REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 09/10/2025 - **Accepted:** 20/10/2025
Vol: 19.02
DOI: 10.61164/551g6k68
Pages: 1-27

TOXICIDADE DOS BETABLOQUEADORES NA TERAPIA ANTI-HIPERTENSIVA: UM ESTUDO SOBRE EFEITOS CUMULATIVOS

TOXICITY OF BETA-BLOCKERS IN ANTIHYPERTENSIVE THERAPY: A STUDY ON CUMULATIVE EFFECTS

TOXICIDAD DE LOS BETABLOQUEADORES EN LA TERAPIA ANTIHIPERTENSIVA: UN ESTUDIO SOBRE EFECTOS ACUMULATIVOS

Jéssyca Borges De Aquino
Acadêmica do 10 Período do curso de Farmácia,
Centro Universitário Unibras Rio Verde – Unibras, Brasil
E-mail: jessyca_rv@hotmial.com

Railda Alcantara Silva
Acadêmica do 10 Período do curso de Farmácia,
Centro Universitário Unibras Rio Verde – Unibras, Brasil
E-mail: Railda396alcantara@gmail.com

Ludmylla Borges Gonçalves
Profa. do Curso De Farmácia,
Centro Universitário Unibras Rio Verde – Unibras, Brasil
E-mail: ludmylla.goncalves@braseducacional.com.br

Resumo

A hipertensão arterial permanece como um dos principais problemas de saúde pública mundial, exigindo controle farmacológico contínuo para prevenir complicações cardiovasculares. Entre as opções terapêuticas, os betabloqueadores ocupam papel importante, especialmente em pacientes com histórico de doença cardíaca. Contudo, o uso prolongado dessa classe está associado a efeitos adversos cumulativos que podem comprometer a segurança e a adesão ao tratamento. Este estudo, desenvolvido por meio de uma revisão narrativa da literatura entre 1990 e 2024, investigou os mecanismos de toxicidade crônica dos betabloqueadores, os principais efeitos fisiológicos envolvidos e as estratégias de mitigação disponíveis. Os resultados indicam que a exposição prolongada pode ocasionar bradicardia, fadiga, disfunção renal e distúrbios metabólicos, como resistência à insulina e dislipidemias, decorrentes de bioacumulação e da supressão simpática persistente. Conclui-se que o uso crônico de betabloqueadores deve ser pautado em monitoramento

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 09/10/2025 - **Accepted:** 20/10/2025
Vol: 19.02
DOI: 10.61164/551g6k68
Pages: 1-27

clínico e laboratorial rigoroso, ajuste individualizado de dose e avaliação periódica da necessidade terapêutica, a integração de parâmetros genéticos e o uso de alternativas farmacológicas mais seguras reforçam a importância de uma abordagem racional e personalizada no tratamento da hipertensão.

Palavras-chave: Toxicidade crônica. Betabloqueadores. Monitoramento farmacológico. Individualização terapêutica.

ABSTRACT

Arterial hypertension remains one of the leading global public health problems, requiring continuous pharmacological control to prevent cardiovascular complications. Among therapeutic options, beta-blockers play an important role, particularly in patients with a history of heart disease. However, the prolonged use of this class is associated with cumulative adverse effects that may compromise treatment safety and adherence. This study, conducted through a narrative literature review from 1990 to 2024, investigated the mechanisms of chronic beta-blocker toxicity, the main physiological effects involved, and available mitigation strategies. The findings indicate that long-term exposure can lead to bradycardia, fatigue, renal dysfunction, and metabolic disturbances such as insulin resistance and dyslipidemia, resulting from bioaccumulation and persistent sympathetic suppression. It is concluded that chronic beta-blocker use should rely on rigorous clinical and laboratory monitoring, individualized dose adjustment, and periodic reassessment of therapeutic necessity. Furthermore, integrating genetic parameters and considering safer pharmacological alternatives highlight the importance of a rational and personalized approach to hypertension management.

Keywords: Chronic toxicity. Beta-blockers. Pharmacological monitoring. Therapeutic individualization.

RESUMÉN

La hipertensión arterial sigue siendo uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, lo que exige un control farmacológico continuo para prevenir complicaciones cardiovasculares. Entre las opciones terapéuticas, los betabloqueadores ocupan un papel importante, especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca. Sin embargo, el uso prolongado de esta clase está asociado con efectos adversos acumulativos que pueden comprometer la seguridad y la adherencia al tratamiento. Este estudio, desarrollado mediante una revisión narrativa de la literatura entre 1990 y 2024, investigó los mecanismos de toxicidad crónica de los betabloqueadores, los principales efectos fisiológicos involucrados y las estrategias de mitigación disponibles. Los resultados indican que la exposición prolongada puede ocasionar bradicardia, fatiga, disfunción renal y trastornos metabólicos, como resistencia a la insulina y

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 09/10/2025 - **Accepted:** 20/10/2025
Vol: 19.02
DOI: 10.61164/551g6k68
Pages: 1-27

dislipidemias, derivados de la bioacumulación y de la supresión simpática persistente. Se concluye que el uso crónico de betabloqueadores debe basarse en un monitoreo clínico y de laboratorio riguroso, ajuste individualizado de dosis y evaluación periódica de la necesidad terapéutica. La integración de parámetros genéticos y el uso de alternativas farmacológicas más seguras refuerzan la importancia de un enfoque racional y personalizado en el tratamiento de la hipertensión.

Palabras clave: Toxicidad crónica. Betabloqueadores. Monitoreo farmacológico. Individualización terapéutica.

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) configura-se como uma das principais condições crônicas de saúde pública do século XXI, acometendo mais de 1,13 bilhão de adultos em todo o mundo e gerando custos diretos estimados em 370 bilhões de dólares anuais apenas com atendimentos médicos (Kearney *et al*., 2005; World Health Organization, 2019). Em 2000, a prevalência global de HA era de aproximadamente 26,4 % da população adulta, com projeção de alcançar 29,2 % em 2025, especialmente em países de baixa e média renda, cujos sistemas de saúde enfrentam limitações estruturais e de recursos (Kearney *et al*., 2005; Rahimi, Emdin; MacMahon, 2015). Há forte correlação entre elevações pressóricas e mortalidade vascular, de modo que cada acréscimo de 20 mm Hg na pressão sistólica ou de 10 mm Hg na diastólica duplica o risco de óbito por acidente vascular cerebral ou doença isquêmica do coração em indivíduos de 40 a 69 anos (Lewington *et al*., 2002).

A fisiopatologia da HA envolve múltiplos mecanismos, incluindo a ativação excessiva do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a disfunção endotelial, o aumento da resistência vascular periférica e alterações na regulação simpática do tônus vascular (Mancia *et al*., 2013). Esses processos complexos justificam a existência de diversas classes terapêuticas, como os diuréticos tiazídicos, os inibidores da enzima conversora de angiotensina, os antagonistas dos receptores de angiotensina II e os bloqueadores dos canais de cálcio, cuja escolha depende

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 09/10/2025 - **Accepted:** 20/10/2025
Vol: 19.02
DOI: 10.61164/551g6k68
Pages: 1-27

de fatores clínicos individuais e da presença de comorbidades associadas (Chobanian *et al*., 2003).

Entre os anti-hipertensivos, os betabloqueadores destacam-se por antagonizar os receptores β1 e β2 adrenérgicos, reduzindo a frequência cardíaca, a contratilidade miocárdica e a pressão arterial, além de modularem a atividade simpática central (Wiysonge *et al*., 2007). Classificam-se em seletivos para β1, como metoprolol e atenolol, e não seletivos, como propranolol, podendo apresentar atividade agonista parcial, como o pindolol, e diferem ainda em lipossolubilidade, meia-vida e metabolismo hepático, características que influenciam tanto sua eficácia quanto o perfil de efeitos adversos (Messerli; Grossman; Goldbourt, 1998).

As principais diretrizes internacionais, como o JNC 8 (James *et al*., 2014), as orientações da Sociedade Europeia de Hipertensão (Mancia *et al*., 2013; Williams *et al*., 2018) e da Sociedade Brasileira de Hipertensão (2020), recomendam os betabloqueadores como terapia de segunda linha em casos de hipertensão não complicada, embora reconheçam seu papel fundamental em pacientes com doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e arritmias supraventriculares. Essa aparente discrepância entre recomendações gerais e indicações específicas evidencia lacunas no conhecimento sobre os efeitos a longo prazo dessa classe farmacológica, especialmente no que se refere à segurança metabólica e renal durante o uso prolongado.

O presente estudo teve como objetivo identificar os principais efeitos tóxicos associados ao uso prolongado de betabloqueadores e as estratégias adotadas para atenuar tais impactos sem prejuízo do controle pressórico. Partiu-se da hipótese de que o uso contínuo dessa classe farmacológica poderia provocar efeitos adversos cumulativos envolvendo alterações nas funções cardiovascular, metabólica e renal, tornando imprescindível o monitoramento clínico regular e a formulação de estratégias terapêuticas personalizadas.

Assim, o objetivo geral consistiu em analisar a toxicidade do uso prolongado de betabloqueadores, elucidando seus mecanismos fisiológicos, o perfil de eventos adversos e as abordagens para redução de danos. De forma específica, o estudo visou definir os mecanismos de ação e sua relação com efeitos indesejáveis,

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 09/10/2025 - **Accepted:** 20/10/2025
Vol: 19.02
DOI: 10.61164/551g6k68
Pages: 1-27

mapear os eventos tóxicos mais frequentes, avaliar impactos sobre coração, metabolismo e rins, discutir intervenções clínicas e farmacológicas de mitigação e ressaltar a importância da individualização da terapia e do monitoramento contínuo.

Acredita-se que os achados desta revisão possam subsidiar a elaboração de protocolos de vigilância clínica e guias de prescrição mais seguros, contribuindo tanto para a literatura acadêmica quanto para a prática médica. Ao elucidar as nuances de segurança dos betabloqueadores em uso prolongado, pretende-se oferecer subsídios para melhorar a adesão terapêutica, reduzir hospitalizações por complicações e otimizar o manejo multidisciplinar da hipertensão arterial crônica. A formatação do trabalho seguiu as normas do Manual Institucional de Metodologia Científica (Morais, 2018), que contempla as diretrizes da ABNT aplicáveis a monografias e artigos científicos.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho adotou uma abordagem metodológica de revisão narrativa integrativa da literatura, com foco na análise crítica de estudos relacionados à toxicidade decorrente do uso prolongado de betabloqueadores no manejo da hipertensão arterial. Embora não configure uma revisão sistemática formal, a seleção e organização das evidências seguiram critérios de consistência e transparência inspirados nas boas práticas de revisão científica, garantindo relevância clínica e coerência metodológica.

As fontes de dados incluíram bases de acesso internacional, PubMed, Scopus e Lilacs, além de plataformas complementares, como SciELO, Google Acadêmico e periódicos especializados em farmacologia, cardiologia e clínica médica. As buscas foram conduzidas com o auxílio de descritores MeSH (*Medical Subject Headings*), como “beta blockers”, “long term toxicity”, “cardiovascular function”, “renal impairment” e “metabolic effects”. A combinação dos termos, realizada por meio de operadores booleanos (AND, OR), possibilitou o resgate de estudos relevantes em inglês, português e espanhol.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 09/10/2025 - **Accepted:** 20/10/2025
Vol: 19.02
DOI: 10.61164/551g6k68
Pages: 1-27

Foram incluídos artigos publicados entre 1990 e 2024, priorizando estudos recentes que abordassem efeitos adversos cumulativos de betabloqueadores em adultos com uso contínuo superior a seis meses. Consideraram-se ensaios clínicos, estudos de coorte, revisões sistemáticas e metanálises que apresentassem consistência metodológica e dados aplicáveis à prática clínica.

Excluíram-se publicações sem texto completo, com informações insuficientes sobre toxicidade de longo prazo, revisões sem caráter integrativo, relatos de caso isolados ou trabalhos fora do escopo temático.

A análise dos dados envolveu a identificação, categorização e discussão crítica dos principais efeitos adversos associados ao uso prolongado de betabloqueadores, agrupados conforme os sistemas fisiológicos afetados: cardiovascular (bradicardia, disfunção ventricular e intolerância ao esforço), renal (alterações na taxa de filtração glomerular e função tubular) e metabólico (resistência à insulina, dislipidemias e ganho ponderal).

No total, 57 artigos científicos foram incluídos na presente revisão narrativa integrativa, após triagem e análise de conteúdo. O levantamento inicial resultou em aproximadamente 160 publicações identificadas nas bases PubMed, Scopus, Lilacs, SciELO e Google Acadêmico, das quais 106 foram excluídas por não atenderem aos critérios de elegibilidade previamente definidos.

Os achados foram discutidos à luz dos mecanismos farmacodinâmicos das diferentes classes de betabloqueadores seletivos e não seletivos, com ou sem atividade simpaticomimética intrínseca, destacando estratégias de mitigação da toxicidade, como ajuste posológico, monitoramento laboratorial, reavaliação periódica do uso e rotação terapêutica com outras classes anti-hipertensivas.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 09/10/2025 - **Accepted:** 20/10/2025
Vol: 19.02
DOI: 10.61164/551g6k68
Pages: 1-27

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO E PAPEL DOS ANTI-HIPERTENSIVOS

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica complexa, caracterizada por níveis persistentemente elevados de pressão arterial, geralmente acima de 140/90 mmHg, e representa um importante fator de risco modificável para doenças cardiovasculares, renais e cerebrovasculares. A origem multifatorial da HAS envolve a interação entre fatores genéticos, ambientais, dietéticos e comportamentais, culminando em alterações hemodinâmicas e estruturais nos vasos sanguíneos e órgãos-alvo (Whelton *et al*., 2018).

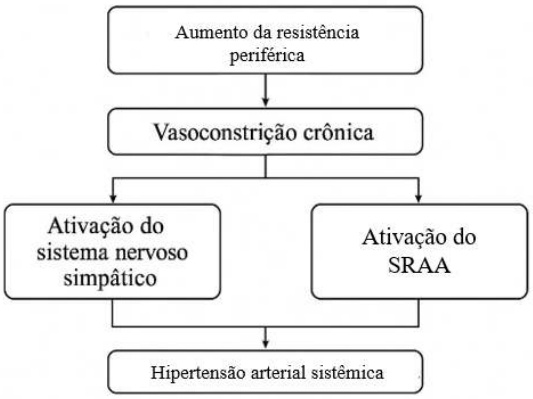
Do ponto de vista fisiopatológico, um dos principais mecanismos envolvidos no desenvolvimento e manutenção da hipertensão é o aumento da resistência vascular periférica, promovido por vasoconstrição crônica e remodelamento estrutural das arteríolas (Carretero & Oparil, 2000). A disfunção endotelial, caracterizada pela redução na biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e pelo aumento de substâncias vasoconstritoras, como a endotelina-1 e a angiotensina II, contribui para agravar esse quadro (Virdis *et al*., 2010).

A ativação exacerbada do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenha papel central ao promover taquicardia, vasoconstrição, retenção de sódio e água e aumento do volume circulante (Schiffrin, 2012). O fluxograma apresentado na Figura 1 ilustra a fisiopatologia da HAS, resumindo os principais mecanismos e alterações associadas à condição.

Figura 1 – Fluxograma: Fisiopatologia da HAS

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 09/10/2025 - **Accepted:** 20/10/2025
Vol: 19.02
DOI: 10.61164/551g6k68
Pages: 1-27



Fonte: De autoria própria (2025).

A terapia anti-hipertensiva tem como objetivos não apenas a redução dos níveis pressóricos, mas também a prevenção de eventos cardiovasculares maiores, como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca congestiva (Ettehad *et al*., 2016). Diversas classes farmacológicas são utilizadas com esse propósito, incluindo os diuréticos, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), os antagonistas dos receptores da angiotensina II (BRA), os bloqueadores dos canais de cálcio e os betabloqueadores, conforme apresentado na Tabela 1, que organiza as principais classes de anti-hipertensivos.

Tabela 1 - Classes de Anti-Hipertensivos

Classe	Mecanismo de ação	Principais efeitos adversos	Populações em que são preferidos	Contraindicações / Limitações
Diuréticos (tiazídicos)	↑ excreção de sódio e água → ↓ volemia	Hipocalemia, hiponatremia, gota	Idosos, HAS sem comorbidades	Diabetes não controlado, gota
IECA	Inibem conversão da angiotensina I em II → vasodilatação	Tosse seca, hipercalemia, angioedema	Diabetes, DRC, IC sistólica	Gestantes, angioedema prévio
BRA	Bloqueiam receptores AT1 da angiotensina II	Hipercalemia, tontura	Alternativa ao IECA em intolerantes	Gestantes
Bloqueadores de canais de cálcio	Vasodilatação por bloqueio de canais de Ca^{2+}	Edema periférico, constipação, cefaleia	Idosos, negros, HAS sistólica isolada	IC sistólica (verapamil/diltiazem)
Betabloqueadores	Bloqueio β1 (↓ FC, ↓ débito cardíaco, ↓ renina)	Bradicardia, fadiga, intolerância ao exercício, alterações metabólicas	Pós-IAM, IC, arritmias	HAS essencial sem cardiopatia; asma (não seletivos)

Fonte: De autoria própria (2025).

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 09/10/2025 - **Accepted:** 20/10/2025
Vol: 19.02
DOI: 10.61164/551g6k68
Pages: 1-27

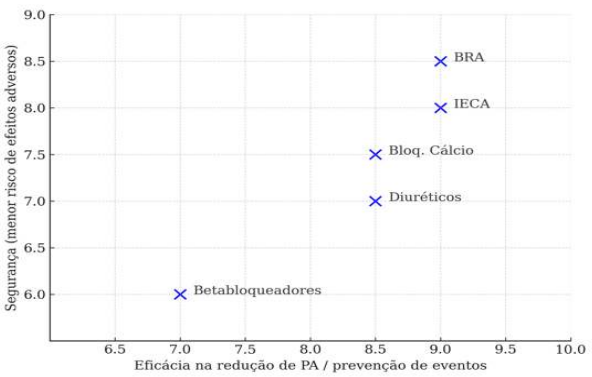
Os betabloqueadores reduzem a pressão arterial por bloquearem competitivamente os receptores adrenérgicos β_1, localizados no coração e nos rins, diminuindo a frequência cardíaca, o débito cardíaco e a secreção de renina (Frishman, 2007). Os fármacos seletivos, como metoprolol, bisoprolol e atenolol, apresentam maior especificidade pelos receptores β_1 e menor risco de broncoespasmo (Bangalore *et al*., 2007).

Apesar de eficazes em condições como infarto, insuficiência cardíaca e arritmias, seu uso como primeira linha na hipertensão essencial é controverso, devido à menor eficácia na prevenção de AVC e aos efeitos adversos cumulativos, como disfunções metabólicas e renais, especialmente em idosos (Messerli; Bangalore; Bavishi, 2017).

Revisões sistemáticas mostram eficácia semelhante entre IECA, BRA, BCC e diuréticos na redução da mortalidade cardiovascular, com vantagem de segurança para os BRA (Wright & Musini, 2009). Estudos recentes confirmam que BRA e BCC apresentam melhores desfechos globais, restringindo o uso prolongado de betabloqueadores a situações clínicas específicas, como insuficiência cardíaca e pós-infarto (Messerli, 2017; Li *et al*., 2025).

A Figura 2 apresenta a relação entre eficácia e segurança das diferentes classes de anti-hipertensivos, permitindo uma visualização comparativa dos perfis terapêuticos e auxiliando na tomada de decisão clínica.

Figura 2 – Eficácia x segurança entre classes de anti-hipertensivos



Fonte: De autoria própria (2025).

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 09/10/2025 - **Accepted:** 20/10/2025
Vol: 19.02
DOI: 10.61164/551g6k68
Pages: 1-27

Com o uso crônico e indiscriminado, podem surgir repercussões clínicas que transcendem o controle pressórico, demandando atenção ao perfil de toxicidade desses agentes, muitas vezes subestimado na prática clínica. Dessa forma, torna-se imperativo aprofundar a análise não apenas dos mecanismos de ação, mas também dos efeitos adversos acumulativos associados ao uso prolongado dos betabloqueadores e outros anti-hipertensivos. A próxima seção aborda essa temática de maneira detalhada, com base em evidências atualizadas da literatura científica.

3.2 TOXICIDADE DO USO CONTÍNUO DE ANTI-HIPERTENSIVOS

Embora os anti-hipertensivos sejam indispensáveis para a redução da morbimortalidade cardiovascular, seu uso contínuo, especialmente em regimes de longa duração, pode acarretar efeitos adversos relevantes que impactam negativamente a qualidade de vida e a adesão terapêutica. Os mecanismos responsáveis por essas toxicidades variam conforme a classe farmacológica, podendo envolver alterações neuro-hormonais, efeitos hemodinâmicos excessivos e desregulações metabólicas.

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), por exemplo, estão associados a tosse persistente e hipercalemia; antagonistas da aldosterona podem provocar ginecomastia e disfunção renal; enquanto os bloqueadores dos canais de cálcio frequentemente causam edema periférico e constipação (Briasoulis *et al*., 2014; Burnier; Egan, 2019). Em pacientes idosos ou polimedicados, os riscos tornam-se ainda mais expressivos, considerando a maior sensibilidade farmacodinâmica e as alterações no metabolismo hepático e na função renal.

3.2.2 Betabloqueadores: Bradicardia, Fadiga e Efeitos Metabólicos

Os betabloqueadores são amplamente utilizados no tratamento da hipertensão arterial, especialmente em pacientes com doença isquêmica do coração ou insuficiência cardíaca. Seu efeito anti-hipertensivo decorre do bloqueio competitivo dos receptores β_1-adrenérgicos no miocárdio, reduzindo a ação das

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 09/10/2025 - **Accepted:** 20/10/2025
Vol: 19.02
DOI: 10.61164/551g6k68
Pages: 1-27

catecolaminas, o que leva à diminuição da frequência cardíaca, da contratilidade e do débito cardíaco, resultando em menor pressão arterial sistêmica (Frishman, 2003; Chobanian *et al*., 2003).

Apesar da eficácia terapêutica, o uso prolongado desses fármacos pode gerar efeitos adversos importantes, destacando-se a bradicardia, frequentemente observada em pacientes idosos ou com distúrbios de condução cardíaca. Em casos mais severos, podem ocorrer tonturas, fadiga e episódios de síncope, comprometendo a qualidade de vida e a adesão ao tratamento (Bangalore *et al*., 2007; Wiysonge *et al*., 2017).

Além dos efeitos hemodinâmicos, há evidências de alterações metabólicas associadas, especialmente com betabloqueadores não seletivos ou de primeira geração. O uso crônico tem sido relacionado à resistência à insulina, ao aumento do risco de diabetes mellitus tipo 2 e a dislipidemias, caracterizadas por elevação de triglicerídeos e redução do HDL-colesterol fatores que elevam o risco cardiovascular em pacientes predispostos ou portadores de síndrome metabólica (Bakris *et al*., 2004; Bangalore *et al*., 2007).

Quanto à função renal, embora esses fármacos não apresentem toxicidade direta, a diminuição do débito cardíaco e da perfusão renal pode agravar a redução da taxa de filtração glomerular em pacientes vulneráveis, exigindo acompanhamento laboratorial constante e ajustes de dose conforme a função renal (Wiysonge *et al*., 2017).

Diante desses riscos, especialmente em populações idosas e polimedicadas, torna-se essencial individualizar o tratamento, ajustando doses, monitorando parâmetros clínicos e laboratoriais e, quando necessário, substituindo os betabloqueadores por outras classes anti-hipertensivas com melhor tolerabilidade metabólica, como inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II ou bloqueadores de canais de cálcio (Bruce *et al*., 2015; Shrestha *et al*., 2016; Middlekauff *et al*., 2022).

3.3 MECANISMOS DE TOXICIDADE A LONGO PRAZO

A toxicidade crônica dos betabloqueadores está intimamente relacionada a

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 09/10/2025 - **Accepted:** 20/10/2025
Vol: 19.02
DOI: 10.61164/551g6k68
Pages: 1-27

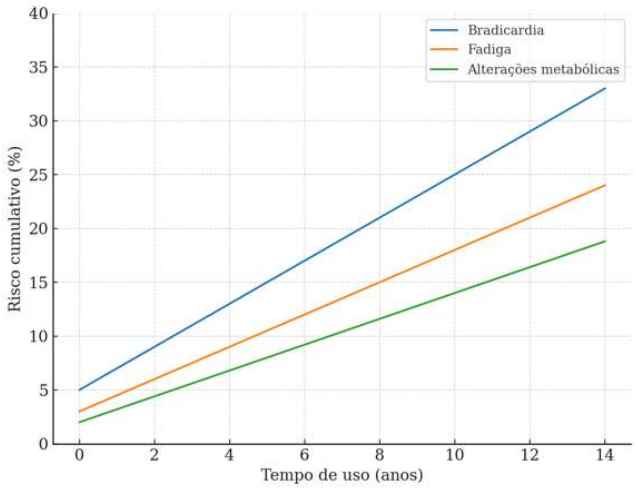
alterações farmacocinéticas induzidas por disfunções hepáticas ou renais, à supressão persistente da atividade simpática e ao desequilíbrio da homeostase metabólica. Em pacientes com comprometimento hepático ou renal, observa-se bioacumulação progressiva (Figura 3) do fármaco em razão da diminuição da depuração hepática e/ou redução da filtração glomerular.

Estudos demonstram que, no caso do bisoprolol, cujo clearance é equilibrado entre fígado (≈50%) e rins (≈50%), a falha de um desses órgãos pode aumentar em até duas vezes sua meia-vida plasmática, embora o grau de acúmulo tenda a se estabilizar após o ajuste posológico adequado (Isbister *et al*., 2016).

Em agentes mais lipofílicos, como propranolol, a depuração hepática sofre maior impacto, aumentando o risco de níveis plasmáticos excessivos e prolongando o efeito farmacológico, o que pode agravar sintomas bradicárdicos e hipotensivos em uso prolongado (Andrade *et al*., 2016; Cizmarikova *et al*., 2019; Mortlock *et al*., 2023).

A Figura 3 ilustra o risco cumulativo do uso prolongado de betabloqueadores, destacando a bioacumulação e os efeitos adversos associados à função hepática e renal.

Figura 3 – Risco cumulativo em uso prolongado de betabloqueadores



Fonte: De autoria própria (2025).

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 09/10/2025 - **Accepted:** 20/10/2025
Vol: 19.02
DOI: 10.61164/551g6k68
Pages: 1-27

O uso prolongado de betabloqueadores está diretamente associado ao aumento progressivo de efeitos adversos cumulativos, entre os quais se destacam a bradicardia, a fadiga e as alterações metabólicas, que tendem a se intensificar com o tempo de exposição. Embora eficazes no controle da hipertensão e em condições como insuficiência cardíaca, essas drogas apresentam limitações clínicas importantes que afetam a adesão terapêutica em longo prazo (Bangalore *et al*., 2007; Wright; Musini, 2009). A supressão contínua da atividade simpática reduz de forma sustentada a frequência cardíaca e a liberação de renina, o que, apesar de auxiliar no controle pressórico, pode comprometer a perfusão glomerular em indivíduos susceptíveis (Chobanian *et al*., 2003).

No âmbito cardiovascular, a redução crônica do estímulo simpático favorece o surgimento de bradicardia subclínica e alterações na condução elétrica cardíaca, especialmente em pacientes idosos. Metabolicamente, o bloqueio dos receptores β_2 no fígado e no pâncreas interfere na glicogenólise e na secreção de glucagon, aumentando o risco de hipoglicemia silenciosa e pior controle glicêmico, sobretudo em pacientes diabéticos ou predispostos (Mina *et al*., 2016; Wiysonge *et al*., 2017; Rauf *et al*., 2023).

As alterações metabólicas também resultam da inibição da lipólise em tecidos periféricos e da menor glicogenólise hepática, o que leva ao acúmulo de triglicerídeos e à resistência à insulina. Essa disfunção metabólica crônica contribui para o agravamento do risco cardiovascular e está mais presente em pacientes com síndrome metabólica ou predisposição genética (Bakris *et al*., 2004; DiPilato *et al*., 2015; Voss *et al*., 2017).

Contudo, esses efeitos não são uniformes entre os diferentes betabloqueadores. As drogas de primeira e segunda geração, como metoprolol e atenolol, apresentam piores desfechos metabólicos e menor impacto positivo na função endotelial, enquanto agentes de terceira geração, como carvedilol e nebivolol, possuem propriedades vasodilatadoras que reduzem resistência periférica e melhoram a sensibilidade à insulina (Bakris *et al*., 2004; Bangalore *et al*., 2007). Essa diferença intraclasse ajuda a explicar as divergências encontradas em estudos sobre tolerância ao esforço e perfil metabólico.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 09/10/2025 - **Accepted:** 20/10/2025
Vol: 19.02
DOI: 10.61164/551g6k68
Pages: 1-27

Adicionalmente, características farmacocinéticas modulam a toxicidade cumulativa. Fármacos lipofílicos, como propranolol e metoprolol, dependem fortemente do metabolismo hepático e renal e tendem a se acumular em casos de disfunção orgânica, elevando o risco de bradicardia e hipotensão. Por outro lado, betabloqueadores com depuração mista, como bisoprolol, requerem ajustes posológicos cuidadosos em situações de insuficiência hepática ou renal (Isbister *et al*., 2016; Mortlock *et al*., 2023; Liu; Testa; Fahr, 2011).

No eixo endotelial, a literatura descreve piora da função do endotélio na hipertensão menos NO e mais vasoconstritores, o que aumenta resistência vascular periférica; nesse cenário, moléculas com propriedades vasodilatadoras (carvedilol por bloqueio α_1; nebivolol por via NO-mediada) podem oferecer vantagem teórica e clínica sobre seletivos "puros", refletindo diferenças de segurança funcional a longo prazo (Virdis; Taddei, 2016; Čižmáriková *et al*., 2019).

Quanto aos efeitos metabólicos, ensaios e metanálises apontam que betabloqueadores tradicionais se associam a maior resistência à insulina, risco de diabetes de novo e alterações lipídicas; contrastivamente, carvedilol mostrou perfil metabólico mais favorável do que metoprolol em pacientes com DM2 e HAS, sugerindo heterogeneidade intraclasse relevante para decisões de longo prazo (Bakris *et al*., 2004; Bangalore *et al*., 2007; Rizos, 2014).

Mecanisticamente, a inibição β_2 hepática/pancreática reduz glicogenólise e glucagon, e a supressão β-adrenérgica em adipócitos inibe lipólise (PDE3B), deslocando o metabolismo para maior dependência de glicose e depósito lipídico, o que agrava resistência insulínica em expostos crônicos; tais vias ajudam a entender por que diferentes betabloqueadores apresentam impactos metabólicos não equivalentes (DiPilato *et al*., 2015; Voss *et al*., 2017; Rizos, 2014).

No rim, a supressão crônica do tônus simpático e da renina (bloqueio β_1 justaglomerular) contribui para controle pressórico, porém pode reduzir a perfusão glomerular em suscetíveis, sobretudo quando o débito cardíaco cai; agentes vasodilatadores tendem a mitigar parte desse efeito, reforçando a necessidade de monitorização da TFG e creatinina em regimes prolongados (Chobanian *et al*., 2003; Wilson, 2017; Wiysonge *et al*., 2017).

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 09/10/2025 - **Accepted:** 20/10/2025
Vol: 19.02
DOI: 10.61164/551g6k68
Pages: 1-27

A variabilidade genética amplia diferenças individuais de toxicidade: o polimorfismo ADRB1 Arg389Gly altera a resposta hemodinâmica aos β-bloqueadores (maior risco de bradicardia/maior efeito cronotrópico em Arg389), enquanto variantes do CYP2D6 modificam a depuração de metoprolol e carvedilol, elevando níveis plasmáticos em metabolizadores lentos e o risco de eventos dose-dependentes em uso crônico (Sofowora, 2003; White *et al*., 2003; Rau *et al*., 2012; Gaedigk, 2013).

Em idosos e polimedicados, a combinação de alterações PK/PD, interações e menor reserva funcional eleva a probabilidade de bradicardia, hipotensão, intolerância ao exercício e eventos metabólicos; nesse perfil, a escolha de agentes com melhor tolerabilidade (p.ex., carvedilol/nebivolol), a titration prudente e o monitoramento seriado (PA/FC, ECG, TFG, glicemia e lipídios) são estratégias centrais para reduzir danos em longo prazo (Briasoulis *et al*., 2014; Guthrie *et al*., 2015; Manini *et al*., 2017; Burnier; Egan, 2019).

Em termos práticos, diretrizes recentes e sínteses de evidência sustentam que betabloqueadores não devem ser primeira linha na HAS essencial sem cardiopatia, reservando-os para IC, pós-IAM e arritmias; quando indicados para controle crônico, a preferência por moléculas com melhor perfil metabólico/vasodilatador, a individualização por genética/fenótipo e a vigilância periódica constituem o caminho mais seguro (Whelton *et al*., 2018; Williams *et al*., 2018; Ettehad *et al*., 2016; Rickli *et al*., 2004).

3.4 ESTRATÉGIAS PARA MINIMIZAR OS EFEITOS TÓXICOS

A mitigação dos efeitos tóxicos associados à farmacoterapia com betabloqueadores, particularmente em regimes prolongados, demanda uma abordagem multifacetada, ancorada em fundamentos fisiopatológicos (Tabela 2), variabilidade individual e vigilância contínua. O reconhecimento precoce de alterações adversas é essencial para prevenir complicações e otimizar a segurança do tratamento, especialmente em pacientes com múltiplas comorbidades ou maior vulnerabilidade farmacológica.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 09/10/2025 - **Accepted:** 20/10/2025
Vol: 19.02
DOI: 10.61164/551g6k68
Pages: 1-27

A monitorização clínica e laboratorial configura-se como ferramenta indispensável nesse processo. O eletrocardiograma seriado é especialmente relevante na vigilância de distúrbios de condução atrioventricular e bradicardia, uma vez que fármacos como o metoprolol, em doses acumulativas, podem induzir bloqueios de primeiro e segundo graus em pacientes com susceptibilidade basal aumentada (Manini *et al*., 2017; Wiysonge *et al*., 2017; Talisdere, 2022).

A Tabela 2 apresenta o protocolo de vigilância clínica em pacientes em uso de betabloqueadores, destacando os principais exames, frequência de monitoramento e indicadores de atenção para detecção precoce de efeitos adversos.

Tabela 2 - Protocolo de Vigilância Clínica em Pacientes em Uso de Betabloqueadores

Exame / Monitoramento	Periodicidade sugerida	Justificativa
Pressão arterial e frequência cardíaca	Cada consulta (1-3 meses)	Ajuste de dose, detecção precoce de bradicardia
Eletrocardiograma	6–12 meses (ou antes se sintomas)	Risco de bloqueios de condução e bradicardia
Creatinina sérica e TFG	6 meses	Avaliar perfusão renal / risco de piora da função renal
Glicemia de jejum	6–12 meses	Risco de resistência insulínica e diabetes tipo 2
Perfil lipídico	12 meses	Aumento de triglicerídeos e redução de HDL
Avaliação clínica de fadiga e tolerância ao exercício	Cada consulta	Monitorar adesão terapêutica e qualidade de vida

Fonte: De autoria própria (2025).

Paralelamente, a monitorização da glicemia de jejum e da função renal por meio da dosagem da creatinina sérica e da estimativa da taxa de filtração glomerular torna-se essencial, pois betabloqueadores lipofílicos podem alterar o metabolismo glicídico e reduzir a perfusão renal, especialmente em contextos de disfunção ventricular subclínica (Bakris *et al*., 2004; Liu *et al*., 2011; Gaohua *et al*., 2021).

Dada essa complexidade farmacodinâmica, a titulação gradual da dose deve ser fundamentada na resposta hemodinâmica e na tolerância individual, sendo imprescindível respeitar o princípio da mínima dose efetiva, sobretudo em

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 09/10/2025 - **Accepted:** 20/10/2025
Vol: 19.02
DOI: 10.61164/551g6k68
Pages: 1-27

populações com envelhecimento fisiológico ou comorbidades limitantes, como insuficiência hepática ou renal. Estudos demonstram que a escalada de dose de carvedilol em pacientes com disfunção sistólica deve seguir protocolos incrementais estritos, com supervisão contínua dos parâmetros clínicos e laboratoriais, para evitar exacerbações iatrogênicas (Rickli *et al*., 2004).

A individualização terapêutica transcende a simples análise de comorbidades, abrangendo variáveis como idade cronológica, reserva funcional, susceptibilidade metabólica e polifarmácia. Pacientes idosos, por exemplo, apresentam redução fisiológica da depuração hepática e renal, o que aumenta o risco de bioacumulação e toxicidade, mesmo com doses convencionais (Lesko & Schimidt, 2012).

Indivíduos com síndrome metabólica ou resistência insulínica basal são particularmente vulneráveis aos efeitos hiperglicemiantes de betabloqueadores não seletivos, tornando a escolha farmacológica ainda mais crítica (Bangalore *et al*., 2007; Gallager *et al*., 2010).

A farmacogenética emerge como ferramenta valiosa para predizer a resposta terapêutica e o risco de toxicidade. O polimorfismo Arg389Gly no gene ADRB1 modula a sensibilidade dos receptores β1-adrenérgicos ao bloqueio farmacológico, influenciando a magnitude da resposta bradicárdica e a eficácia anti-hipertensiva (Sofowora, 2002; White *et al*., 2003; Rau *et al*., 2012; Yuan *et al*., 2017).

Simultaneamente, variantes do gene CYP2D6 determinam a taxa de metabolismo hepático de betabloqueadores como metoprolol e carvedilol, de modo que indivíduos metabolizadores lentos acumulam concentrações plasmáticas mais elevadas, predispondo à toxicidade dose-dependente (White *et al*., 2003; Lesko & Schimidt, 2012; Gaedigk, 2013).

No tocante às estratégias farmacológicas alternativas, em pacientes com intolerância comprovada ou predominância de efeitos metabólicos adversos, pode-se considerar o uso de outras classes de anti-hipertensivos com perfil metabólico mais neutro. Os antagonistas dos canais de cálcio, como anlodipino e diltiazem, apresentam eficácia anti-hipertensiva semelhante sem interferir significativamente

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 09/10/2025 - **Accepted:** 20/10/2025
Vol: 19.02
DOI: 10.61164/551g6k68
Pages: 1-27

na sensibilidade à insulina ou no perfil lipídico, sendo recomendados como substitutos ou agentes combinados em regimes politerapêuticos (Rizos, 2014; Zisaki *et al*., 2014).

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), como o lisinopril, promovem vasodilatação eficaz, oferecem efeitos nefroprotetores e reduzem a rigidez arterial, sendo especialmente indicados em pacientes com diabetes ou doença renal crônica (Ferrario *et al*., 2005; Izzo *et al*., 2011).

Para melhor compreensão das evidências discutidas nesta seção e consolidação dos achados sobre os efeitos adversos e estratégias de manejo do uso prolongado de betabloqueadores, elaborou-se a Tabela 1, que apresenta uma síntese dos principais estudos identificados na literatura. Nela, são reunidos autores representativos, o tipo de estudo conduzido, os principais achados relativos à toxicidade cardiovascular, metabólica e renal, bem como as contribuições desses trabalhos para o entendimento dos mecanismos fisiológicos envolvidos e das estratégias clínicas de mitigação. Essa sistematização evidencia a coerência entre diferentes abordagens metodológicas, desde ensaios clínicos e metanálises até estudos farmacogenéticos, permitindo visualizar de forma integrada como os efeitos tóxicos desses fármacos se manifestam e quais condutas terapêuticas são mais eficazes para reduzir seus impactos a longo prazo.

Tabela 1 – Síntese dos principais estudos relacionados à toxicidade e manejo do uso prolongado de betabloqueadores

Autor (Ano)	Tipo de Estudo	Principais Achados Relacionados à Toxicidade / Mecanismos	Contribuição para os Objetivos do Estudo
Bangalore *et al*. (2007)	Metanálise (94.492 pacientes)	Identificou aumento do risco de diabetes mellitus e menor eficácia na prevenção de AVC em hipertensos tratados com betabloqueadores.	Evidencia efeitos metabólicos adversos e limitação como terapia de primeira linha.
Bakris *et al*. (2004)	Ensaio clínico randomizado	Comparou carvedilol e metoprolol em diabéticos hipertensos; o carvedilol mostrou melhor perfil metabólico e menor resistência à insulina.	Demonstra variação intraclasse e relevância da escolha individualizada do fármaco.
Isbister *et al*. (2016)	Estudo de toxicologia clínica	Relatou casos de bradicardia e choque cardiogênico mesmo em doses terapêuticas de metoprolol,	Reforça a necessidade de monitoramento contínuo e vigilância de bradicardia.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 09/10/2025 - **Accepted:** 20/10/2025
Vol: 19.02
DOI: 10.61164/551g6k68
Pages: 1-27

Autor (Ano)	Tipo de Estudo	Principais Achados Relacionados à Toxicidade / Mecanismos	Contribuição para os Objetivos do Estudo
		com cinética de eliminação atípica.	
Mortlock *et al*. (2023)	Estudo clínico farmacocinético	Observou acúmulo de propranolol em indivíduos obesos devido à alta lipofilicidade e depuração reduzida.	Explica o mecanismo de bioacumulação e a importância do ajuste posológico.
Wiysonge *et al*. (2017)	Revisão Cochrane	Confirmou eficácia pressórica, mas menor proteção contra eventos cardiovasculares e maior risco metabólico em longo prazo.	Consolida evidência sobre eficácia x toxicidade cumulativa.
Voss *et al*. (2017)	Ensaio clínico em humanos	Mostrou que a hipoglicemia induzida altera a lipólise e a oxidação lipídica, agravada por bloqueio β-adrenérgico.	Elucida mecanismos metabólicos da toxicidade crônica.
Wilson (2017)	Revisão experimental	Descreve como o bloqueio simpático prolongado reduz a perfusão renal e altera o transporte tubular.	Relaciona o uso prolongado à disfunção renal e necessidade de controle laboratorial.
Frishman (2003)	Revisão farmacológica	Detalhou os mecanismos β1/β2 e suas implicações hemodinâmicas e metabólicas.	Fundamenta a relação entre mecanismo de ação e efeitos tóxicos.
Rizos (2014)	Revisão clínica	Comparou impacto dos anti-hipertensivos sobre o metabolismo da glicose e lipídios.	Sustenta a substituição terapêutica em casos de intolerância metabólica.
Rau *et al*. (2012); Sofowora (2003)	Estudos farmacogenéticos	Mostraram que o polimorfismo Arg389Gly no gene ADRB1 altera resposta hemodinâmica e risco de bradicardia.	Justifica a individualização terapêutica e o uso da farmacogenética.
Rickli *et al*. (2004)	Ensaio clínico (CASA-2)	Estabeleceu protocolos seguros de titulação e vigilância em pacientes com IC sob carvedilol.	Orienta estratégias de mitigação e monitoramento clínico.
Burnier & Egan (2019)	Revisão narrativa	Destacaram a fadiga e a intolerância ao exercício como causas de baixa adesão a longo prazo.	Evidencia impacto funcional e necessidade de acompanhamento multiprofissional.
Gaedigk (2013)	Revisão genética	Revisou a influência do gene CYP2D6 na metabolização dos betabloqueadores e risco de acúmulo.	Fundamenta o risco individual de toxicidade e necessidade de ajuste de dose.

Fonte: Autoria própria (2025)

A análise dos estudos sintetizados evidencia que, embora os betabloqueadores mantenham relevância terapêutica em contextos específicos, seu uso prolongado requer atenção redobrada quanto à segurança e individualização do tratamento. Os achados reforçam que a toxicidade cumulativa

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 09/10/2025 - **Accepted:** 20/10/2025
Vol: 19.02
DOI: 10.61164/551g6k68
Pages: 1-27

manifestada por distúrbios hemodinâmicos, metabólicos e renais está intimamente ligada às características farmacocinéticas e genéticas de cada paciente. Assim, a interpretação conjunta das evidências apresentadas na tabela subsidia uma abordagem clínica mais racional, orientada pelo monitoramento contínuo e pela escolha criteriosa do fármaco mais adequado a cada perfil fisiopatológico.

Os avanços recentes corroboram e expandem os achados sintetizados na Tabela 1, reforçando a necessidade de compreender as diferenças intraclasse e a individualização do uso de betabloqueadores. Khan *et al*. (2023), em revisão publicada no *European Heart Journal Cardiovascular Pharmacotherapy*, atualizaram o panorama sobre os efeitos metabólicos de longo prazo desses fármacos, mostrando que o impacto adverso é mais pronunciado em moléculas de gerações anteriores, especialmente nas não seletivas e seletivas β_1 clássicas, como propranolol e metoprolol. Em contrapartida, agentes de terceira geração, como carvedilol e nebivolol, exibem perfil mais neutro sobre glicemia e lipídios, devido a propriedades vasodilatadoras e modulação do óxido nítrico, o que melhora a sensibilidade à insulina e a função endotelial.

De forma complementar, Chen *et al*. (2023) apresentaram evidências robustas sobre o papel da farmacogenética na resposta e toxicidade dos betabloqueadores. Variantes genéticas nos genes ADRB1 e CYP2D6 afetam diretamente a eficácia terapêutica e o risco de reações adversas, como bradicardia e hipotensão. Pacientes com polimorfismos que reduzem a atividade do CYP2D6, por exemplo, acumulam concentrações plasmáticas elevadas de fármacos como metoprolol e carvedilol, aumentando a chance de toxicidade em regimes prolongados. Essa variabilidade interindividual confirma a importância de estratégias de medicina personalizada na prescrição e titulação de doses.

A diretriz CPIC 2023 sobre farmacogenética de betabloqueadores consolidou essa abordagem, recomendando ajustes posológicos baseados no fenótipo metabólico e monitoramento específico de frequência cardíaca e função hepatorrenal. O documento propõe que pacientes metabolizadores lentos recebam doses reduzidas e sejam acompanhados com maior rigor clínico e laboratorial, sobretudo quando em uso crônico. Tal integração entre farmacogenética e prática

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 09/10/2025 - **Accepted:** 20/10/2025
Vol: 19.02
DOI: 10.61164/551g6k68
Pages: 1-27

clínica representa um marco na individualização terapêutica e reforça a segurança no manejo prolongado.

Os achados também indicam que o controle pressórico isolado não é mais suficiente como parâmetro de eficácia, devendo-se incluir marcadores metabólicos e renais na avaliação de longo prazo. Isso é especialmente relevante em pacientes com comorbidades, nos quais o equilíbrio entre eficácia antihipertensiva e tolerabilidade metabólica define o sucesso terapêutico. O reconhecimento de que betabloqueadores de gerações mais recentes reduzem complicações sem comprometer a hemodinâmica amplia a aplicabilidade desses fármacos em perfis de risco específicos.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão mostrou que os betabloqueadores seguem relevantes em indicações específicas (insuficiência cardíaca, pós-infarto e arritmias), mas seu uso prolongado na hipertensão exige cautela por causa de um risco cumulativo de bradicardia, fadiga, alterações metabólicas e potenciais impactos renais.

As diferenças entre moléculas são determinantes: agentes seletivos β_1 “puros” tendem a maior carga metabólica desfavorável, enquanto opções com vasodilatação associada costumam apresentar melhor tolerabilidade a longo prazo. Lipofilicidade, vias de eliminação e variabilidade individual de metabolismo também modulam a probabilidade de acúmulo e de eventos dose-dependentes.

Na prática, recomenda-se indicar apenas quando há benefício clínico claro, iniciar e manter na menor dose eficaz, titular gradualmente e monitorar periodicamente pressão e frequência cardíacas, ECG, função renal, glicemia e perfil lipídico. Sempre que possível, reavaliar a necessidade de manutenção e considerar rotação terapêutica para classes com melhor relação eficácia-segurança no perfil do paciente.

Idosos, polimedicados e pessoas com disfunção renal/hepática ou risco metabólico elevado requerem vigilância reforçada e escolhas de fármacos com

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 09/10/2025 - **Accepted:** 20/10/2025
Vol: 19.02
DOI: 10.61164/551g6k68
Pages: 1-27

melhor perfil de segurança. A personalização do tratamento combinando dados clínicos, laboratoriais e de tolerabilidade, é chave para reduzir danos e otimizar resultados.

Conclui-se assim que betabloqueadores podem ser usados de forma segura e efetiva quando corretamente indicados, individualizados e monitorados. Incorporar protocolos de vigilância e revisar periodicamente a estratégia terapêutica melhora a adesão, reduz complicações e qualifica o cuidado de longo prazo na hipertensão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, T. S. *et al*. **Carbendazim exposure induces developmental, biochemical and behavioural disturbance in zebrafish embryos**. Aquatic Toxicology, v. 170, p. 390–399, jan. 2016.

BAKRIS, G. L. *et al*. **Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension**. JAMA, v. 292, n. 18, p. 2227, 10 nov. 2004.

BANGALORE, S. *et al*. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. **The American Journal of Cardiology**, v. 100, n. 8, p. 1254–1262, out. 2007.

BRIASOULIS, A. *et al*. **Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled studies**. Heart, v. 100, n. 4, p. 317–323, 15 fev. 2014.

BURNIER, M.; EGAN, B. M. **Adherence in hypertension. Circulation Research**, v. 124, n. 7, p. 1124–1140, 29 mar. 2019.

CARRETERO, O. A.; OPARIL, S. **Essential hypertension**. Circulation, v. 101, n. 3, p. 329–335, 25 jan. 2000.

CHEN, Y. *et al*. **CYP2D6 and ADRB1 polymorphisms influence the pharmacokinetics and response to beta-blockers: implications for precision medicine**. *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, p. 10509456, 2023.

CHOBANIAN, A. V. *et al*. **The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure**.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 09/10/2025 - **Accepted:** 20/10/2025
Vol: 19.02
DOI: 10.61164/551g6k68
Pages: 1-27

JAMA, v. 289, n. 19, p. 2560–2572, 2003.

ČIŽMÁRIKOVÁ, R. *et al*. **Survey of pharmacological activity and pharmacokinetics of selected β-adrenergic blockers in regard to their stereochemistry**. Applied Sciences, v. 9, n. 4, p. 625, 13 fev. 2019.

CLINICAL PHARMACOGENETICS IMPLEMENTATION CONSORTIUM (CPIC)**. CPIC Guideline for CYP2D6 genotype and beta-blocker therapy**. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2023.

DIPILATO, L. M. *et al*. **The role of PDE3B phosphorylation in the inhibition of lipolysis by insulin**. Molecular and Cellular Biology, v. 35, n. 16, p. 2752–2760, 1 ago. 2015.

ETTEHAD, D. *et al*. **Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis**. The Lancet, v. 387, n. 10022, p. 957–967, mar. 2016.

FERRARIO, C. M. *et al*. **Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2**. Circulation, v. 111, n. 20, p. 2605–2610, 24 maio 2005.

FRISHMAN, W. H. **Beta-adrenergic blockers**. Circulation, v. 107, n. 18, 13 maio 2003.

GAEDIGK, A. Complexities of CYP2D6 gene analysis and interpretation. **International Review of Psychiatry**, v. 25, n. 5, p. 534–553, 23 out. 2013.

GALLAGHER, E. J.; LEROITH, D.; KARNIELI, E. Insulin resistance in obesity as the underlying cause for the metabolic syndrome. **Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine**, v. 77, n. 5, p. 511–523, 14 set. 2010.

GAOHUA, L.; MIAO, X.; DOU, L. **Crosstalk of physiological pH and chemical pKa under the umbrella of physiologically based pharmacokinetic modeling of drug absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity**. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, v. 17, n. 9, p. 1103–1124, 2 set. 2021.

GUTHRIE, B. *et al*. **The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis** 1995–2010. BMC Medicine, v. 13, n. 1, p. 74, 7 dez. 2015.

ISBISTER, G. K. *et al*. **Zero-order metoprolol pharmacokinetics after therapeutic doses: severe toxicity and cardiogenic shock**. Clinical Toxicology, v. 54, n. 9, p. 881–885, 20 out. 2016.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 09/10/2025 - **Accepted:** 20/10/2025
Vol: 19.02
DOI: 10.61164/551g6k68
Pages: 1-27

IZZO JR, J. L.; WEIR, M. R. **Angiotensin-converting enzyme inhibitors. The Journal of Clinical Hypertension**, v. 13, n. 9, p. 667–675, set. 2011.

JAMES, P. A. *et al*. **Evidence based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee** (JNC 8). JAMA, v. 311, n. 5, p. 507–520, 2014.

KHAN, H. *et al*. **Beta-blockers in the prevention and treatment of ischemic heart disease.** *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*, v. 9, n. 4, p. 301–312, 2023.

KEARNEY, P. M. *et al*. **Global burden of hypertension: analysis of worldwide data**. The Lancet, v. 360, n. 9349, p. 1903–1913, 2005.

KUZNIAR, T. J. *et al*. Coma with absent brainstem reflexes resulting from zolpidem overdose. **American Journal of Therapeutics**, v. 17, n. 5, p. e172–e174, set. 2010.

LESKO, L. J.; SCHMIDT, S. **Individualization of drug therapy: history, present state, and opportunities for the future**. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 5 set. 2012.

LEWINGTON, S. *et al*. **Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies**. The Lancet, v. 360, n. 9349, p. 1903–1913, 2002.

LIU, X.; TESTA, B.; FAHR, A. **Lipophilicity and its relationship with passive drug permeation.** Pharmaceutical Research, v. 28, n. 5, p. 962–977, 30 maio 2011.

MANCIA, G. *et al*. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. **European Heart Journal**, v. 34, n. 28, p. 2159–2219, 2013.

MANINI, A. F. *et al*. Validation of the prognostic utility of the electrocardiogram for acute drug overdose. **Journal of the American Heart Association**, v. 6, n. 2, 2 fev. 2017.

MESSERLI, F. H.; GROSSMAN, E.; GOLDBOURT, U**. Are beta blockers efficacious as first line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review**. JAMA, v. 279, n. 24, p. 1903–1907, 1998.

MESSERLI, F. β-blockers in hypertension—the emperor has no clothes: an open letter to present and prospective drafters of new guidelines for the treatment of hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 16, n. 10, p. 870–873, out. 2003.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 09/10/2025 - **Accepted:** 20/10/2025
Vol: 19.02
DOI: 10.61164/551g6k68
Pages: 1-27

MIDDLEKAUFF, H. R.; COOPER, Z. D.; STRAUSS, S. B. Drugs of misuse: focus on vascular dysfunction. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 38, n. 9, p. 1364–1377, set. 2022.

MOHER, D. *et al*. **Preferred reporting items for systematic reviews and meta analyses: the PRISMA statement**. PLoS Medicine, v. 6, n. 7, 2009.

MORTLOCK, R. *et al*. **A comparative evaluation of propranolol pharmacokinetics in obese versus ideal weight individuals**. Chemico-Biological Interactions, v. 371, p. 110351, fev. 2023.

RAHIMI, K.; EMDIN, C. A.; MACMAHON, S. **The epidemiology of blood pressure and its worldwide management**. Circulation Research, v. 116, n. 6, p. 925–936, 2015.

RAU, T. *et al*. **Impact of the β1-adrenoceptor Arg389Gly polymorphism on heart-rate responses to bisoprolol and carvedilol in heart-failure patients**. Clinical Pharmacology & Therapeutics, v. 92, n. 1, p. 21–28, 23 jul. 2012.

RAUF, M. A. *et al*. Frequency of cardiac events in patients admitted with dengue fever at Kuwait Teaching Hospital Peshawar**. International Journal of Health Sciences**, v. 7, n. S1, p. 85–92, 13 abr. 2023.

RICKLI, H. *et al*. Betablockers in heart failure: Carvedilol Safety Assessment (CASA 2-trial). **European Journal of Heart Failure**, v. 6, n. 6, p. 761–768, 12 out. 2004.

RIZOS, C. V. Antihypertensive drugs and glucose metabolism. **World Journal of Cardiology**, v. 6, n. 7, p. 517, 2014.

SCHIFFRIN, E. L. **Vascular remodeling in hypertension**. Hypertension, v. 59, n. 2, p. 367–374, fev. 2012.

SHRESTHA, S. *et al*. **Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonist attenuate tumor growth via polarization of neutrophils toward an antitumor phenotype.** OncoImmunology, v. 5, n. 1, p. e1067744, 2 jan. 2016.

SOFOWORA, G. **A common β1-adrenergic receptor polymorphism (Arg389Gly) affects blood pressure response to β-blockade**. Clinical Pharmacology & Therapeutics, v. 73, n. 4, p. 366–371, abr. 2003.

STANEK, E. J. *et al*. Preferences for treatment outcomes in patients with heart failure: symptoms versus survival. **Journal of Cardiac Failure**, v. 6, n. 3, p. 225–232, set. 2000.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 09/10/2025 - **Accepted:** 20/10/2025
Vol: 19.02
DOI: 10.61164/551g6k68
Pages: 1-27

TAGHIPOUR, M. *et al*. **Increased sample asymmetry and memory of cardiac time-series following endotoxin administration in cirrhotic rats**. Physiological Measurement, v. 37, n. 11, p. N96–N104, 1 nov. 2016.

TASLIDERE, B. Electrocardiography and drug intoxication. **Eurasian Journal of Toxicology**, v. 4, n. 3, p. 88–92, 31 dez. 2022.

VIRDIS, A.; TADDEI, S. Endothelial dysfunction in resistance arteries of hypertensive humans. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 67, n. 6, p. 451–457, jun. 2016.

VOSS, T. S. *et al*. **Effects of insulin-induced hypoglycaemia on lipolysis rate, lipid oxidation and adipose tissue signalling in human volunteers: a randomised clinical study**. Diabetologia, v. 60, n. 1, p. 143–152, 12 jan. 2017.

WHELTON, P. K. **Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults**. Hypertension, v. 71, n. 6, p. 1269–1324, jun. 2018.

WHITE, H. L. *et al*. An evaluation of the β-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study. **European Journal of Heart Failure**, v. 5, n. 4, p. 463–468, 11 ago. 2003.

WILLIAMS, B. *et al*. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. **European Heart Journal**, v. 39, n. 33, p. 3021–3104, 2018.

WILSON, T. E. **Renal sympathetic nerve, blood flow, and epithelial transport responses to thermal stress**. Autonomic Neuroscience, v. 204, p. 25–34, maio 2017.

WIYSONGE, C. S. *et al*. **Beta-blockers for hypertension**. Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 2017, n. 1, 20 jan. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global status report on noncommunicable diseases**. Geneva: WHO, 2019.

YUAN, G. *et al*. **Voltammetric hybridization assay for the β1-adrenergic receptor gene (ADRB1), a marker for hypertension, by using a metal organic framework (Fe-MIL-88NH2) with immobilized copper(II) ions.** Microchimica Acta, v. 184, n. 9, p. 3121–3130, 17 set. 2017.

ZISAKI, A.; MISKOVIC, L.; HATZIMANIKATIS, V. **Antihypertensive drugs metabolism: an update to pharmacokinetic profiles and computational approaches**. Current Pharmaceutical Design, v. 21, n. 6, p. 806–822, 16 dez. 2014.