination of hydrochlorothiazide and amiloride demonstrated a greater reduction in cardiovascular events compared to atenolol, although with very low certainty of evidence. Blood pressure (BP) reduction was similar across the compared treatments.

Conclusions: Despite the limitations of available evidence, atenolol showed comparable efficacy in BP reduction, with small differences in cardiovascular outcomes favoring other antihypertensive classes. Its use may be considered among the options for combination therapy in the treatment of primary HTN in adults. Other beta-blockers were not evaluated in this systematic review.

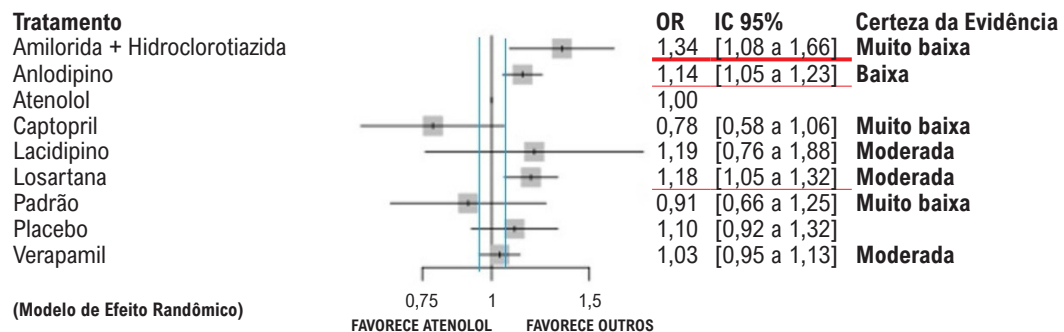
Keywords: Hypertension; Systematic Review; Meta-Analysis; Drug Therapy; Atenolol.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Figura Central: Revisão Sistemática Sobre a Eficácia do Atenolol no Tratamento Anti-Hipertensivo: Recomendação da Sociedade Brasileira de Cardiologia



Desfecho: Eventos CV (Comparação do atenolol vs Outras classes anti-hipertensivas)



Arq Bras Cardiol. 2025; 122(9):e20250034

Recomendação: A Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda o uso de atenolol no tratamento da hipertensão arterial primária em associação com outros anti-hipertensivos considerados de primeira escolha (p. ex., diuréticos tiazídicos ou tiazídico-similares em baixas doses, bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, e bloqueadores dos canais de cálcio do tipo diidropiridínico). A prescrição deve ser individualizada, considerando as comorbidades, as características clínicas e as preferências de cada paciente.

Nota dos editores: Como evidenciado nesta revisão sistemática, há escassez de estudos de alta qualidade que comparem diretamente o atenolol com outras classes de anti-hipertensivos. A literatura disponível mostra que o atenolol reduz a pressão arterial em magnitude semelhante à de outros medicamentos de primeira linha. No entanto, pode haver pequena superioridade de outras classes (p. ex., diuréticos

tiazídicos, a anlodipina e a losartana) na redução de desfechos cardiovasculares, especialmente o acidente vascular cerebral.

Trata-se de uma recomendação fraca, sustentada por evidência de baixa ou muito baixa certeza, exceto na comparação entre atenolol e losartana, cuja certeza da evidência foi moderada nos desfechos em que se observou diferença entre as estratégias avaliadas.

Introdução

A hipertensão arterial (HA) é um dos principais problemas de saúde pública global e nacional, sendo responsável por aproximadamente 10 milhões de mortes por ano no mundo, principalmente devido às complicações cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC).¹ No Brasil, as prevalências de HA observadas foram: 21,4% (IC 95%: 20,8 a 22,0) com base

no critério de autorrelato; 22,8% (IC 95%: 22,1 a 23,4) para pressão arterial (PA) aferida; e 32,3% (IC 95%: 31,7 a 33,0) quando considerada a PA aferida e/ou o relato de uso de medicamento(s) anti-hipertensivos.² Estratégias efetivas de prevenção, diagnóstico precoce e controle da HA são essenciais para mitigar seu impacto, especialmente em populações vulneráveis.³

O tratamento medicamentoso da HA ainda hoje é um grande desafio. Estudos proeminentes sobre o tema, como o ACCORD⁴ e o SPRINT⁵ que estabeleceram metas de controle pressórico mais intensivas nos grupos de intervenção (PA sistólica <120 mmHg), demonstraram que, em média, o indivíduo com HA precisará de aproximadamente três medicamentos associados para atingir esse objetivo. Além de impactar nos custos e na adesão dos pacientes ao tratamento medicamentoso, esse fato também reforça a necessidade de um número maior de opções terapêuticas com eficácia clínica comprovada.

Betabloqueadores (BBs) são um grupo heterogêneo de medicamentos que atuam por meio do bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos periféricos e centrais, além de inibirem a liberação de renina pelo aparelho justaglomerular renal, mas diferem quanto à seletividade e aos efeitos adicionais.^{6,7} Introduzidos para uso clínico na década de 1960, constituíram a classe mais prescrita para HA nos anos 1980.^{8,9} Posteriormente, foram publicados, nos anos 2000, estudos primários e metanálises sugerindo uma menor eficácia desses fármacos quando comparados, de forma agrupada, a outras classes anti-hipertensivas, especialmente na proteção cerebrovascular, relegando os BB a uma posição secundária no tratamento da HA.^{10,11} O questionamento atual é que esses trabalhos partiam da premissa de que os efeitos clínicos dos diferentes BB na HA seriam equivalentes e, na época, essas revisões não levavam em consideração a qualidade dos estudos (isto é, a certeza da evidência) para a elaboração de suas conclusões.

Com o objetivo de esclarecer essa lacuna no tratamento da HA, considerando as melhores evidências científicas atuais, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) demandou o desenvolvimento de uma Recomendação Clínica sobre o uso do atenolol (o medicamento mais utilizado e disponível da classe dos BB) na população com HA.

Métodos

Para fundamentar a Recomendação Clínica da SBC, foi realizada uma revisão sistemática. A pergunta de pesquisa, estruturada no formato PICO, foi: qual é a eficácia e segurança do tratamento da HA com atenolol em comparação a outros anti-hipertensivos? O protocolo do estudo foi registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) sob o número CRD42024563608.

A revisão sistemática rápida, metodologia empregada neste documento, pertence à família das revisões sistemáticas, mas difere das tradicionais. Essa metodologia foi desenvolvida com o objetivo de manter um rigor metodológico adequado na busca pelas melhores evidências disponíveis, com adaptações que permitem reduzir o tempo de execução. As principais diferenças incluem: a restrição do idioma dos

artigos primários ao inglês; a busca de artigos na literatura cinzenta apenas nas referências dos estudos recuperados e por meio de especialistas da área; e o uso de inteligência artificial como facilitadora da seleção e extração dos estudos. Geralmente, essas revisões são úteis para apoiar sociedades médicas ou instituições de saúde na tomada de decisões de forma sensível, transparente, sistemática e válida, com base em uma pergunta no formato PICO. Instituições de destaque na área de metodologia descreveram os métodos para esse tipo de revisão sistemática.¹²⁻¹⁴

A escolha do atenolol para esta revisão sistemática, em detrimento dos demais BB, foi consensual entre os autores e baseada em critérios objetivos, tais como: ser amplamente conhecido e disponível em território nacional; ser distribuído gratuitamente no componente básico do Sistema Único de Saúde; e, consequentemente, integrar a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (ReNaMe 2024) e o Programa Farmácia Popular do Brasil, vinculado ao Ministério da Saúde.^{15,16} Adicionalmente, é o medicamento da classe dos BB com o maior número de estudos em HA, apresentando diferença significativa em relação a outros, como metoprolol ou propranolol, que contam com poucos estudos comparativos em pacientes com HA.¹¹ O efeito farmacológico do bloqueio simpático varia entre as diferentes moléculas desse grupo,⁹ e pode não ser homogêneo em relação à redução da PA e aos desfechos clínicos, razão pela qual optou-se por não agrupá-los em uma mesma análise.

Os critérios de inclusão foram: (1) revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECRs), ou ECRs originais, com pelo menos dois braços comparativos; (2) presença de atenolol como medicamento principal em um dos grupos de intervenção; (3) apresentação de dados de pelo menos um dos desfechos de interesse; (4) inclusão de pacientes adultos com 18 anos ou mais; (5) tempo de seguimento mínimo de 1 ano.

Os critérios de exclusão aplicados foram: (1) ECRs em que o atenolol fosse uma medicação de segunda escolha; (2) outros delineamentos de estudos clínicos; (3) ECRs com crossover pré-determinado; (4) estudos que fossem análises pós-hoc de ECR, sem apresentação de dados novos ou adicionais relevantes para os desfechos analisados.

O desfecho primário utilizado foi a combinação de eventos cardiovasculares maiores, incluindo morte por qualquer causa, AVC e IAM. Os desfechos secundários escolhidos foram os eventos individualizados do desfecho primário, além de eventos adversos possivelmente coletados nos estudos originais.

As buscas por estudos relacionados à pergunta PICO foram realizadas em três bases de dados: PubMed, Embase e Cochrane Library.

A seleção, extração das principais características e avaliação da qualidade foram conduzidas por dois pesquisadores experientes, de forma independente, assim como a avaliação do risco de viés, realizada por meio da ferramenta Risk of Bias 2 (RoB 2).¹⁷ Em caso de discordância, um terceiro metodologista era consultado. A certeza da evidência e a força das recomendações foram determinadas com base na estrutura Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE).¹⁸

O sumário de efeito das comparações entre atenolol e demais medicamentos foi determinado por meio de uma metanálise em rede.

Uma metanálise em rede é uma técnica estatística avançada que combina evidências diretas e indiretas de múltiplos estudos comparativos para avaliar a eficácia de diversas intervenções simultaneamente, mesmo que nem todas tenham sido diretamente comparadas entre si.^{19,20} No entanto, esta revisão incluiu apenas comparações diretas entre atenolol e os seis tratamentos alternativos, além do braço sem tratamento. Não foi realizada nenhuma análise indireta (por exemplo, comparação entre os medicamentos A e C, a partir de estudos que compararam A com B e B com C) nem comparações em rede. A metanálise foi conduzida com o auxílio do software MetaInsight.²¹

Uma descrição detalhada da metodologia empregada nesta revisão sistemática rápida está disponível no material suplementar, assim como os Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

Um limiar de 5% foi adotado como a diferença mínima importante (DMI) para considerar uma intervenção clinicamente relevante. Assim, se um tratamento apresentar um efeito cujo intervalo de confiança não ultrapasse a linha de neutralidade, ele será considerado estatisticamente significativo. No entanto, para que a estratégia seja considerada clinicamente relevante, o IC 95% não deve tocar a linha da DMI (5%).^{22,23} Esse limiar foi definido previamente pelo Painel de Recomendações, antes da apresentação e do conhecimento dos resultados.

A recomendação clínica foi estabelecida de forma consensual em uma reunião de um Painel de Recomendação composto por especialistas indicados pelo patrocinador. Todo o projeto foi supervisionado e financiado pela SBC, enquanto a elaboração da revisão sistemática e o processo de recomendação clínica foram conduzidos por uma equipe independente de metodologistas (LL, AB e QD). A equipe de metodologistas e os autores declaram não possuir nenhum conflito de interesse relevante para esta revisão.

Resultados

Na busca inicial por revisão sistemática, foram identificadas 815 publicações. Após a exclusão de duplicatas, a triagem por título e resumo, e a aplicação dos critérios de elegibilidade, foram selecionados 17 artigos para leitura completa. Destes, nenhuma revisão respondia especificamente à questão científica proposta, mas dois documentos apresentavam potencial como fonte de referências de artigos sobre atenolol vs outras classes de anti-hipertensivos no tratamento da HA^{24,25} (Figura S1 – Fluxograma PRISMA da seleção de revisões sistemáticas).

Desses dois estudos, a revisão de Wiysonge et al.²⁴ foi escolhida como referência para os estudos primários e como base para a estratégia de busca, por ser o documento mais recente e abrangente. Esse documento incluía sete artigos primários comparando atenolol a outras classes de anti-hipertensivos, que poderiam ser incluídos na nova revisão. Além disso, sua estratégia de busca foi utilizada como modelo para atualização da procura por novos ECRs publicados a partir de 2017.²⁴

A segunda busca nas bases de dados, agora por ECRs, com o objetivo de atualizar a seleção da revisão sistemática de referência, identificou 6.404 registros, dos quais 669 eram duplicatas e 5.727 estudos foram excluídos com base nos títulos e resumos. Ainda, foi realizada uma revisão manual nas referências das revisões sistemáticas selecionadas na primeira busca. Nesta segunda fase, oito estudos foram selecionados para leitura completa, mas nenhum ECR adicional aos sete artigos primários do estudo de Wiysonge et al.²⁴ foi incluído na metanálise em rede, com base nos critérios da pergunta PICO (Figura S2 – Fluxograma PRISMA da seleção de ECRs).

Os detalhes das estratégias de busca, os documentos excluídos após a leitura completa e os fluxogramas PRISMA estão descritos no material suplementar (Tabelas S1 a S4, Figuras S1 e S2).

A nova busca não resultou em estudos adicionais com a intervenção específica (atenolol), e as principais características dos sete ECRs incluídos (selecionados originalmente na revisão de Wiysonge et al.²⁴) estão descritas nas Tabelas 1 e 2.

Os estudos analisaram populações de pacientes com HA e diferentes perfis clínicos, com número de participantes variando de 884 a 22.576 e idades médias entre 56 e 79 anos. As populações eram compostas por indivíduos com hipertrofia ventricular esquerda, diabetes melito tipo 2 e fatores de risco cardiovascular adicionais, além de HA. Os demais detalhes da metodologia e do processo de busca/seleção dos estudos podem ser consultados no material suplementar deste estudo.

Os sumários de efeitos são apresentados nos *forest plot*, que comparam diferentes tratamentos à utilização do atenolol (utilizado como referência). São apresentadas as razões de chance (*odds ratio*, OR) e os IC 95%. Valores de OR maiores que 1 indicam que o atenolol apresenta maiores chances de eventos cardiovasculares em comparação ao outro tratamento. Valores de OR menores que 1 indicam menor chance de eventos cardiovasculares em relação ao outro tratamento.

Em relação ao desfecho primário de eventos cardiovasculares maiores, a combinação de amilorida com hidroclorotiazida (HCTZ) mostrou um perfil protetor, caracterizado por menor número de eventos cardiovasculares quando comparada ao atenolol, com resultado acima do limiar de 5% de DMI. Anlodipino e losartana também apresentaram menor número de eventos em relação ao atenolol, embora o limite inferior do IC 95% tenha atingido o limiar de DMI de 5%, o que reduz a confiança em sua relevância clínica (Figura 1).

Para os desfechos secundários — morte (Figura 2), AVC (Figura 3) e IAM (Figura 4) — os IC 95% das comparações ultrapassam o limiar de DMI estabelecido, indicando resultados dentro da margem de não relevância clínica e, em quase sua totalidade, também a linha de efeito neutro, sugerindo ausência de diferença estatisticamente significativa para essas estratégias.

Apenas três dos sete estudos relataram eventos adversos (Figura 5), sendo que a comparação com anlodipino foi a única que apresentou diferença estatisticamente significativa, com bradicardia mais frequente no grupo do atenolol (OR 16,67; IC 95%: 11,77 a 23,61) — uma consequência clínica já esperada para BB.

Artigo Original

Tabela 1 – Características dos ensaios clínicos incluídos nesta revisão sistemática

Estudo	Ano	Intervenção	Seguimento (anos)	População	Idade (média)	Pacientes	PA média inicial (mmHg)	PA média final no grupo de tratamento (mmHg)	PA média final no grupo atenolol (mmHg)
ASCOT-BPLA (†)	2005	Anlodipino	5,5	HA e ≥ 3 FRCV	40 a 79 (63)	19.257	164/94	136/77	137/79
INVEST	2003	Verapamil	2,7	HA e DAC, >50 anos	≥ 50 (66)	22.576	150/87 (//)	131,3/77	131/76,8
LIFE (*)	2002	Losartana	4,8	HA e HVE	55 a 80	9.193	174/97	143,8/80,4	144,9/80,6
ELSA (‡)	2002	Lacidipino	3,75	HA	45 a 75 (56)	2.334	163/101	141,4/85,5	141,2/85,4
UKPDS39	1998	Captopril	8,4	HA + DM2	26 a 65 (56)	1.148	160/94	144/83	143/81
MRCOA	1992	HCTZ + Amilorida	5,8	HA	65 a 74 (70)	4.396	183/91	150/77	150/77
COOPE (§)	1986	Sem tratamento	4,4	HA	60 a 79 (65)	884	196/99	180/89	178/88

(*) Eventos CV = morte total; morte CV + IAM fatal e não fatal; AVC fatal e não fatal. (†) Não está claramente definido se os resultados de IAM e AVC incluem apenas os não fatais ou também os fatais. (‡) Eventos CV definidos como IAM, AVC e morte CV apenas (exclui morte total). (§) Eventos CV = morte total, AVC total e doença coronariana total. (//) Média ponderada da PA entre pacientes que usavam e não usavam anti-HA. CV: cardiovascular; HA: hipertensão arterial; FRCV: fatores de risco cardiovascular; DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; DM2: diabetes melito tipo 2; PA: pressão arterial; anti-HA: anti-hipertensivos; HCTZ: hidroclorotiazida.

Tabela 2 – Características dos ensaios clínicos incluídos nesta revisão sistemática (destacando as medicações anti-hipertensivas coadministradas em cada estudo)

Estudo	Ano	Intervenção	Anti-hipertensivos adicionais	Desfechos primários	Desfechos secundários
ASCOT-BPLA	2005	Anlodipino	No grupo anlodipino: perindopril; no grupo atenolol: bendrofluazida e potássio	IAM fatal e não fatal	Morte, AVC, eventos coronarianos, eventos CV, procedimentos cardiovasculares, insuficiência cardíaca
INVEST	2003	Verapamil	Trandolapril e/ou hidroclorotiazida	Morte, IAM não fatal e AVC não fatal	Morte cardiovascular, angina, eventos adversos, hospitalização e controle pressórico no 24 ^o mês
LIFE	2002	Losartana	Hidroclorotiazida e anti-hipertensivos de outras classes	Evento CV	Morte, hospitalização por insuficiência cardíaca
ELSA	2002	Lacidipino	Hidroclorotiazida	EMI	Aumento ou redução da placa carotídea (EMI $\geq 1,3$ mm), morte cardiovascular e evento cardiovascular não fatal
UKPDS39	1998	Captopril	Furosemida, nifedipino, metildopa, prazosina	Morte e morte relacionada ao DM2	Complicações macro e microvasculares, morte, albuminúria, retinopatia, IAM, DAC, DAOP, amputação
MRCOA	1992	Hidroclorotiazida + Amilorida	Se necessário, a intervenção do outro braço era utilizada; também nifedipino	Morte, AVC, eventos coronarianos	NA
COOPE	1986	Sem tratamento	Bendrofluazida e alfa-metildopa	Morte, AVC, IAM	Sintomas

AVC: acidente vascular cerebral; CV: cardiovascular; DM2: diabetes melito tipo 2; DAC: doença arterial coronariana; DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; EMI: espessura média intimal; IAM: infarto agudo do miocárdio; NA: não se aplica.

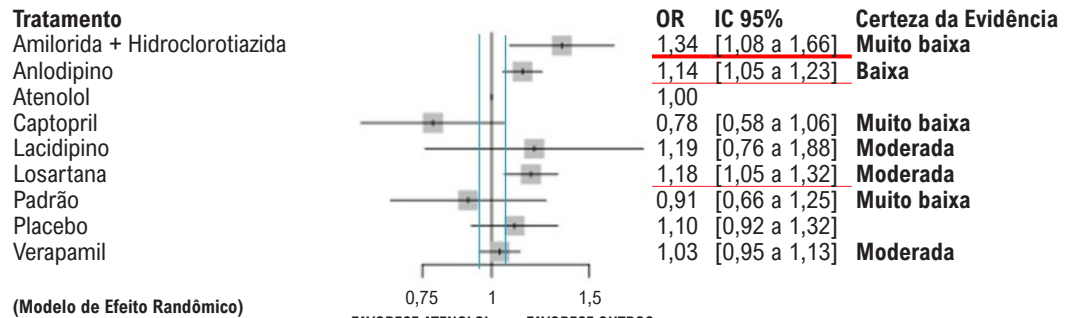
Desfecho: Eventos CV (Comparação do atenolol vs Outras classes anti-hipertensivas)


Figura 1 – Desfechos compostos: eventos cardiovasculares maiores (morte, acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio). Linhas horizontais vermelhas destacam os estudos com diferenças estatisticamente significativas (linha vermelha fina) e clinicamente relevantes (linha vermelha grossa). As linhas verticais azuis indicam o limiar de diferença mínima importante de 5%. A certeza da evidência para cada comparação é apresentada à direita.

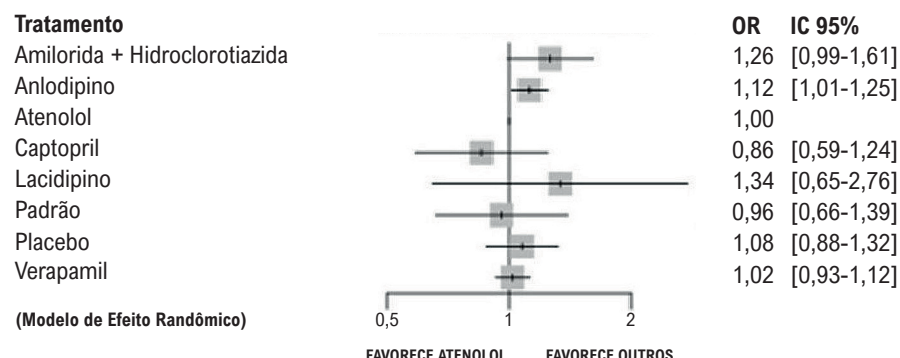
Desfecho: Morte
(Comparação do atenolol vs Outras classes anti-hipertensivas)


Figura 2 – Desfecho: morte por todas as causas, de acordo com os diferentes tratamentos anti-hipertensivos comparados ao atenolol.

O risco de viés e a certeza da evidência foram avaliados para o desfecho primário composto e para os desfechos secundários individuais de morte por todas as causas, IAM e AVC, nos sete ECRs. Na avaliação de risco de viés, são analisados cinco domínios por estudo: randomização, desvios no tratamento, dados faltantes, medida do desfecho e dados reportados. Penalizações aos estudos quanto ao risco de viés ocorreram principalmente por desvios no tratamento (D2) e dados faltantes (D3), como nos estudos MRCOA²⁶ e COOPE,²⁷ classificados como de alto risco de viés. Os estudos ASCOT-BPLA²⁸ e UKPDS39²⁹ apresentaram risco de viés moderado devido a problemas no cegamento e desvios não explicados. Os estudos INVEST,³⁰ LIFE³¹ e ELSA³² foram classificados como de baixo risco de viés (Figura 6 e Material Suplementar).

A certeza da evidência, avaliada pelo sistema GRADE, variou de muito baixa a moderada. Nos estudos cujo comparador foi verapamil, losartana ou lacidipino, a certeza da evidência foi classificada como moderada, enquanto nos artigos que compararam hidroclorotiazida com amilorida ou ausência de tratamento, a certeza da evidência foi definida como muito baixa (Figura 7).

Como análise de sensibilidade, em comparação à metodologia da metanálise em rede, elaborou-se o *forest plot* de uma metanálise convencional, comparando o atenolol às diferentes classes de anti-hipertensivos agrupadas como comparador. Deve-se observar a diferença numérica na estimativa de efeito para cada comparação (atenolol vs demais anti-hipertensivos) entre os resultados da metanálise em rede e os da metanálise convencional.

Desfecho: AVC (Comparação do atenolol vs Outras classes anti-hipertensivas)

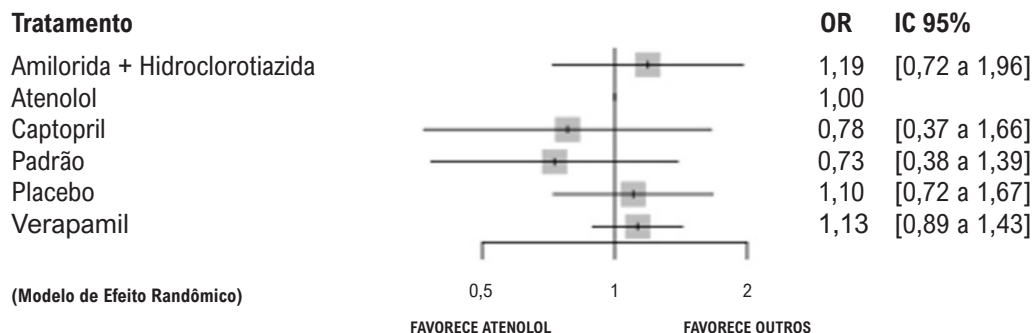


Figura 3 – Desfecho: acidente vascular cerebral, de acordo com os diferentes tratamentos anti-hipertensivos comparados ao atenolol.

Desfecho: IAM (Comparação do atenolol vs Outras classes anti-hipertensivas)

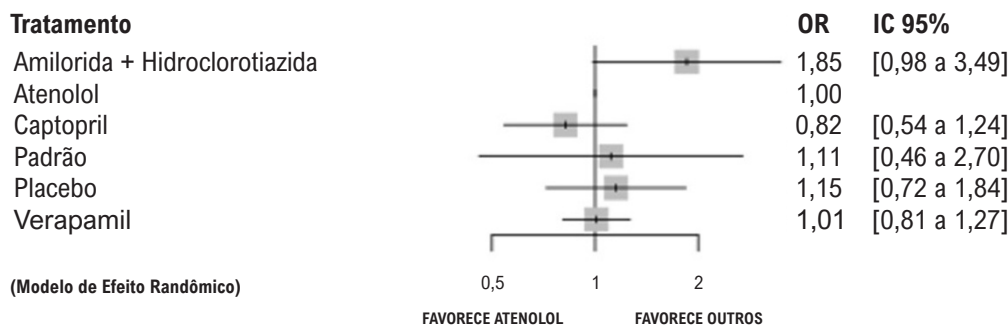


Figura 4 – Desfecho: infarto do miocárdio, de acordo com os diferentes tratamentos anti-hipertensivos comparados ao atenolol.

Nesta última, em que as demais classes foram agrupadas, o resultado apresenta grande heterogeneidade (Figura 8), o que corrobora a ideia de que não se deve agrupar classes de anti-hipertensivos com mecanismos de ação tão distintos em um único grupo dentro de uma metanálise.

Para melhor entendimento dos *forest plots* abaixo, que representam os efeitos de cada estratégia medicamentosa, utilizou-se a nomenclatura “padrão” para o braço comparador do estudo COOPE (1998), no qual se comparou atenolol (com possibilidade posterior de adição de bendrofluazida e metildopa, se necessário) à ausência de tratamento. Nesse estudo, o braço comparador só receberia tratamento anti-hipertensivo caso o indivíduo mantivesse valores de PA acima de 280/120 mmHg ou sofresse um AVC. A estratégia nomeada “placebo” refere-se ao terceiro braço do estudo MRCOA (1992), no qual os pacientes foram alocados para uso de atenolol, hidroclorotiazida + amilorida ou placebo.

Discussão

Os BB constituem uma classe de medicamentos amplamente utilizados no tratamento de doenças cardiovasculares, como HA, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana e arritmias, sendo também indicados para outras condições, como profilaxia de enxaquecas, tremor essencial e controle de sintomas de ansiedade.^{24,33,34} Esses medicamentos atuam por meio do bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos, reduzindo os efeitos das catecolaminas no coração e no sistema vascular.⁶ Agem ainda no sistema nervoso central e inibem a secreção de renina pelo aparelho justaglomerular renal.³ Existem diferentes subclasses de BB, como os seletivos para receptores β_1 , que possuem menor impacto sobre os receptores β_2 (p. ex., atenolol, metoprolol e bisoprolol); e os não seletivos, que bloqueiam tanto os receptores β_1 quanto os β_2 (p. ex., propranolol). Além disso, alguns BB apresentam propriedades adicionais, como atividade vasodilatadora, observada no carvedilol e no nebivolol.³⁵ Entre os efeitos colaterais frequentemente

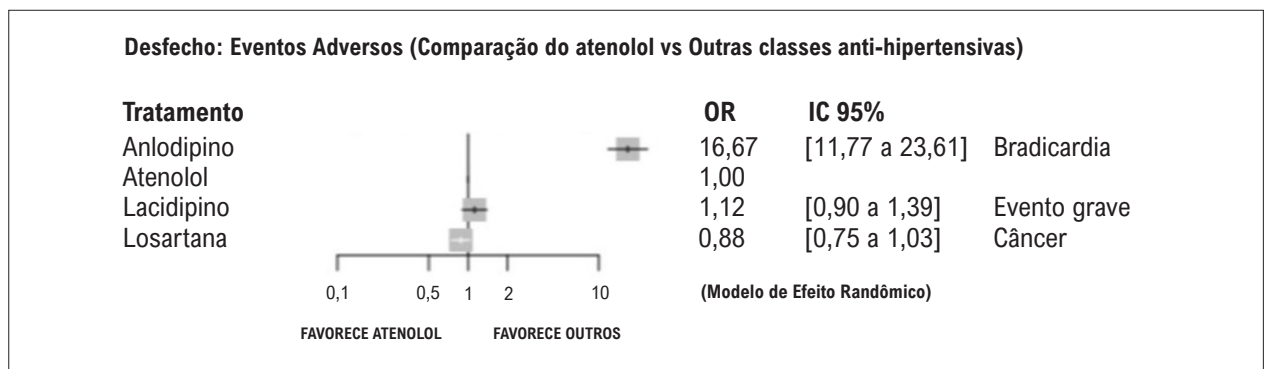


Figura 5 – Desfecho: eventos adversos, de acordo com os diferentes tratamentos anti-hipertensivos comparados ao atenolol.

Estudo	Ano	Intervenção	RoB 2 Final	D1	D2	D3	D4	D5
ASCOT-BPLA	2005	Anlodipino	Médio (*)	+	-	+	+	+
INVEST	2003	Verapamil	Baixo	+	!	+	+	+
LIFE	2002	Losartana	Baixo	+	+	+	+	+
ELSA	2002	Lacidipino	Baixo	+	+	!	+	+
UKPDS39	1998	Captopril	Médio (†)	!	!	+	+	!
MRCOA	1992	HCTZ + Amilorida	Alto (‡)	+	-	-	+	-
COOPE	1986	Sem tratamento	Alto (§)	+	-	-	+	+

Figura 6 – Risco de viés (RoB 2) dos estudos primários incluídos nesta revisão sistemática. São apresentados os cinco domínios avaliados, com atribuição das cores: verde para baixo risco de viés, amarelo para risco moderado e vermelho para alto risco de viés. Também é mostrado o julgamento final por estudo, com respectivas legendas indicando a característica específica pela qual houve penalização. Desvios no tratamento não explicados (*); Problemas no cegamento, múltiplos comparadores (†); Desvios no tratamento, perda de seguimento e ausência de protocolo (‡); Desvios no tratamento, ausência de informações sobre dados faltantes (§). D1: Randomização; D2: Desvios no tratamento; D3: Dados faltantes; D4: Medição do desfecho; D5: Dados reportados.

Estudo	Ano	Intervenção	RoB 2	GRADE			
				Risco de Viés	Imprecisão	Evidência Indireta	Certeza da Evidência
ASCOT-BPLA	2005	Anlodipino	Médio	Grave	SIM	NÃO	BAIXA
INVEST	2003	Verapamil	Baixo	Não grave	SIM	NÃO	MODERADA
LIFE	2002	Losartana	Baixo	Não grave	SIM	NÃO	MODERADA
ELSA	2002	Lacidipino	Baixo	Não grave	SIM	NÃO	MODERADA
UKPDS39	1998	Captopril	Médio	Grave	SIM	SIM	MUITO BAIXA
MRCOA	1992	HCTZ + Amilorida	Alto	Muito grave	NÃO	NÃO	MUITO BAIXA
COOPE	1986	Sem tratamento	Alto	Muito grave	SIM	NÃO	MUITO BAIXA

Figura 7 – Classificação GRADE dos estudos primários incluídos nesta revisão sistemática. HCTZ: hidroclorotiazida.

Artigo Original

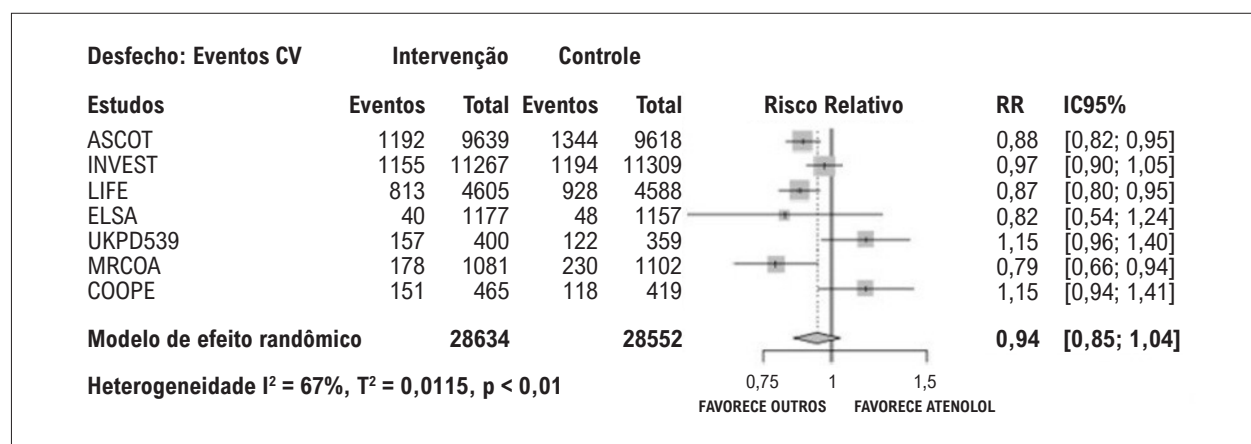


Figura 8 – Metanálise convencional comparando o desfecho composto de eventos cardiovasculares entre o atenolol e os demais anti-hipertensivos agrupados como comparador.

observados, destacam-se bradicardia, fadiga, hipotensão, broncoespasmo (particularmente com os não seletivos) e disfunção sexual.²⁴

Nas décadas de 1970 e 1980, esses medicamentos foram considerados de primeira escolha para o tratamento da HA, sendo recomendados, em 1983, pela Organização Mundial da Saúde em conjunto com a Sociedade Internacional de Hipertensão, e, em 1988, pelo *Joint National Committee*.^{7,8} No entanto, especialmente a partir dos anos 1990, foram publicados estudos originais e metanálises comparando os BB a outras classes de medicamentos anti-hipertensivos, questionando o papel desses fármacos no tratamento da HA.

Em 2005, foi publicada uma revisão sistemática incluindo 13 ECRs com 105.951 participantes, comparando os BB, como grupo, a outras classes de anti-hipertensivos. Nesse mesmo documento, foram incluídos sete estudos com 27.433 indivíduos que realizaram a comparação com placebo.¹⁰ A conclusão afirmava categoricamente que o efeito dos BB era inferior, com risco aumentado de AVC, e, portanto, não deveriam permanecer como primeira escolha no tratamento da HA primária. Neste artigo, os estudos primários incluíram diferentes BB, que foram agrupados e comparados a classes distintas de medicamentos anti-hipertensivos, também agrupadas, além de placebo. Ocasionalmente, o braço de um mesmo estudo poderia utilizar diferentes opções de BB. No sumário final da metanálise, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para os desfechos de mortalidade por todas as causas e IAM, mas foi constatada diferença estatisticamente significativa para AVC — embora clinicamente não relevante, pois o IC 95% ultrapassou o limiar de DMI de 5%. Houve uma análise secundária para a comparação exclusiva do atenolol com outras classes de anti-hipertensivos agrupadas, e, nessa avaliação, observou-se diferença estatisticamente significativa para mortalidade e diferença clinicamente relevante em relação ao AVC, ambas a favor das outras classes farmacológicas agrupadas. Não houve avaliação da qualidade dos estudos incluídos.

Em uma revisão sistemática publicada em 2007, Dahlöf et al.³⁶ realizaram uma metanálise de estudos com atenolol e outros BB vs placebo ou nenhum tratamento. Naquele momento, os BB já não eram recomendados como opções de primeira escolha para HA. O resultado para o desfecho AVC mostrou uma proteção estatisticamente significativa a favor do atenolol, sem diferença significativa para o desfecho composto de eventos cardiovasculares. Na discussão, os autores destacam que o uso de BB reduz o risco cardiovascular na HA em comparação com placebo ou nenhum tratamento. No entanto, apontam uma clara superioridade a favor da losartana e da anlodipino em estudos recentes da época — LIFE e ASCOT, respectivamente — no desfecho AVC, tornando os BB inadequados como comparadores em novos ECRs.

Até então, não era prática comum avaliar a qualidade dos estudos primários, baseando-se as conclusões apenas nos efeitos numéricos de benefício e malefício de cada estratégia. Um segundo ponto de incerteza metodológica nesses estudos diz respeito à comparação dos BB, de forma geral, com classes distintas de anti-hipertensivos agrupadas, uma vez que bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos tiazídicos e similares, e bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) são medicamentos com mecanismos de ação, perfis de efeitos colaterais e, possivelmente, resultados de eficácia muito distintos.

Em 2017, a Colaboração Cochrane publicou uma revisão sistemática sobre os BB,²⁴ analisados também de forma agrupada, mas agora comparados a placebo e a outras classes de anti-hipertensivos avaliadas separadamente: diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores do SRAA e alfabloqueadores. Este artigo utilizou a ferramenta GRADE para a análise da certeza da evidência de cada comparação, incluindo a qualidade dos estudos na interpretação final dos dados. Os principais resultados mostraram uma redução estatisticamente significativa de AVC e do desfecho composto de eventos cardiovasculares a favor dos BB, quando comparados ao placebo, mas com IC 95% ultrapassando o limiar de relevância clínica

mínima de 5%. Esse cenário foi classificado como de baixa certeza da evidência. Além disso, ao comparar os BB de forma agrupada com os bloqueadores de canais de cálcio (nos desfechos AVC e eventos cardiovasculares) e com os inibidores do SRAA (no desfecho AVC), esses outros medicamentos mostraram redução de eventos clinicamente relevantes, com certeza da evidência graduada como moderada. Assim, permanece o questionamento sobre se o efeito dos BB na PA e nos desfechos clínicos, quando analisados de forma agrupada, seria realmente homogêneo — caracterizando um efeito de classe — ou, como já sugerido, se haveria uma ação distinta entre as diferentes gerações de BB, o que tornaria inadequado agrupá-los em uma única análise.

Em 2020, Thomopoulos et al.¹¹ propuseram uma revisão sistemática sobre BB no tratamento da HA. Apesar da inclusão de 87 estudos, apenas 16 eram específicos para HA. Destes, sete avaliaram o atenolol como tratamento ativo, quatro investigaram o propranolol, dois analisaram o metoprolol, um testou o efeito do oxprenolol, um incluiu atenolol ou metoprolol no mesmo braço de intervenção, e um último avaliou qualquer BB. Nessa revisão sistemática, a grande maioria dos ECRs incluídos abordava outras doenças, principalmente doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca. A conclusão foi que “em comparação com outros medicamentos anti-hipertensivos, os BB parecem ser substancialmente menos eficazes na proteção contra AVC e mortalidade geral”. O resultado da comparação entre os BB agrupados e as várias classes de anti-hipertensivos também agrupadas mostrou uma diferença clinicamente relevante no desfecho AVC em favor dos outros medicamentos, nos estudos específicos para HA (RR = 1,21; IC 95%: 1,07 a 1,38), e uma diferença clinicamente irrelevante para mortalidade total (RR = 1,06; IC 95%: 1,01 a 1,12). Não houve análise separada para o atenolol, e a heterogeneidade não foi apresentada junto às metanálises nos *forest plots*. A avaliação do risco de viés foi realizada segundo a ferramenta RoB 2, mas os demais componentes do GRADE — heterogeneidade, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação — não foram considerados em conjunto para determinar a qualidade do corpo de evidências (certeza da evidência).

Em uma revisão sistemática da Colaboração Cochrane publicada em 2023,³⁷ que comparou diuréticos com outras classes de anti-hipertensivos, não foram observadas diferenças nos desfechos avaliados em comparação com os BB — incluindo eventos cardiovasculares, mortalidade total, AVC, IAM e insuficiência cardíaca. A certeza da evidência variou entre baixa e moderada.

Apesar desses resultados, com conclusões distintas — algumas neutras e outras desfavoráveis aos BB —, observa-se que essa classe de medicamentos continua sendo amplamente utilizada na prática clínica para o tratamento da HA. Em um estudo transversal publicado em 2024 por Prejbisz et al.,³⁸ envolvendo médicos da Itália, Polônia e Turquia, cerca de 23% dos profissionais relataram prescrever BB para o tratamento da HA, proporção que aumentava para 30% quando havia comorbidades cardiovasculares concomitantes.

A presente revisão sistemática foi elaborada com base em algumas premissas metodológicas. Primeiro, o efeito anti-hipertensivo das diferentes substâncias da classe dos BB parece não ser homogêneo, pois alguns atuam apenas sobre os receptores β_1 , outros sobre os receptores β_1 e β_2 , e ainda há aqueles com efeitos vasodilatadores.⁶ Portanto, agrupá-los em um único conjunto, assumindo um mesmo efeito anti-hipertensivo, pode não ser o ideal. Em segundo lugar, agrupar diversas classes de medicamentos anti-hipertensivos como um comparador único aumenta significativamente a heterogeneidade entre os estudos, reduzindo de forma relevante a confiança na estimativa do efeito. Em terceiro lugar, devemos sempre basear nossas conclusões na estimativa do efeito comparativo (razão de risco), considerando a DMI previamente estabelecida, a fim de determinar se uma estratégia gera um efeito clinicamente relevante. E, por fim, é fundamental associar a estimativa de efeito à certeza da evidência atribuída a cada estudo que sustenta esse resultado, preferencialmente por meio da ferramenta GRADE — que determina o grau de confiança que temos naquela informação. Se essa qualidade for baixa ou muito baixa, é possível que, na prática, a estimativa de efeito seja consideravelmente diferente da observada, o que reforça a necessidade de novos estudos clínicos para sustentar qualquer conclusão confiável.³⁹

Diante dessas premissas, e com o objetivo de preencher a lacuna de conhecimento existente, decidiu-se comparar o atenolol isoladamente — considerado o BB mais prescrito no tratamento da HA no Brasil — com outras classes de anti-hipertensivos não agrupadas. De forma surpreendente, verificou-se o número limitado de estudos que avaliaram essa comparação direta, sendo que nenhum dos medicamentos comparadores foi repetido em mais de um estudo original. No geral, são estudos concluídos há mais de 20 anos, com qualidade metodológica bastante variável e resultados considerados imprecisos.

A metodologia de metanálise em rede empregada neste documento, apesar de, neste caso, não contemplar comparações indiretas ou em rede, apresenta a vantagem de estimar o efeito do atenolol com maior precisão, sem agrupar as diversas classes distintas de anti-hipertensivos, como ocorre em uma metanálise tradicional. Além disso, não foi elaborado um ranking entre as diferentes classes de anti-hipertensivos — ferramenta de hierarquização disponível nessa metodologia — devido à grande variabilidade na certeza da evidência dos estudos originais.

Entre as comparações que apresentaram vantagem no desfecho composto de “eventos cardiovasculares” a favor de outras classes anti-hipertensivas, o maior efeito (hidroclorotiazida com amilorida) foi associado a uma certeza da evidência muito baixa — o que sugere que o verdadeiro resultado pode ser substancialmente diferente do observado. Para as outras duas classes que mostraram benefício (anlodipino e losartana), o intervalo de confiança toca o limiar da DMI previamente estabelecida, com certeza da evidência classificada como baixa e moderada, respectivamente.

Vale destacar que algumas recomendações de sociedades médicas contrárias ao uso do atenolol são baseadas em

fatores como potência, dose, frequência de uso e interações farmacocinéticas. Além disso, doses de 100 a 200 mg por dia mostraram-se mais eficazes do que doses de 25 e 50 mg por dia em pacientes com angina, o que pode também se aplicar ao tratamento da HA.^{40,41}

Um fato que parece não deixar dúvidas é a intensidade da redução da PA nas combinações que utilizaram o atenolol como medicamento inicial, em comparação às combinações administradas no braço comparador. Em todos os estudos originais incluídos, a redução da PA foi bastante semelhante entre o atenolol e os medicamentos comparados, sugerindo um efeito na redução da PA similar ao das demais classes de anti-hipertensivos.

Este documento apresenta algumas limitações. A primeira, e mais importante, refere-se ao número reduzido de estudos com comparações diretas entre atenolol e outras classes de anti-hipertensivos. Para responder adequadamente à pergunta PICO apresentada, seriam necessários, idealmente, mais estudos, com publicações mais recentes e boa qualidade metodológica. Essa limitação se aplica, de forma ainda mais acentuada, aos estudos em HA com outros BB, como metoprolol, bisoprolol, carvedilol e nebivolol, para os quais há uma escassez ainda maior de artigos, impossibilitando uma análise fidedigna. Em segundo lugar, apesar da elaboração de uma metanálise em rede, a ausência de comparações indiretas no tema impossibilitou a realização de comparações em rede. Em terceiro lugar, o BB não foi utilizado como monoterapia nos estudos incluídos (Tabela 2). Esse aspecto reflete a prática clínica habitual no tratamento da HA, em que a associação de medicamentos é frequentemente necessária para alcançar as metas recomendadas. No entanto, essa característica limita a interpretação sobre o efeito anti-hipertensivo observado, dificultando a distinção entre o que pode ser atribuído exclusivamente ao atenolol e o que resulta da coadministração de outras medicações. Esse mesmo raciocínio se aplica aos medicamentos comparadores, que também não foram utilizados isoladamente nos estudos. Considerando a baixa eficácia da monoterapia no controle da HA na maioria dos pacientes, é pouco provável que se realizem estudos clínicos capazes de isolar o efeito de um único medicamento de forma precisa.

Esses fatos impõem um obstáculo adicional à formulação de uma Recomendação Clínica sobre a pergunta PICO proposta — uma resposta tão necessária, considerando que a utilização do atenolol no tratamento da HA é uma realidade.⁴²

Os membros do painel desta Recomendação Clínica da SBC entendem que a interpretação da literatura prévia sobre o tema ocorreu em um período em que a avaliação da qualidade dos estudos primários ainda era pouco utilizada, o que pode ter contribuído para uma supervalorização das diferenças entre os BB e outras classes de anti-hipertensivos nos principais desfechos cardiovasculares. Ao incorporar o grau de certeza da evidência, concluiu-se que a diferença entre o atenolol e outras classes de anti-hipertensivos pode ser pequena, e que as reduções nos valores de PA são similares.

Conclusão

A HA é uma condição altamente prevalente na população adulta, e sua prevenção e tratamento devem ser prioridades para qualquer sistema de saúde. Os achados desta revisão enfatizam a necessidade frequente da associação de anti-hipertensivos no esquema terapêutico, a fim de alcançar metas que previnam lesões de órgãos-alvo e desfechos adversos.

Apesar das evidências limitadas, o atenolol demonstrou eficácia comparável na redução da PA, com pequenas diferenças nos desfechos cardiovasculares a favor de outras classes de anti-hipertensivos. A recomendação deste painel de especialistas é que o atenolol pode ser considerado entre as opções para associação medicamentosa no tratamento da HA primária em adultos. Outros BBs não foram avaliados nesta revisão sistemática.

Como em qualquer recomendação clínica, sugere-se que a prescrição seja individualizada, considerando as comorbidades, características clínicas e preferências de cada paciente, além do julgamento clínico do profissional prescritor.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Brandão AA, Rodrigues CIS, Nadruz W, Jardim PCBV, Nobre F, Kaiser SE, Coelho O, Colombo FMC, Luna LC, Braga A, Moraes QD, Bortolotto L; Análise estatística: Luna LC.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Uso de Inteligência Artificial

Os autores não utilizaram ferramentas de inteligência artificial no desenvolvimento deste trabalho.

Disponibilidade de Dados

Os conteúdos subjacentes ao texto da pesquisa estão contidos no manuscrito.

Referências

1. World Health Organization. Global Brief on Hypertension: Silent Killer, Global Public Health Crisis. Geneva: World Health Organization; 2021.
2. Malta DC, Gonçalves RPF, Machado IE, Freitas MIF, Azeredo C, Szwarcwald CL. Prevalence of Arterial Hypertension According to Different Diagnostic Criteria, National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol*. 2018 ;21(Suppl 1):e180021. doi: 10.1590/1980-549720180021.supl.1.
3. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):516-658. doi: 10.36660/abc.20201238.
4. ACCORD Study Group; Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, et al. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575-85. doi: 10.1056/NEJMoa1001286.
5. SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
6. Bristow MR. Beta-adrenergic Receptor Blockade in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2000;101(5):558-69. doi: 10.1161/01.cir.101.5.558.
7. WHO/ISH Expert Committee. Guidelines for the Treatment of Mild Hypertension. Memorandum from a WHO/ISH Meeting. *Hypertension*. 1983;5(3):394-7. doi: 10.1161/01.HYP.5.3.394.
8. 1988 Joint National Committee. The 1988 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 1988;148(5):1023-38. doi: 10.1001/archinte.1988.00380050029006.
9. Hansson L. Review of State-Of-The-Art Beta-Blocker Therapy. *Am J Cardiol*. 1991;67(10):43-6. doi: 10.1016/0002-9149(91)90819-7.
10. 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: 10.1016/S0140-6736(05)67573-3.
11. Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancía G. Beta-Blockers in Hypertension: Overview and Meta-Analysis of Randomized Outcome Trials. *J Hypertens*. 2020;38(9):1669-81. doi: 10.1097/HJH.0000000000002523.
12. Tricco AC, Langlois EV, Straus SE, editors. *Rapid Reviews to Strengthen Health Policy and Systems: A Practical Guide*. Geneva: World Health Organization; 2017.
13. Garrity C, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, King VJ, Hamel C, Kamel C, et al. *Cochrane Rapid Reviews Methods Group Offers Evidence-Informed Guidance to Conduct Rapid Reviews*. *J Clin Epidemiol*. 2021;130:13-22. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.10.007.
14. Dobbins M. *Rapid Review Guidebook*. Hamilton: National Collaborating Centre for Methods and Tools; 2017.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2024* [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2024 [cited 2025 Jul 28]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024.pdf.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Farmácia Popular do Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2025 [cited 2025 Jul 28]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/farmacia-popular>.
17. Cochrane Collaboration. *RoB 2: A Revised Tool for Assessing Risk of Bias in Randomized trials* [Internet]. London: Cochrane Collaboration; 2019 [cited 2025 Jul 28]. Available from: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>
18. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. *GRADE Handbook for Grading Quality of Evidence and Strength of Recommendations*. Updated October 2013 [Internet]. The GRADE Working Group; 2013 [cited 2025 Jul 28]. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
19. Watt J, Del Giovane C. Network Meta-Analysis. *Methods Mol Biol*. 2022;2345:187-201. doi: 10.1007/978-1-0716-1566-9_12.
20. Florez ID, De La Cruz-Mena JE, Veroniki AA. Network Meta-Analysis: A Powerful Tool For Clinicians, Decision-Makers, and Methodologists. *J Clin Epidemiol*. 2024;176:111537. doi: 10.1016/j.jclinepi.2024.111537.
21. Shiny de Network Meta-Analysis [Internet]. [cited 2025 Jul 28]. Available from: <https://shiny.nbbinc.info/NMABin>.
22. Vail EA, Avidan MS. Trials with 'Non-Significant' Results are not Insignificant Trials: A Common Significance Threshold Distorts Reporting and Interpretation of Trial Results. *Br J Anaesth*. 2022;129(5):643-6. doi: 10.1016/j.bja.2022.06.023.
23. Habibzadeh F. Reinterpretation of the Results of Randomized Clinical Trials. *PLoS One*. 2024;19(6):e0305575. doi: 10.1371/journal.pone.0305575.
24. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-Blockers for Hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD002003. doi: 10.1002/14651858.CD002003.pub5.
25. Kuyper LM, Khan NA. Atenolol vs Nonatenolol β -blockers for the Treatment of Hypertension: A Meta-Analysis. *Can J Cardiol*. 2014;30(5 Suppl):47-53. doi: 10.1016/j.cjca.2014.01.006.
26. MRC Working Party. Medical Research Council Trial of Treatment of Hypertension in Older Adults: Principal Results. *MRC Working Party. BMJ*. 1992;304(6824):405-12. doi: 10.1136/bmj.304.6824.405.
27. Coope J, Warrender TS. Randomised Trial of Treatment of Hypertension in Elderly Patients in Primary Care. *Br Med J*. 1986;293(6555):1145-51. doi: 10.1136/bmj.293.6555.1145.
28. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. 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: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
29. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of Atenolol and Captopril in Reducing Risk of Macrovascular and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317(7160):713-20. doi: 10.1136/bmj.317.7160.713.
30. Ried LD, Tueth MJ, Handberg E, Kupfer S, Pepine CJ; INVEST Study Group. A Study of Antihypertensive Drugs and Depressive Symptoms (SADD-Sx) in Patients Treated with a Calcium Antagonist versus an Atenolol Hypertension Treatment Strategy in the International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST). *Psychosom Med*. 2005;67(3):398-406. doi: 10.1097/01.psy.0000160468.69451.7f.
31. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, et al. 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: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3.
32. Agabiti-Rosei E, Trimarco B, Muiesan ML, Reid J, Salvetti A, Tang R, et al. Cardiac Structural and Functional Changes During Long-Term Antihypertensive Treatment with Lacidipine and Atenolol in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens*. 2005;23(5):1091-8. doi: 10.1097/01.hjh.0000166852.18463.5e.
33. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72. doi: 10.1001/jama.289.19.2560.

34. 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: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19020.
35. Messerli FH, Bangalore S, Julius S. Risk/benefit Assessment of Beta-Blockers and Diuretics Precludes their Use for First-Line Therapy in Hypertension. *Circulation*. 2008;117(20):2706-15. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.695007.
36. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Lyle PA, Zhang Z, Edelman JM. Atenolol as a Comparator in Outcome Trials in Hypertension: A Correct Choice in the Past, but not for the Future? *Blood Press*. 2007;16(1):6-12. doi: 10.1080/08037050701246386.
37. Reinhart M, Puil L, Salzwedel DM, Wright JM. First-Line Diuretics versus other Classes of Antihypertensive Drugs for Hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;7(7):CD008161. doi: 10.1002/14651858.CD008161.pub3.
38. Prejbisz A, Donnalaja F, Dobrowolski P, Tettamanti A, Januszewicz A, Zoghi M, et al. Physicians' Attitudes Toward Beta-Blockers for the Treatment of Hypertension in Italy, Poland, and Turkey. *J Clin Hypertens*. 2024;26(6):624-34. doi: 10.1111/jch.14819.
39. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE Guidelines: 15. Going from Evidence to Recommendation-Determinants of a Recommendation's Direction and Strength. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):726-35. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003.
40. Leopold JA. Personalizing Treatments for Patients Based on Cardiovascular Phenotyping. *Expert Rev Precis Med Drug Dev*. 2022;7(1):4-16. doi: 10.1080/23808993.2022.2028548.
41. Katsukunya JN, Soko ND, Naidoo J, Rayner B, Blom D, Sinxadi P, et al. Pharmacogenomics of Hypertension in Africa: Paving the Way for a Pharmacogenetic-Based Approach for the Treatment of Hypertension in Africans. *Int J Hypertens*. 2023;2023:9919677. doi: 10.1155/2023/9919677.
42. Mengue SS, Bertoldi AD, Ramos LR, Farias MR, Oliveira MA, Tavares NU, et al. Access to and Use of High Blood Pressure Medications in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2016;50(Suppl 2):8s. doi: 10.1590/S1518-8787.2016050006154.

*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons