



MATERIAL SUPLEMENTAR. Principais características e resultados dos estudos incluídos										
Número e título	Ano	Tipo de estudo	Duração do estudo	Características dos participantes	Dimensão da amostra - Nº participantes	Idade média	Intervenções realizadas	Outcomes medidos	Resultados principais	Evidência
Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population based nested case control study ⁶	2017	Estudo coorte	11 anos	Indivíduos da população em geral com asma ativa e doenças cardiovasculares, ambas as patologias tratadas ativamente.	35.502	60,1 anos	Exposição a beta-bloqueantes orais cardioseletivos (atenolol e bisoprolol) e não seletivos (sotalol e carvedilol) - exposição aguda atual ou crónica atual (a doses diárias altas e médias a baixas) e não exposição.	Prescrição de corticoesteroides orais (exacerbação moderada); hospitalizações ou morte por asma (exacerbação grave).	Em relação à exposição a beta bloqueantes cardioseletivos não houve maior risco de exacerbação da asma (tanto moderada como grave) com a exposição aguda ou crónica ou com doses médias a baixas ou altas doses. Quanto aos beta-bloqueantes não seletivos, quando dados em altas doses levaram a um aumento significativo da taxa de exacerbações moderadas e graves com a exposição crónica. Com doses médias a baixas apenas ocorreu um aumento das exacerbações moderadas da asma com dose aguda, sendo que a exposição crónica não se associou a aumento do risco de exacerbações de asma tanto moderadas como graves.	Os beta-bloqueantes cardioseletivos não têm risco significativo de exacerbações de asma moderadas ou graves, independentemente da dose ou duração do uso. Os não seletivos aumentam o risco de exacerbação moderada da asma quando iniciados com doses médias a baixas (exposição aguda) ou de exacerbação tanto moderada como grave quando usados cronicamente em altas doses.
Effects of intravenous and oral b-blockade in persistent asthmatics controlled on inhaled corticosteroids ⁷	2014	Análise post-hoc de ensaio duplo-cego randomizado e controlado por placebo.	6-8 semanas	Pacientes com asma persistente ligeira a moderada que fazem corticoides inalados.	16	41,5 anos	Exposição a dose aguda de esmolol IV (cardioseletivo); propranolol oral (não seletivo) com tiotrópio (broncodilatador anticolinérgico) em dose aguda seguida de aumento gradual da dose (10, 20 e 80mg); ou placebo.	Broncoconstrição (queda no FEV1 ou aumento do R5 – resistência das vias aéreas total em 5 Hz); controlo da asma (questionário).	Relativamente ao beta-bloqueio com o esmolol IV em dose aguda (agente cardioseletivo) não ocorreram diferenças significativas no FEV1 nem no R5. Acerca do beta-bloqueio agudo com propranolol e tiotrópio (agente não seletivo e broncodilatador anticolinérgico) não ocorreram diferenças significativas no FEV1 e R5 3 horas depois da dose de 10mg, quando comparado com o placebo correspondente.	Em pacientes com asma persistente ligeira a moderada, a dose aguda de esmolol IV não teve efeitos adversos significativos na função pulmonar. Não se verificaram alterações significativas no FEV1 e R5 depois da exposição à dose de 10mg de propranolol com tiotrópio.

(continua)



MATERIAL SUPLEMENTAR. Principais características e resultados dos estudos incluídos (continuação)										
Número e título	Ano	Tipo de estudo	Duração do estudo	Características dos participantes	Dimensão da amostra - N° participantes	Idade média	Intervenções realizadas	Outcomes medidos	Resultados principais	Evidência
									O aumento da dose sucessiva de propranolol (10, 20 e 80mg) com o tiotrópio dado em simultâneo não desencadeou broncoconstrição. O controlo da asma após dose crónica de propranolol (80mg) com tiotrópio não revelou uma diferença significativa quando comparado com o placebo.	Foi demonstrado que não ocorreu deterioração do FEV1 ou alterações significativas no R5 com o aumento gradual da dose de propranolol associado a tiotrópio. Também não ocorreu um pior controlo da asma com o propranolol e tiotrópio comparativamente ao placebo. Assim, a primeira dose e seu sucessivo aumento de propranolol com tiotrópio não teve nenhum impacto adverso na função pulmonar.
Prescribing of beta-adrenoceptor antagonists in asthma: an observational study ⁸	2011	Estudo coorte	Não especificado.	Pacientes com asma com medicação para a mesma nos últimos 2 anos.	1.527	18-40 anos ou mais de 40 anos se nunca tinham sido fumadores	Exposição a beta-bloqueante oral (seletivo e não seletivo).	Incidência relativa de pacientes com asma ativa que receberam corticoesteroides orais após prescrição de beta-bloqueante.	Quanto aos pacientes que tiveram necessidade de recorrer a corticoides após a prescrição de beta-bloqueante, constatou-se que nas primeiras duas semanas que se seguiram à mesma prescrição 3 pacientes necessitaram desta medicação, nas semanas 2-4, 3 pacientes e nas semanas 4-8, 2,8 pacientes. Nenhuma diferença estatística foi encontrada na proporção de pacientes a que foram prescritos corticoides orais nas semanas que se seguiram a nova prescrição de beta-bloqueante.	Não houve maior número de pacientes a terem de usar corticoides orais no período que seguiu a introdução de novo beta-bloqueante relativamente ao número de doentes a quem tinham sido prescritos corticoides orais de alívio antes do início do estudo.

(continua)


MATERIAL SUPLEMENTAR. Principais características e resultados dos estudos incluídos (continuação)

Número e título	Ano	Tipo de estudo	Duração do estudo	Características dos participantes	Dimensão da amostra - N° participantes	Idade média	Intervenções realizadas	Outcomes medidos	Resultados principais	Evidência
Topical beta-blockers in asthmatic patients-is it safe? ⁹	2009	Estudo coorte histórico	3 anos	Pacientes com tratamento crónico tópico anti glaucoma e doença pulmonar obstrutiva (grupo de pacientes estudado em conjunto: asmáticos e pacientes com DPOC).	693	74,8 anos	Exposição a beta-bloqueantes tópicos: timolol (não seletivo) e betaxolol (cardioseletivo)	Internamentos ou idas à urgência.	<p>Não se registaram diferenças significativas em relação à idade, género ou local de residência entre os usar beta-bloqueantes tópicos e aqueles que estavam a fazer outros fármacos anti-glaucomatosos que não beta-bloqueantes.</p> <p>544 (78,5%) dos pacientes glaucomatosos com doença pulmonar obstrutiva foram tratados com beta-bloqueantes tópicos, sendo que destes apenas 169 (31,1%) receberam betaxolol e 395 pacientes (72,6%) foram tratados com o beta-bloqueante não seletivo timolol.</p> <p>O maior número de dias de internamento por 100 anos de tratamento anti-glaucomatoso foi com betaxolol (23,1 dias) e timolol (20,7 dias) comparado com uma média de 10,0 dias para os medicamentos tópicos anti-glaucoma não beta-bloqueantes. De modo semelhante, estes fármacos apresentaram maior frequência de idas ao serviço de urgência (7,3 e 6,1 idas em 100 anos de tratamento respetivamente, comparado com média de 5 idas ao SU para os medicamentos não beta-bloqueantes).</p>	Os pacientes tiveram mais probabilidade de ir ao serviço de urgência ou de serem hospitalizados quando faziam beta-bloqueantes tópicos do que os que faziam terapêutica não beta-bloqueante para o glaucoma.

(continua)


MATERIAL SUPLEMENTAR. Principais características e resultados dos estudos incluídos (continuação)

Número e título	Ano	Tipo de estudo	Duração do estudo	Características dos participantes	Dimensão da amostra - N° participantes	Idade média	Intervenções realizadas	Outcomes medidos	Resultados principais	Evidência
Beta-1 selective adrenergic antagonist landiolol and esmolol can be safely used in patients with airway hyper-reactivity ¹⁰	2009	Estudo prospetivo, duplo-cego, randomizado.	Não especificado.	Pacientes internados com fatores de risco coronários e asma com marcação de cirurgia eletiva.	60 (21 mulheres e 39 homens)	59,8 anos	Exposição a beta-bloqueantes cardioseletivos (landiolol e esmolol) no perioperatório durante a entubação traqueal.	Broncoconstrição em resposta à entubação (presença de sibilos na auscultação).	Nenhum paciente em nenhum grupo apresentou sibilos antes da entubação. A entubação traqueal <i>per se</i> aumentou a incidência de sibilância em asmáticos. Mas não houve diferença significativa na incidência de sibilos entre estes grupos, indicando que os beta-bloqueantes esmolol e landiolol não tiveram efeitos adversos na hiperreatividade das vias aéreas durante a indução da anestesia.	Os beta-bloqueantes cardioseletivos podem ser usados com segurança no perioperatório de doentes com hiperreatividade das vias aéreas.
The safety and effects of the beta-blocker, nadolol, in mild asthma: an open-label pilot study ¹¹	2008	Estudo piloto aberto e prospetivo.	11 semanas.	Indivíduos com asma moderada.	10	34 anos	Exposição a dose sucessivamente maior (10, 20 e 40mg) de nadolol (beta-bloqueante não seletivo).	Questionário de controlo de asma (ACQ Score), alteração no FEV1; PEFr; uso de medicação de alívio; pressão arterial e frequência cardíaca; PC20 metacolina.	Em 3 indivíduos, 10mg foi a dose máxima que foi possível administrar, 4 indivíduos conseguiram chegar aos 20mg de dose diária e outros 3 toleraram uma dose de 40mg diária como dose máxima permitida, tendo sido relatados vários fatores que limitaram a continuação da dosagem escalada, entre eles, a PA, a FC, o uso de terapêutica de alívio e diminuições significativas do FEV1. Não ocorreram mudanças significativas com o tratamento crónico com o nadolol tanto no questionário de controlo da asma, no PEFr, no uso da terapêutica de alívio ou na PA.	A administração de doses sucessivamente maiores do beta-bloqueante não seletivo nadolol pode ser bem tolerado na maioria dos indivíduos com asma moderada, podendo ser benéfico quando administrado cronicamente.

(continua)



MATERIAL SUPLEMENTAR. Principais características e resultados dos estudos incluídos (continuação)										
Número e título	Ano	Tipo de estudo	Duração do estudo	Características dos participantes	Dimensão da amostra - Nº participantes	Idade média	Intervenções realizadas	Outcomes medidos	Resultados principais	Evidência
									Ocorreu uma atenuação significativa e dose-dependente na hiperreatividade das vias aéreas em 8 de 10 indivíduos, sendo que tal se verificou em todos os 7 pacientes que toleraram a dose diária de 20 e 40mg. Foi observada uma correlação positiva entre a dose do nadolol e a mudança no PC20 da metacolina.	
Rates of hospitalizations and emergency department visits in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease taking beta-blockers ¹²	2007	Estudo coorte observacional retrospectivo.	8 anos e 5 meses.	2 grupos estudados: um grupo para pacientes asmáticos e pacientes com asma e DPOC simultaneamente; outro grupo com pacientes apenas com DPOC e um grupo controlo.	11.592	62 anos	Terapia com beta-bloqueantes cardioseletivos (atenolol, metoprolol succinato e metoprolol tartrato, acebutolol, betaxolol e bisoprolol) e não-cardioseletivos (propranolol, carvedilol, labetalol, nadolol, pindolol, sotalol e timolol).	Taxas de hospitalizações e idas ao serviço de urgência.	Dos pacientes do estudo, 3.062 estavam a fazer beta-bloqueantes cardioseletivos e 690 não seletivos. 7.840 eram controlos. No grupo de pacientes com asma com ou sem DPOC concomitante, os beta-bloqueantes cardioseletivos foram associados a um risco relativo de 0,89 (IC95%, 0,53-1,50) para hospitalizações e 1,40 (IC95%, 1,20-1,62) para idas ao serviço de urgência comparado com os controlos. Os beta-bloqueantes não-seletivos foram associados a um risco relativo de 2,47 (IC95%, 1,37-4,48) para hospitalizações e 1,21 (IC95%, 0,91-1,62) para idas ao serviço de urgência.	O uso de ambos os beta-bloqueantes cardioseletivos e não seletivos aumentou os internamentos e idas à urgência em pacientes asmáticos e pacientes com asma e DPOC simultaneamente, quando comparado com o grupo controlo.
Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in	2001	Estudo retrospectivo não randomizado.	8 meses.	Pacientes idosos (mais de 65 anos) com DPOC ou asma e EAM (grupos sem separação,	115.015	Não especificado	Uso de beta-bloqueantes (não são especificados quais) depois de um EAM.	Mortalidade num ano e taxas de readmissões em 6 meses.	Dos pacientes estudados, 12,1% tinham asma ou DPOC mas não tinham prescrição de terapia com beta-agonistas; 5,2% tinham DPOC ou asma e tinham terapia com beta-agonistas prescrita, mas não	A terapêutica com beta-bloqueantes depois de um EAM pode ser benéfica em pacientes com asma ou DPOC ligeiras, mas esse benefício não é tão

(continua)



MATERIAL SUPLEMENTAR. Principais características e resultados dos estudos incluídos (continuação)										
Número e título	Ano	Tipo de estudo	Duração do estudo	Características dos participantes	Dimensão da amostra - N° participantes	Idade média	Intervenções realizadas	Outcomes medidos	Resultados principais	Evidência
elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma ¹³				estudados em conjunto) que: -não usavam beta-agonistas; -usavam beta agonistas; -evidência de doença grave.					de corticoides orais nem tinham sido internados com asma ou DPOC no ano anterior; 2,7% tinham DPOC ou asma e faziam corticoides orais ou tinham sido internados por DPOC ou asma no mesmo ano e os restantes 80% não tinham doença documentada nem uso de medicação para DPOC ou asma e não tinham sido internados por DPOC ou asma no ano antes da admissão por EAM. Depois do ajuste para fatores demográficos e clínicos continuou a ser menos provável a prescrição de terapia com beta-bloqueantes nos pacientes com DPOC ou asma comparado com os pacientes sem doença pulmonar. Os beta-bloqueantes foram significativamente associados com um decréscimo da mortalidade num ano entre os pacientes sem DPOC ou asma, pacientes com DPOC ou asma sem prescrição de beta-agonistas e entre os pacientes com DPOC ou asma com prescrição de beta-agonistas. Não se verificaram diferenças significativas na mortalidade num ano associada com os beta-bloqueantes entre os pacientes com DPOC grave ou asma.	aparente nos casos mais graves.

(continua)



MATERIAL SUPLEMENTAR. Principais características e resultados dos estudos incluídos (continuação)										
Número e título	Ano	Tipo de estudo	Duração do estudo	Características dos participantes	Dimensão da amostra - N° participantes	Idade média	Intervenções realizadas	Outcomes medidos	Resultados principais	Evidência
Comparison of the effects of single oral doses of nebivolol and celiprolol on airways in patients with mild asthma ¹⁴	2000	Ensaio cruzado, duplo-cego, randomizado e unicêntrico.	3 dias.	Pacientes com asma moderada.	12	29,8 anos	Exposição aleatória a dose única de: - 5mg nebivolol (cardioseletivo e modulador da produção exógena de NO); - 200mg Celiprolol (cardioseletivo com propriedades agonistas beta2); - Placebo.	Índices espirométricos (FVC, FEV1 e taxa de fluxo expiratório forçado a 50% do FVC). FEV1 máximo usado para comparação de fármacos.	Nos modelos que ajustaram para a severidade clínica e demográfica não houve aumento significativo no risco de readmissão para os pacientes com asma ou DPOC, para pacientes com DPOC ou asma sem prescrição de beta-agonistas, para pacientes com DPOC ou asma com prescrição de beta-agonistas e para pacientes com DPOC grave ou asma. A administração de nebivolol e celiprolol, mas não de placebo, associou-se a um decréscimo no FEV1, no FVC e na taxa de fluxo expiratório forçado a 50% do FVC. A inalação do salbutamol numa dose superior a 800 microgramas melhorou significativamente o FEV1, mas os valores depois da administração do nebivolol e celiprolol foram menores que os valores iniciais. Ambos os beta-bloqueantes causaram mudanças iguais na FC, TA sistólica e diastólica.	Tanto o nebivolol como celiprolol provocaram uma diminuição ligeira no FEV1 e provavelmente não têm impacto clínico verdadeiro em pacientes com asma moderada.
Adverse effects of a single dose of (+)-sotalol in patients with mild stable asthma ¹⁵	1998	Estudo cruzado, dose única, duplo-cego e controlado por placebo.	6 dias.	Pacientes com asma moderada.	16	38,8 anos	Exposição a doses de 300mg de (+)-sotalol oral e 240mg de (±)-sotalol oral (beta-bloqueante não seletivo).	Hiperreatividade das vias aéreas: PD20, FEV1, FC (frequência cardíaca) e testes hematológicos, urinários e bioquímicos.	Comparando com o placebo, o (+)-sotalol induziu um aumento significativo na hiperreatividade das vias aéreas e um significativo decréscimo no FEV1, mas não houve nenhuma mudança significativa na frequência cardíaca. Depois da administração do (±)-sotalol não houve nenhum	O (+)-sotalol pode não ser seguro em pacientes asmáticos.

(continua)



MATERIAL SUPLEMENTAR. Principais características e resultados dos estudos incluídos (continuação)										
Número e título	Ano	Tipo de estudo	Duração do estudo	Características dos participantes	Dimensão da amostra - N° participantes	Idade média	Intervenções realizadas	Outcomes medidos	Resultados principais	Evidência
									efeito significativo na hiperreatividade das vias aéreas, mas ocorreram descidas significativas no FEV1 e FC. Num indivíduo do estudo ambos (+)-sotalol e (±)-sotalol provocaram um decréscimo de 49% no FEV1 e noutra estes decréscimos foram de 20% e 18%, respetivamente.	
Assessment of bronchial effects following topical administration of butylamino-phenoxy-propanolacetate, an oculoselective -adrenoceptor beta blocker in asthmatic subjects ¹⁶	1992	Estudo cruzado randomizado e duplo cego em 3 períodos.	3 dias.	Asmáticos com doença de gravidade ligeira e pressão intraocular normal.	12	43 anos	Altas concentrações de BPPA (butilamino-fenoxy-propanol-acetato, um beta-bloqueante tópico oculoseletivo usado para reduzir a pressão intraocular), timolol (não seletivo) e placebo administradas bilateralmente até à broncoconstrição (queda de FEV1 de 23,33%).	Alteração do FEV1 e sGaw e curvas dose-resposta do timolol, BPPA e placebo.	O timolol causou diminuições dose-dependentes no FEV1 e sGaw, bem como sintomas clínicos e respiratórios adversos em todos os indivíduos. Nem o placebo nem o BPPA causaram uma alteração significativa no sGaw. Ocorreu uma diminuição no FEV1 não acompanhada por simultânea descida do sGaw em 4 indivíduos depois da administração de BPPA e em 5 depois do placebo. Como nenhum destes indivíduos mostrou sintomas clínicos adversos respiratórios estas diminuições no FEV1 não foram interpretadas como resultantes de broncoconstrição.	BPPA oftálmica não causa broncoconstrição nos asmáticos. Relativamente ao seu modo de ação, o BPPA tem uma maior margem de segurança comparativamente ao timolol e mesmo betaxolol.
Effects of celiprolol, a cardioselective betablocker, on respiratory function in	1992	Estudo cruzado duplo cego randomizado.	Não especificado.	Pacientes com asma estável moderada.	10 (4 homens e 6 mulheres)	31±7,6 anos	- Dose única de celiprolol 400mg (cardioseletivo e atividade agonista beta 2); Versus;	Efeitos respiratórios: capacidade residual funcional, resistência das vias aéreas (Raw),	Efeitos do celiprolol – Foi observado um efeito broncodilatador 180 minutos depois da administração de celiprolol. O sRaw diminuiu em 30% e, ao mesmo tempo, o FEV1	O celiprolol não provocou broncoconstrição, ocorrendo precisamente o oposto, ou seja, induziu broncodilatação.

(continua)



MATERIAL SUPLEMENTAR. Principais características e resultados dos estudos incluídos (continuação)										
Número e título	Ano	Tipo de estudo	Duração do estudo	Características dos participantes	Dimensão da amostra - Nº participantes	Idade média	Intervenções realizadas	Outcomes medidos	Resultados principais	Evidência
asthmatic patients ¹⁷							- 20mg bisoprolol (cardioseletivo); - 400mg celiprolol + 40mg propranolol (não seletivo); <i>versus</i> - Placebo + 40mg propranolol.	taxa fluxo expiratório máximo, FEV1 e FVC.	aumentou em 12% em relação ao seu valor inicial. Efeitos do bisoprolol – Não se verificou uma mudança significativa no sRaw ou taxa de fluxo expiratório forçado depois da administração de bisoprolol. Efeitos do propranolol – O sRaw não se alterou significativamente entre a administração do propranolol e passados 180 minutos da toma do fármaco. No entanto, neste mesmo intervalo de tempo o FEV1 diminuiu em 9%. Efeitos combinados do celiprolol e propranolol – A administração da combinação de celiprolol e propranolol não se associou a mudança no sRaw ou FEV1 entre o momento da toma e passados 180 minutos.	A prescrição de celiprolol pode ser feita com grande segurança em asmáticos com asma estável moderada.
Effects of dilevalol, a beta-adrenoreceptor antagonist with intrinsic sympathetic activity in asthmatic patient ¹⁸	1989	Comparação cruzada, duplo-cega, randomizada.	Não especificado.	Pacientes com asma não-atópica estável intrínseca, sem sinais de exacerbação.	8	58,5 anos	Exposição a 100mg de atenolol (cardioseletivo), 200 e 400mg de dilevalol (não seletivo) e placebo antes e depois de infusão de terbutalina.	FVC, FEV1, FC, tremor muscular esquelético.	Tanto o atenolol como o dilevalol levaram ao decréscimo significativo de ambos, FEV1 e FVC. Este decréscimo foi mais pronunciado depois do atenolol. Ambos os agentes diminuíram a PA sistólica e diastólica bem como a FC de um modo semelhante. A infusão da terbutalina levou a um aumento do FEV1 e FVC, bem como taquicardia reflexa e tremor muscular.	O dilevalol não é um bom agente para usar em doentes com HTA com acentuada doença obstrutiva das vias aéreas.

(continua)



MATERIAL SUPLEMENTAR. Principais características e resultados dos estudos incluídos (continuação)										
Número e título	Ano	Tipo de estudo	Duração do estudo	Características dos participantes	Dimensão da amostra - N° participantes	Idade média	Intervenções realizadas	Outcomes medidos	Resultados principais	Evidência
Comparison of respiratory effects of two cardioselective beta-blockers, celiprolol and atenolol, in asthmatics with mild to moderate hypertension ¹⁹	1989	Período inicial uni cego seguido de período duplo-cego randomizado.	12 semanas.	Pacientes asmáticos com hipertensão essencial ligeira a moderada.	12	47,6 anos	Exposição a dose única de 400mg de celiprolol (cardioseletivo com propriedades broncodilatadoras) ou 100mg de atenolol (cardioseletivo) e tratamento em 4 semanas com doses variáveis.	Medições de FVC; FEV1; Pico de Fluxo Expiratório (PEF); uso de inalador e scores de sintomas.	Depois de um período livre de agonista beta2 de 10 horas, a administração de 100mg de atenolol foi associado a broncoconstrição, enquanto 400mg de celiprolol não. A resposta à terapia com agonista beta 2 foi mantida com ambos os agentes. O controlo diário da asma com os beta-bloqueantes dados em 4 semanas, interpretado através dos registos de Pico de Fluxo Expiratório (PEF) do paciente, uso de inalador e scores de sintomas, não revelou diferenças tanto com os fármacos usados quanto com o placebo.	Dose única de celiprolol não se segue de broncoconstrição em asmáticos não tratados e é um agente com maior margem de segurança que o atenolol.
The effects of dilevalol, metoprolol, and placebo on ventilatory function in asthmatics ²⁰	1988	Comparação cruzada, duplo-cega controlada por placebo e de 3 vias.	Não especificado.	Pacientes com asma brônquica.	16	39 anos	Exposição a 400mg de dilevalol (não seletivo com atividade agonista beta 2), 200mg metoprolol (cardioseletivo), placebo e interação com 160 e 480 microgramas de isoproterenol.	FEV1, FVC e MMEF.	Quando considerados os valores mais baixos registados durante as 2h de avaliação após a administração de fármaco não houve diferença significativa da percentagem de mudança do FEV1 em relação aos valores iniciais, depois do placebo e depois do dilevalol, com a diferença entre estes tratamentos não sendo estatisticamente significativa. Contudo, depois da toma de metoprolol, o FEV1 desceu 18,3%, um decréscimo significativamente diferente dos valores iniciais e dos efeitos do placebo, apesar de não ser diferente comparativamente ao dilevalol.	Beta-bloqueio pode ser feito em pacientes asmáticos estáveis e o dilevalol é opção mais segura que o metoprolol.

(continua)



MATERIAL SUPLEMENTAR. Principais características e resultados dos estudos incluídos (continuação)										
Número e título	Ano	Tipo de estudo	Duração do estudo	Características dos participantes	Dimensão da amostra - N° participantes	Idade média	Intervenções realizadas	Outcomes medidos	Resultados principais	Evidência
									Depois da toma de metoprolol 44% dos pacientes mostraram um decréscimo do FEV1 \geq 20% quando comparado com apenas 19% de pacientes após dilevalol e 6% após administração do placebo. Os efeitos dos 3 tratamentos no FVC e MMEF foram qualitativamente similares aos observados no FEV1. Tanto o dilevalol como o metoprolol inibiram similar e significativamente a resposta do isoproterenol quando comparado com placebo. Contudo, apesar de parcialmente inibido, o efeito do isoproterenol persistiu mais depois da toma de dilevalol do que após o metoprolol.	
Comparison of the airway response to eye drops of timolol and its isomer L-714,465 in asthmatic subjects ²¹	1987	Estudo randomizado duplo-cego	Não especificado.	Indivíduos com asma ligeira que tinham broncoconstrição com gotas oculares de timolol.	10	37 anos	Exposição a gotas oculares de L-414,465 (R-enantiómero do timolol – não seletivo) e timolol (não seletivo).	Resposta das vias aéreas: - mudança no FEV1; - condutância específica das vias aéreas (sGaw).	O L-714,465 e o timolol causaram diminuições dependentes da dose no sGaw e FEV1 com o L714,465 sendo aproximadamente quatro vezes menos potente em causar broncoconstrição que o timolol. Concluiu-se que o L-714,465 não tem uma maior margem de segurança que o timolol.	O L-414,465 não tem uma maior margem de segurança em relação ao timolol e não oferece vantagem no uso clínico.
Assessment of the relative safety of the betablockers ICI 141,292 and atenolol in	1986	1ª Fase: estudo piloto; 2ª Fase: comparação	1ª Fase: 1 dia; 2ª Fase: 1 dia.	Indivíduos com asma brônquica estável.	12	Não especificado (20-69 anos)	1ª Fase: exposição a doses sucessivamente maiores de IC141,292 (25, 50, 100 e 200mg) – beta	Medições de FC; TA; TLC; VC; RV/TLC; FEV1; PEF; MEF50; V25; WOV; VTG/TLC; TLco.	Fase I do estudo – Duas horas depois da administração da dose mais alta (200mg) de ICI 141,292 ocorreu redução de menos de 10% no FEV1 e PEF. Fase II do estudo – Ocorreu uma	Tanto o IC141,292 como o atenolol não devem ser prescritos na asma brônquica ou prescritos com alguma precaução.

(continua)



MATERIAL SUPLEMENTAR. Principais características e resultados dos estudos incluídos (continuação)										
Número e título	Ano	Tipo de estudo	Duração do estudo	Características dos participantes	Dimensão da amostra - Nº participantes	Idade média	Intervenções realizadas	Outcomes medidos	Resultados principais	Evidência
patients with bronchial asthma ²²		cruzada, randomizada e duplo-cega.					bloqueante cardioseletivo com atividade agonista parcial beta 1. 2ª Fase: exposição a doses únicas de 200mg IC141,292 e 100 mg de atenolol (cardioseletivo).		redução moderada a grave no FEV1, PEF e MEF50, indicando a presença de doença pulmonar obstrutiva. Não houve diferença significativa entre os valores iniciais das variáveis de função pulmonar nos dois dias de examinação. Apesar da CV (capacidade vital) e V25 (taxa de fluxo expiratório máximo do volume residual + 25% do FVC) terem sido significativamente reduzidos depois do atenolol mas não pelo ICI 141,292, a diferença entre o efeito dos dois fármacos nestas variáveis não foi significativa.	
Comparative study of the respiratory effects of two beta1 selective blocking agents atenolol and bevantolol in asthmatic patients ²³	1986	Comparação cruzada, duplo-cega de doses únicas.	Não especificado.	Indivíduos com asma estável sem outras doenças concomitantes.	7	40,8±4,8 anos	Exposição a doses únicas de placebo, 400mg de bevantolol (cardioseletivo) e 100mg de atenolol (cardioseletivo).	Medições de FEV1, FVC e PEFR e FC.	Nenhum dos beta-bloqueantes teve efeito significativo no FVC quando comparado com placebo. Por outro lado, o FEV1 foi significativamente menor 2 e 3h depois do atenolol ou bevantolol, mas não houve diferença significativa entre os efeitos dos dois fármacos no FEV1. A taxa do pico de fluxo expiratório foi reduzida pelo bevantolol, mas não pelo atenolol. A inalação de fenoterol no final de cada sessão teste aumentou sempre a função pulmonar, mas numa menor extensão depois do bevantolol que depois do placebo ou atenolol.	Em geral, os beta-bloqueantes não estão isentos de atividade broncoconstritora nos pacientes asmáticos. Assim, quando há necessidade de administrar um beta-bloqueante, o atenolol e o bevantolol são fármacos preferíveis na asma, mas devem ser feitos testes prévios dos seus efeitos ventilatórios no doente.

(continua)



MATERIAL SUPLEMENTAR. Principais características e resultados dos estudos incluídos (continuação)										
Número e título	Ano	Tipo de estudo	Duração do estudo	Características dos participantes	Dimensão da amostra - Nº participantes	Idade média	Intervenções realizadas	Outcomes medidos	Resultados principais	Evidência
									Uma menor FC foi registada 2, 3 e 4h depois do atenolol. O bevantolol pode ser ligeiramente menos seletivo que o atenolol.	
A comparative study on the ventilatory and haemodynamic effects of xamoterol and atenolol in asthmatic patients ²⁴	1986	1 dia de estudo uni cego (placebo) seguido de 2 dias de período duplo-cego randomizado.	3 dias.	Indivíduos com asma brônquica com reversibilidade do seu FEV1 de pelo menos 15%.	11	36,6 anos	Exposição a doses únicas orais de placebo; atenolol 50mg (cardioseletivo) e xamoterol 200mg (cardioseletivo).	Função pulmonar (FVC, FEV1 e PEFr); FC e PA.	O xamoterol causou um aumento significativo na FC e PA sistólica, mudanças estas que são consistentes com atividade agonista adrenoreceptor beta1 parcial deste fármaco. O atenolol induziu um significativo decréscimo no FEV1 e no FVC. Depois do xamoterol houve uma mudança não significativa no FEV1 e FVC. Não houve diferença significativa entre os efeitos do atenolol e xamoterol no FEV1 e FVC. A broncoconstrição induzida pelo atenolol 50mg e xamoterol 200mg foi completamente revertida pela inalação de terbutalina (agonista adrenoreceptor beta 2), para uma dose cumulativa de 4,0mg.	O atenolol 50mg induziu uma clara broncoconstrição (diminuiu o FVC e FEV1). O xamoterol causou broncoconstrição (diminuição do FEV1) em 3 doentes, mas outros pacientes com alta reversibilidade do FEV1 não mostraram uma diminuição da função pulmonar depois da administração deste fármaco.
Effects of high doses of celiprolol in asthmatic patients ²⁵	1986	Estudo cruzado, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo.	Não especificado.	Pacientes com asma de gravidade ligeira.	16	Não especificado (19-55 anos de idade)	Exposição a doses únicas de placebo; 400 e 600mg de celiprolol (cardioseletivo e atividade agonista beta2) e 100mg de atenolol (cardioseletivo).	Função pulmonar (FEV1 e MMEF).	Mudanças no FEV1 e MMEF depois de ambas as doses de celiprolol foram indistinguíveis dos efeitos do placebo, enquanto o atenolol causou uma redução significativa em ambas as medidas da função pulmonar. As várias doses de salbutamol, um fármaco simpaticomimético seletivo beta2, administrado em intervalos de 15	Ao contrário de 100mg de atenolol, a dose mais alta de celiprolol não causou broncoconstrição. Assim, o celiprolol, mesmo o 600mg, pode ter vantagem relativamente ao seu uso em doentes asmáticos com HTA e angina.

(continua)



MATERIAL SUPLEMENTAR. Principais características e resultados dos estudos incluídos (continuação)										
Número e título	Ano	Tipo de estudo	Duração do estudo	Características dos participantes	Dimensão da amostra - Nº participantes	Idade média	Intervenções realizadas	Outcomes medidos	Resultados principais	Evidência
Comparison of the effects of labetalol and hydrochlorothiazide on the ventilatory function of hypertensive patients with asthma and propranolol sensitivity ²⁶	1985	Estudo multicêntrico.	2-4 semanas de placebo e 4 semanas de tratamento.	Pacientes asmáticos com HTA essencial moderada a média que tinham aumento significativo na obstrução das vias aéreas depois de dose única de propranolol oral.	21 (grupo labetalol) e 20 (grupo hidroclorotiazida).	54 (grupo labetalol) e 59 (grupo hidroclorotiazida)	Exposição a dose oral de placebo e doses orais únicas de labetalol (não seletivo) e hidroclorotiazida; exposição a doses sucessivamente crescentes (200-1200mg/dia) durante 4 semanas.	Alterações no FEV1.	Dos 41 pacientes que entraram na fase de tratamento do estudo, 21 receberam tratamento com labetalol e 20 com hidroclorotiazida. Ocorreu uma descida significativa no FEV1 depois da administração de propranolol em ambos os grupos (labetalol e hidroclorotiazida). Os efeitos a curto prazo da terapia com labetalol e hidroclorotiazida foram avaliados pela comparação dos níveis de FEV1 2 h antes e depois da administração da dose máxima de anti-hipertensor na última visita. Duas horas depois da administração da mais alta dose de labetalol, o FEV1 médio foi 1,554ml com um decréscimo de 1,5%, sendo que no grupo	Caso haja necessidade de usar um beta-bloqueante devido a falha em obter uma resposta satisfatória com agentes alternativos ou por intolerância do paciente, o labetalol pode ser recomendado sobre outros agentes beta-bloqueantes disponíveis atualmente, devido à sua eficácia e relativa segurança. Como há tendência para o FEV1 descer com doses sucessivamente maiores de labetalol, os pacientes com asma devem ser observados de perto com espirometrias e medições

(continua)



MATERIAL SUPLEMENTAR. Principais características e resultados dos estudos incluídos (continuação)										
Número e título	Ano	Tipo de estudo	Duração do estudo	Características dos participantes	Dimensão da amostra - Nº participantes	Idade média	Intervenções realizadas	Outcomes medidos	Resultados principais	Evidência
									hidroclorotiazida o FEV1 médio decresceu apenas 1ml (0,05%). Quanto aos efeitos a longo prazo dos 2 fármacos verificou-se uma descida gradual no FEV1 de base no grupo labetalol. Ocorreu um aumento no FEV1 de base nos pacientes recebendo hidroclorotiazida. Apesar de ter havido um declínio do FEV1 médio inicial com doses aumentadas no grupo labetalol, a mudança não foi significativa no grupo.	do <i>peak flow</i> nas primeiras semanas, enquanto a dose é ajustada ao controlo da TA.
Ventilatory effects of atenolol and bevantolol in asthma ²⁷	1985	Comparaçãocruzada duplo-cega controlada por placebo.	4 dias	Pacientes com asma brônquica	6	27,6±3,5 anos	Exposição a doses únicas de 400mg de bevantolol (cardioseletivo) e 100mg de atenolol (cardioseletivo).	FEV1, PEFr, MEF50 e MEF25.	Ambos os beta-bloqueantes induziram descidas significativas na taquicardia induzida pelo exercício em comparação com placebo. O bevantolol 400mg induziu uma redução do FEV1 de 1,07±0,26 L e no PEFr de 2,35±0,69 L/seg, enquanto o atenolol e placebo não reduziram estes parâmetros. O MEF50 e MEF25 desceram significativamente depois de ambos os beta-bloqueantes, mas a diminuição depois do bevantolol foi significativamente maior que depois do atenolol. O bevantolol diminuiu significativamente o PEFr depois do exercício, enquanto o FEV1 permaneceu igual. Não ocorreram diminuições significativas no	O atenolol e o bevantolol têm diferentes efeitos nas vias aéreas em asmáticos e o efeito da broncoconstrição no exercício pode ser aumentado pelo beta-bloqueio. Para além disto, a dose de 100mg de atenolol aparentou ser mais beta 1 adrenoreceptor seletiva que 400mg de bevantolol.

(continua)



MATERIAL SUPLEMENTAR. Principais características e resultados dos estudos incluídos (continuação)										
Número e título	Ano	Tipo de estudo	Duração do estudo	Características dos participantes	Dimensão da amostra - N° participantes	Idade média	Intervenções realizadas	Outcomes medidos	Resultados principais	Evidência
Influence of cardioselectivity and respiratory disease on pulmonary responsiveness to betablockade ²⁸	1984	Estudo cruzado randomizado uni-cego.	Não especificado.	Pacientes com asma, bronquite e enfisema (Grupo I com doença fixa das vias aéreas e <20% de melhoria no FEV1 depois de salbutamol 5mg e grupo II com obstrução reversível com > 20% de melhoria).	16	Não especificado. (idades entre 21-74 anos)	Exposição a doses sucessivamente maiores de propranolol (não seletivo) e de metoprolol (cardioseletivo).	FVC e FEV1; presença de sibilância.	MEF50 e MEF25 depois do exercício durante o placebo, bevantolol e atenolol. A inalação de terbutalina até uma dose de 2mg melhorou significativamente todos os índices de função pulmonar medidos, mas com o bevantolol os valores após 2mg de terbutalina inalada foram menores que os valores iniciais.	Os pacientes com obstrução fixa funcional e anatômica das vias aéreas parecem tolerar o bloqueio beta-adrenérgico, dado que a diminuição dos índices de função pulmonar não foram muito exuberantes. Alguns indivíduos com obstrução variável das vias aéreas podem também tolerar o bloqueio beta-adrenérgico, mas a resposta não é previsível e a variabilidade da resposta é potencialmente perigosa.

(continua)



MATERIAL SUPLEMENTAR. Principais características e resultados dos estudos incluídos (continuação)										
Número e título	Ano	Tipo de estudo	Duração do estudo	Características dos participantes	Dimensão da amostra - N° participantes	Idade média	Intervenções realizadas	Outcomes medidos	Resultados principais	Evidência
Ventilatory effects of beta 1-receptor-selective blockade with bisoprolol and metoprolol in asthmatic patients ²⁹	1984	Estudo duplo-cego controlado por placebo.	4 dias	Pacientes com asma brônquica, definida como obstrução das vias aéreas paroxismal, reversível e generalizada.	8	39 anos	Exposição a bisoprolol 10 e 20mg (cardioseletivo), metoprolol 100mg (cardioseletivo) e placebo.	FEV1, VC, PEFR e FC.	Ambos os beta-bloqueantes em todas as doses dadas causaram um decréscimo significativo no PEFR. A capacidade vital (CV) e FEV1 foram significativamente diminuídos apenas depois de 10mg de bisoprolol. A inalação de terbutalina causou as mesmas melhorias significativas no FEV1 e PEFR durante o placebo, como durante o bisoprolol 10mg, bisoprolol 20mg e metoprolol 100mg. Os dois beta-bloqueantes causaram mudanças iguais na FC em repouso: a PA sistólica e diastólica diminuiu significativamente depois do bisoprolol 20mg e metoprolol 100mg, mas não depois do bisoprolol 10mg.	Ambos os beta-bloqueantes causaram um aumento da broncoconstrição constatado pela diminuição do PEFR. A melhoria na função pulmonar depois da inalação de terbutalina foi similar para o bisoprolol, metoprolol e placebo.
Beta-blockers in bronchial asthma: effect of propranolol and pindolol on large and small airways ³⁰	1983	Estudo duplo-cego randomizado.	3 dias	Pacientes adultos asmáticos com média de duração da asma de 7 anos.	11	31±8 anos	Exposição a placebo, 40mg de propranolol (não seletivo e praticamente sem atividade simpaticomimética intrínseca) ou 2,5mg de pindolol (não seletivo com grande atividade simpaticomimética intrínseca)	FVC, PEFR, Raw, sGaw, Vmax50, ΔVmax50 viso-v, ciso-v, RV, TLC.	Depois da administração de propranolol ocorreu broncoconstrição nas grandes e pequenas vias aéreas (este fármaco reduziu o sGaw e o PEFR significativamente). Por outro lado, o pindolol não produziu efeito significativo no sGaw ou PEFR, mas os testes da função das pequenas vias aéreas mostraram uma broncoconstrição significativa. A ação broncodilatadora da terbutalina nas grandes vias aéreas foi diminuída depois do uso de ambos os fármacos.	O pindolol tem um efeito broncoconstritor nas pequenas vias aéreas similar ao do propranolol e, por isso, não é seguro em asmáticos. A ação broncodilatadora da terbutalina nas vias aéreas de grande calibre é diminuída depois do pindolol e do propranolol.

(continua)



MATERIAL SUPLEMENTAR. Principais características e resultados dos estudos incluídos (continuação)										
Número e título	Ano	Tipo de estudo	Duração do estudo	Características dos participantes	Dimensão da amostra - N° participantes	Idade média	Intervenções realizadas	Outcomes medidos	Resultados principais	Evidência
Comparison of the effects of single doses of atenolol and labetalol on airways obstruction in patients with hypertension and asthma ³¹	1983	Estudo controlado por e duplo-cego.	3 manhãs.	Pacientes asmáticos com ou sem bronquite crónica subjacente e enfisema e com HTA.	11	49,2 anos	Exposição a placebo, 100mg de atenolol (cardioseletivo) e 300mg de labetalol (bloqueador beta e alfa adrenoreceptor não seletivo).	PA, pulso e FEV1.	Ocorreu uma variabilidade considerável no grau de obstrução das vias aéreas e pressão arterial entre os dias de estudo. Todos os 3 tratamentos causaram um aumento na obstrução das vias aéreas às 2h com melhoria depois da inalação de salbutamol. A percentagem mediana de mudanças no FEV1, desde os valores de base, mostrou resultados mais favoráveis para o atenolol que o labetalol. O labetalol produziu mais obstrução das vias aéreas comparado com o atenolol e placebo em pacientes recebendo terapia com corticoesteroides.	Apesar dos beta-bloqueantes não serem a primeira linha para tratar HTA em pacientes com obstrução das vias aéreas, o labetalol e o atenolol têm menor risco de causar uma exacerbação da asma.
Asthma and beta-blockers ³²	1982	Estudo cruzado uni-cego randomizado.	3 semanas	Pacientes hipertensos com asma.	14	55,7 anos	Exposição a placebo e a doses únicas e contínuas (3 semanas de tratamento) de atenolol 100mg (cardioseletivo) e metoprolol 100mg (cardioseletivo).	FC, FEV1, FVC, PFR, n° de exacerbações de asma, dias sem exacerbações de asma, n° de inalações de broncodilatador, grau de sibilância e dias com dispneia.	Os dois beta-bloqueantes causaram uma significativa diminuição da frequência cardíaca 2h depois da sua administração. O atenolol levou a uma redução no FEV1 e FVC e a uma descida não significativa no PFR. O metoprolol causou uma descida significativa no FEV1, FVC e PFR. O salbutamol levou a um aumento destes parâmetros para ambos os fármacos. O metoprolol comportou-se de uma maneira quase idêntica do que o atenolol em relação ao placebo. A média de PFRs ao longo das 3 semanas	Não ocorreram diferenças significativas entre os dois agentes quanto às doses únicas administradas. Relativamente às doses crónicas, o atenolol causou menos problemas que o metoprolol no que diz respeito ao número de exacerbações de asma, número de dias livres de exacerbações e a severidade da sibilância. Um doente hipertenso, com angina ou patologia disrítmica com doença

(continua)



MATERIAL SUPLEMENTAR. Principais características e resultados dos estudos incluídos (continuação)										
Número e título	Ano	Tipo de estudo	Duração do estudo	Características dos participantes	Dimensão da amostra - N° participantes	Idade média	Intervenções realizadas	Outcomes medidos	Resultados principais	Evidência
									de tratamento foi menor com o metoprolol quando comparado com placebo ou com o atenolol. Ocorreram mais 54 exacerbações de asma com a administração de metoprolol do que com o atenolol e a sua diferença foi significativamente estatística. O número de dias livres sem nenhuma exacerbação da asma foi semelhante no placebo e atenolol e em menor número com o metoprolol. A sibilância (moderada, grave ou muito grave) ocorreu em 74% dos pacientes com o metoprolol e 50% com o atenolol.	das vias aéreas obstrutiva coexistente deverá usar outros agentes que não os beta-bloqueantes.
Assessment of beta-adrenoreceptor antagonists in asthmatic patients ³³	1982	Estudo cruzado duplo-cego.	12 dias.	Pacientes com asma ligeira a moderada	12	27,6 anos	Exposição ao pindolol 5 e 20mg (não seletivo e com atividade agonista parcial); atenolol 50 e 200mg (cardioseletivo) e propranolol 40 e 160mg (não seletivo).	FEV1, MMEF, teste de histamina inalada, FC, tremor.	O pindolol foi o que causou menos alterações na espirometria de repouso. Este fármaco provocou um tremor significativo, inibiu a resposta das vias aéreas ao fenoterol e foi protetor em relação à histamina inalada. O atenolol 50mg foi o único fármaco a permitir uma resposta das vias aéreas ao fenoterol semelhante ao placebo. O atenolol aumentou a reatividade aérea à histamina inalada. O propranolol 160mg causou a maior redução nos parâmetros da espirometria e originou uma redução máxima na frequência cardíaca durante exercício físico.	Neste estudo constatou-se que o propranolol 160mg pode ter mais efeitos respiratórios adversos que o atenolol 200mg e pindolol 20mg. Se um beta-bloqueante tiver que ser usado num asmático, um antagonista beta 1 seletivo com grau de atividade agonista parcial parece ser o ideal.

(continua)



MATERIAL SUPLEMENTAR. Principais características e resultados dos estudos incluídos (continuação)										
Número e título	Ano	Tipo de estudo	Duração do estudo	Características dos participantes	Dimensão da amostra - N° participantes	Idade média	Intervenções realizadas	Outcomes medidos	Resultados principais	Evidência
Influence of intrinsic sympathomimetic activity (ISA) during beta-adrenoceptor blockade in asthmatics ³⁴	1982	Estudo randomizado.	Não especificado.	Pacientes com asma brônquica extrínseca.	10	38,5±8,3 anos	Exposição a placebo, propranolol 40mg (não seletivo), pindolol 5mg (não seletivo) ou metoprolol 50mg (cardioseletivo).	FEV1 e PC20.	O propranolol causou uma maior reatividade à histamina inalada. Depois da administração do pindolol e do metoprolol, as concentrações de histamina foram ligeiramente, mas não significativamente, menores que depois do placebo. Depois da administração do propranolol apenas foram necessários 3,16mg/ml de histamina para reduzir o FEV1 para 20%.	O pindolol e o metoprolol não potenciam os efeitos broncoconstritores da histamina. O propranolol aumenta a reatividade à histamina inalada.
Beta-adrenergic blockade with pindolol (LB-46) in mild to moderate asthma ³⁵	1981	Estudo cruzado duplo-cego.	Não especificado.	Pacientes asmáticos de gravidade ligeira a moderada.	24	27,9±10 anos	Exposição a placebo e 0,4mg IV de pindolol (não seletivo).	FVC, FEV1, FEF25-75, Vmax50%, PEFR, sGaw.	Não houve diferença significativa na função pulmonar relativamente aos ensaios do placebo e do pindolol tanto na pós-infusão ou pós-exercício, apesar de descidas significativas terem sido encontradas depois do exercício em ambos os grupos.	No grupo de pacientes estudados não ocorreu nenhum efeito adverso do pindolol mesmo durante o broncospasma induzido pelo exercício físico.