

Aarão B. Benchimol *
Antônio S. Sbissa **
Cláudio B. Benchimol *
Edson A. Saad ***
Ely Toscano Barbosa ****
Francisco M. Albanesi F.º *
Fulvio Pillegi *****
Gastão Pereira da Cunha ****
Mário F. C. Maranhão *****
Michel Batlouni *****
Paulo Schlesinger *
Renato Duprat *****
Rubens Maciel *****

LABETALOL NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL. ESTUDO MULTICÊNTRICO BRASILEIRO.

Cem pacientes, entre 29 e 69 anos de idade, com hipertensão arterial essencial (pressão diastólica ≥ 100 mmHg) não complicada, foram incluídos nesta avaliação cega da eficácia do labetalol no controle da pressão arterial. Cada um dos dez Serviços de Cardiologia que cooperaram no trabalho forneceu 10 pacientes para a investigação, de acordo com os critérios predeterminados para a inclusão no estudo. A investigação foi planejada como avaliação cega, tipo dose-resposta, do efeito anti-hipertensivo do labetalol, como droga de primeira linha, e da nifedipina, associada com o acréscimo eventual de segunda linha. O objetivo principal era a redução da pressão arterial diastólica a níveis não superiores a 100 mmHg

Do ponto de vista pragmático (intenção de tratamento), dos 100 pacientes considerados aptos para o tratamento, 76% tiveram os níveis de pressão arterial controlados com o labetalol como medicamento isolado, na dose diária de 200 a 800 mg. Com o acréscimo da nifedipina, na dose de 40 a 80 mg diários, conseguiu-se a redução tensional em mais 11% dos casos. Nos 90 pacientes que seguiram rigorosamente o esquema terapêutico, obteve-se o controle tensional em 84% pelo labetalol administrado isoladamente e em 97% com o acréscimo subsequente de nifedipina.

Em termos de redução das cifras tensionais esses resultados foram comparáveis, ou mesmo superiores aos observados com outras combinações de drogas betabloqueadoras e vasodilatadoras.

Alguns efeitos secundários motivaram a suspensão do tratamento em 6 dos 100 pacientes, (incidência essa bem menor do que a observada em outros estudos similares, com medicação betabloqueadora exclusiva).

A hipertensão arterial representa uma das importantes causas de morbidade e morbilidade cardiovascular ¹, constituindo um fator de risco independente de todos os demais ². Além disso, é uma das variáveis biológica, entre esses fatores, passível de controle terapêutico. Trata-se de doença de massa e, portanto, de importante problema comunitário, cuja detecção precoce e controle adequado são indispensáveis para obter-se redução apreciável da prevalência das doenças cardiovasculares.

Sabe-se hoje que a redução permanente das tensionais nos pacientes hipertensos é indispensável para prevenir suas graves conseqüências e para isso se torna necessário não somente o controle da pressão em repouso mas também

o dos surtos hipertensivos que ocorrem no decorrer do dia. O controle adequado da pressão arterial é freqüentemente dificultado pelas acentuadas variações verificadas durante a atividade quotidiana ³.

Muitas combinações de fatores fisiológicos contribuem para essas amplas flutuações, porém os principais estímulos são representados pelo exercício dinâmico, pelo estresse psíquico, pelo exercício isométrico e pelo frio ⁴. O componente autonômico predominante da resposta pressora resultante dos dois primeiros é a estimulação dos beta-receptores cardíacos ⁵. Em contraposição, a estimulação dos alfa-receptores nas arteríolas periféricas constitui o principal mecanismo autonômico responsável pelas

* Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

** Universidade Federal de Santa Catarina.

*** Universidade Federal do Rio de Janeiro.

**** Hospital das Forças Armadas de Brasília.

***** Universidade de São Paulo.

***** Universidade Federal do Paraná.

***** Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - S. Paulo.

***** Unicór, S. Paulo.

***** Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

respostas pressoras ao exercício isométrico e ao frio ⁶. Assim sendo, a melhor maneira de controlar a pressão arterial durante o dia é a administração de uma droga que tenha não só uma atividade vasodilatadora sistêmica, mas que também seja capaz de neutralizar os efeitos da estimulação simpática dos beta-receptores ao nível do coração e dos alfa-receptores nas arteríolas periféricas.

O labetalol * é a única droga atualmente disponível, cujas propriedades farmacológicas permitem alcançar esse triplo objetivo ⁷.

O controle adequado da hipertensão arterial a longo prazo depende em grande parte do não abandono do tratamento. A maior causa do fracasso da terapêutica anti-hipertensiva é a interrupção da medicação motivada pelos efeitos colaterais do tratamento. Isso pode ser, até certo ponto, contornado pela combinação de doses relativamente pequenas dos medicamentos utilizados e que tenham diferentes espectros de reações colaterais. As drogas que bloqueiam os canais lentos de cálcio na musculatura lisa vascular, como por exemplo a nifedipina, reduzem a pressão arterial em repouso ^{8,9}, mas não atenuam substancialmente as respostas pressoras ao exercício, ao estresse mental ou ao frio ¹⁰.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 100 pacientes, dos quais 59 eram do sexo feminino, 41 do sexo masculino, entre 29 e 69 anos de idade, pesando 57 a 96 kg, portadores de hipertensão essencial não complicada. Foram excluídos pacientes com mais de 70 anos de idade, bem como aqueles com história de cardiopatia ou com qualquer limitação de atividade física. Outros critérios de exclusão foram a presença de sinais radiológicos de insuficiência ventricular esquerda, evidências eletrocardiográficas de cardiopatia isquêmica aguda, evidência bioquímica de insuficiência renal ou outras doenças sistêmicas graves. Setenta e sete pacientes eram não-fumantes e, dos restantes, 12 fumavam 10 a 20 cigarros diariamente e 5 fumavam mais de 20 cigarros por dia. Todos concordaram em participar do estudo voluntariamente (tab. I a IV).

TABELA I - Faixa etária, dos pacientes estudados

Idade (anos)	<35	36-45	46-55	56-65	>66
Pacientes	9	28	33	27	3

TABELA I - Duração da hipertensão nos pacientes estudados.

Idade (anos)	<1	1-5	5-10	10-15	>15
Pacientes	22	40	26	7	3

TABELA III - Pressão arterial diastólica pré-tratamento (média de três aferições de controle).

P.A. diastólica mmHg	100-104	105-109	110-114	115-119	>120
Sentado	5	19	25	14	37
De pé	4	19	31	13	33

* Trandate - Glaxo do Brasil S/A.

TABELA IV - características fisiológicas dos pacientes estudados.

Variável	Pacientes
Total de pacientes	100
Eletrocardiograma	
Normal	66
Hipertrofia	34
Ralação cardiotorácica	
<50%	61
50-55%	35
>55%	4
Uréia sérica	
<5 mmol/l	94
5-7 mmol/l	6
Potássio sérico	
3-5 mmol/l	94
>5 mmol/l	6

A investigação foi planejada como avaliação cega, tipo dose-resposta, do efeito anti-hipertensivo do labetalol, como droga de primeira linha e da nifedipina, associada como acréscimo eventual de segunda linha. O objetivo principal era a redução da pressão arterial diastólica a níveis não superiores a 100 mmHg. Três medidas de pressão arterial e de frequência cardíaca foram feitas durante um período inicial de controle de 2 semanas no qual se realizaram as diversas investigações cardiovasculares e bioquímicas pertinentes ao estudo.

Em seguida, prescreveu-se uma dose inicial de 100 mg de labetalol duas vezes ao dia, aumentada progressivamente em intervalos de 2 semanas para 200 mg duas vezes ao dia e 400 mg duas vezes ao dia, se a pressão arterial diastólica excedesse 100 mmHg em repouso. Caso a pressão arterial não fosse controlada no final desse período, acrescentavam-se 20 mg de nifedipina duas vezes ao dia durante 2 semanas e, finalmente 40 mg em duas tomadas diárias, se necessário, nas últimas semanas desse período. Quando o controle da pressão arterial era conseguido com qualquer dose de cada um dos medicamentos utilizados, o esquema terapêutico era mantido nesse nível.

A pressão arterial (fase IV do componente diastólico) foi medida pelo esfigmomanômetro e a frequência cardíaca aferida no pulso radial. As medidas eram realizadas com os pacientes em decúbito dorsal após 5 minutos de repouso e na posição de pé, após 2 minutos. Os dados demográficos dos pacientes, a história clínica e as investigações laboratoriais de rotina, incluindo eletrocardiogramas, radiografias de tórax, lipídios sanguíneos e medidas circulatórias, foram registradas em formulários para análise e enviados para uma avaliação cega ao Departamento de Cardiologia Clínica da Universidade de Leeds, na Inglaterra.

A avaliação estatística foi realizada pelos métodos convencionais (teste "t" e "qui" quadrado). A probabilidade de significância estatística das diferenças entre os valores obtidos no período de controle e após o tratamento foi testada pela análise de variância das medidas repetidas (Biomedical Computing Programs, P series), seguida do Tukey's Studentised Test para obter o valor único pelo qual as diferenças pudessem ser testadas em diferentes níveis de confiança ($p < 0,01$ e $p < 0,05$).

RESULTADOS

Dos cem pacientes incluídos neste estudo, 90 seguiram rigorosamente o esquema terapêutico. Os resultados são apresentados do ponto de vista descritivo (tratamento contínuo, sem interrupção) em 90 pacientes e do ponto de vista pragmático (intenção de tratamento), no grupo total de 100 casos.

Efeitos dose-resposta sobre a pressão arterial e frequência cardíaca (Fig. 1-6, tab. 5). Nos 90 pacientes que seguiram rigorosamente o aumento medicamentoso, a redução da pressão arterial diastólica a níveis inferiores a 100 mmHg foi conseguida em 22 (24,4%) com 200 diários de labetalol, em 34 (37,7%) com 400 e em 20 (22,2%) com 800 mg por dia.

Por conseguinte, o controle da pressão arterial em repouso foi obtido com o labetalol isoladamente em 84,4% dos pacientes. Em 11 casos a pressão arterial foi reduzida, embora se alcançassem níveis diastólicos abaixo de 100 mmHg.

Nestes últimos pacientes a administração simultânea de 40 mg de nifedipina diária em casos (6,6%) e de 80 mg em 5 pacientes (5,5%) reduziu a pressão diastólica a níveis inferiores a 100 mmHg. Portanto a combinação de labetalol com a nifedipina permitiu o controle da pressão arterial em 96,6% dos casos que seguiram fielmente o esquema terapêutico. Três pacientes (3,3%) não alcançaram o controle tensional adequado com as doses mais elevadas dos medicamentos, embora alegassem obedecer rigorosamente a terapêutica prescrita; os seus níveis tensionais diastólicos iniciais e finais foram, respectivamente, de 126 e 120, 122 e 112 e 120 e 110 mmHg.

Houve reduções consistentes, relacionadas às doses dos medicamentos, das pressões sistólicas médias (sentadas: $-r = 0,999$; $P < ,001$ e de pé: $-r = 0,996$; $P < 0,001$) e diastólica (sentadas: $-r = 0,952$; $P < 0,001$ e de pé:

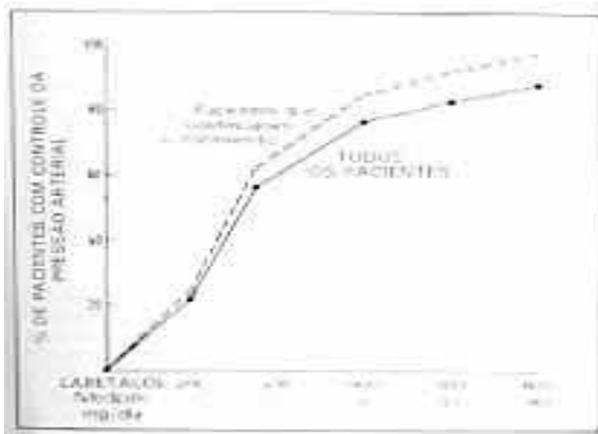


Fig. 1 - Controle da pressão arterial pelo tratamento progressivo com labetalol isolado e com a adição final de nifedipina, em 100 pacientes com hipertensão essencial não-complicada. Resultados analisados em base explicativa (pacientes que cooperaram com o tratamento - linha pontilhada) e sob aspecto pragmático (intenção de tratamento; todos os pacientes, incluindo escapes - linha contínua).

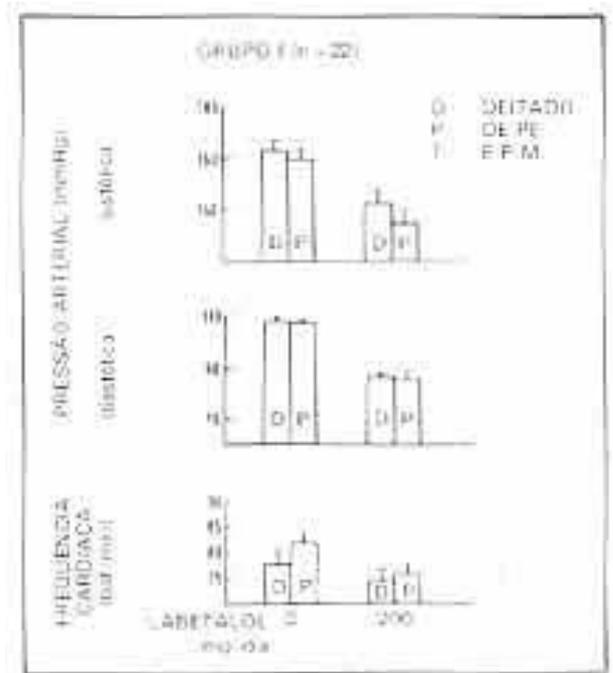


Fig. 2 - Controle da pressão arterial em 22 dos 100 pacientes, depois de duas semanas de tratamento com 100 mg de labetalol duas vezes ao dia.

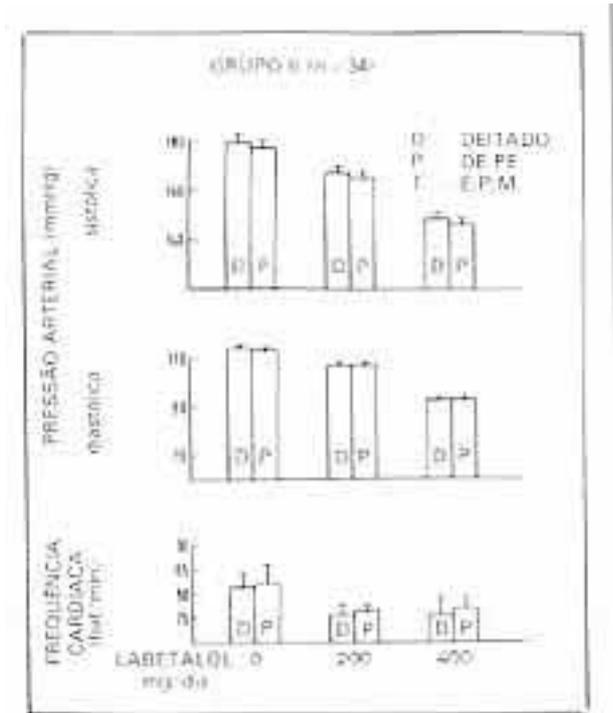


Fig. 3 - Controle da pressão arterial em 34 dos 100 pacientes, ao final de duas semanas de tratamento com o segundo estágio de labetalol (200 mg duas vezes ao dia).

$-r = 0,950$; $P < 0,01$). A redução das pressões sistólicas foi maior do que as das diastólicas. Para o grupo total, a resposta tensional foi altamente previsível ($r = 0,952$; $P < 0,001$); quanto maior a pressão diastólica inicial, tanto mais elevadas as doses da combinação medicamentosa necessária para alcançar o nível diastólico de 100 mmHg.

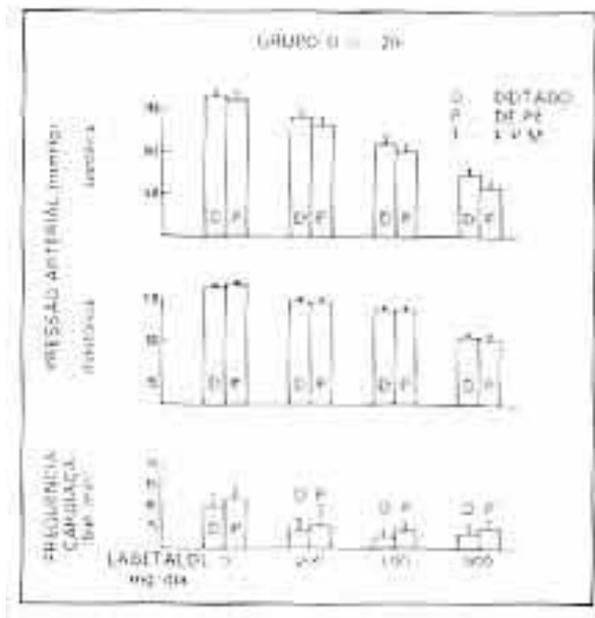


Fig. 4 - Controle da pressão arterial em 20 dos 100 pacientes, ao final de duas semanas de tratamento com o terceiro estágio de labetalol (400 mg duas vezes ao dia).

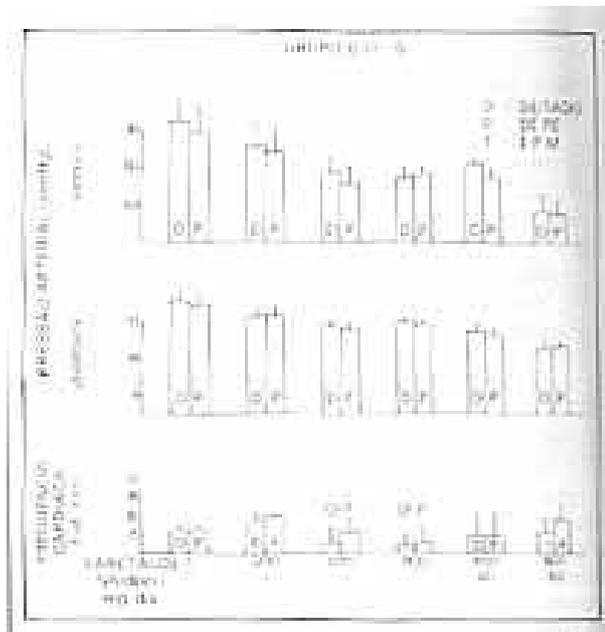


Fig. 6 - Controle da pressão arterial em 5 dos 100 pacientes ao final de duas semanas de tratamento com o segundo estágio de dose de nifedipina (40 mg duas vezes ao dia) adicionada ao labetalol (400 mg duas vezes ao dia).

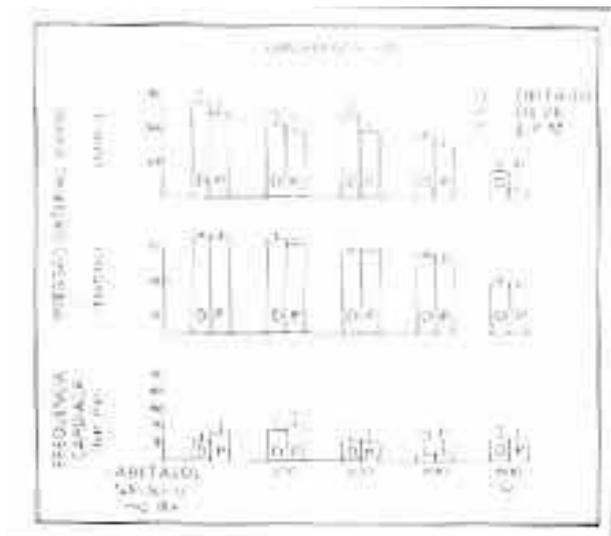


Fig. 5 - Controle da pressão arterial em 6 dos 100 pacientes, ao final de duas semanas de tratamento com a adição de nifedipina (20 mg duas vezes ao dia).

Houve uma redução consistente na frequência cardíaca (média de 5 bpm) com o labetalol, sem que se verificasse contudo uma tendência dose-resposta significativa. O acréscimo da nifedipina neutralizou a tendência bradicardizante do labetalol.

Pacientes excluídos no decorrer do estudo e efeitos colaterais. Dos 100 pacientes incluídos inicialmente no estudo, 10 não o concluíram, sendo que 6 por efeitos colaterais, 2 por interrupção da medicação, e 2 por não comparecimento às consultas. Os efeitos colaterais que motivaram a interrupção do tratamento foram: erupção cutânea em um, hipotensão postural em dois, cefaléia em um, broncospasma em um e sonolência em um. Se incluirmos esses pacientes na

estatística com base em “intenção de tratamento”, o controle da pressão arterial foi alcançado pelo labetalol isoladamente em 76%, e pelo labetalol associado à nifedipina em 87% do total de casos que preenchiam inicialmente os critérios estipulados para inclusão no estudo.

DISCUSSÃO

A fim de reduzir o risco a longo prazo a morbidade e da mortalidade cardiovascular, o tratamento medicamentoso dos hipertensos deve visar não somente à redução da pressão arterial em repouso, como também à supressão dos surtos hipertensivos suscetíveis de ocorrer na atividade diária habitual.

O bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos controla as elevações tensionais decorrentes de exercício dinâmico e do estresse psíquico, enquanto que as resultantes de exercício isométrico e do frio só podem ser controladas pelo bloqueio dos alfa-receptores nas arteríolas periféricas. O labetalol possui todas essas propriedades farmacológicas essenciais. A nifedipina, um bloqueador dos canais de cálcio, é um vasodilatador eficaz^{8,9}, que pode reforçar as propriedades vasodilatadoras sistêmicas do labetalol.

Nossos resultados mostram os efeitos anti-hipertensivos dose-resposta estatisticamente significativos do labetalol isolado ou associado nifedipina. Em 84% dos pacientes tratados seguiu-se um controle da pressão arterial (pressão diastólica < 100 mmHg) com o labetalol como droga única e, em 97% daqueles que se seguiram rigorosamente o esquema terapêutico, alcançou-se uma redução tensional satisfatória com a combinação das duas drogas. É digno de nota que o controle tensional foi obtido, com os dois medicamentos associados, em 9 de 10 pacientes que se apresentaram para o tratamento. Do ponto de vista prático, foi interes-

TABELA V - Resumo estatístico dos resultados

Grupo	Postura	Tratamento (mg/dia)																		Significá P.	
		Controle			Labetalol 200			400			800			800			S				
		S	D	FC	Nifedipina			S	D	FC	S	D	FC	S	D	FC		S	D		FC
I (n = 22)	Deitado	163 ± 4	109 ± 5	79 ± 2	143 ± 5	87 ± 1	75 ± 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8.9
	De pé	177 ± 4	108 ± 5	82 ± 2	135 ± 4	86 ± 2	76 ± 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
II (n = 34)	Deitado	180 ± 3	114 ± 1	83 ± 2	168 ± 3	107 ± 2	76 ± 1	149 ± 3	93 ± 1	76 ± 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8.6
	De pé	177 ± 3	113 ± 1	84 ± 2	165 ± 3	107 ± 2	78 ± 1	146 ± 3	93 ± 2	78 ± 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
III (n = 20)	Deitado	186 ± 4	115 ± 1	80 ± 3	177 ± 2	109 ± 1	75 ± 3	164 ± 4	105 ± 2	73 ± 2	150 ± 3	92 ± 2	74 ± 2	-	-	-	-	-	-	-	11.5
	De pé	185 ± 4	117 ± 1	82 ± 3	173 ± 4	109 ± 1	76 ± 5	160 ± 3	105 ± 2	74 ± 2	144 ± 3	91 ± 2	75 ± 2	-	-	-	-	-	-	-	-
IV (n = 6)	Deitado	175 ± 6	116 ± 2	70 ± 3	162 ± 8	115 ± 3	74 ± 3	168 ± 7	109 ± 1	71 ± 4	155 ± 4	106 ± 3	66 ± 3	135 ± 5	90 ± 3	72 ± 3	-	-	-	-	27.5
	De pé	169 ± 6	116 ± 2	73 ± 3	158 ± 10	112 ± 4	75 ± 4	158 ± 4	109 ± 3	70 ± 3	151 ± 5	103 ± 3	68 ± 3	124 ± 9	87 ± 3	72 ± 3	-	-	-	-	-
V (n = 5)	Deitado	184 ± 11	121 ± 5	76 ± 1	172 ± 11	113 ± 4	78 ± 4	158 ± 9	107 ± 2	73 ± 4	155 ± 5	109 ± 2	72 ± 3	163 ± 2	105 ± 3	75 ± 6	137 ± 4	95 ± 4	75 ± 4	-	26.2
	De pé	178 ± 12	118 ± 5	76 ± 1	168 ± 12	113 ± 4	80 ± 4	151 ± 9	106 ± 1	76 ± 4	157 ± 4	109 ± 2	73 ± 4	155 ± 4	103 ± 2	75 ± 6	135 ± 8	97 ± 3	79 ± 4	-	-

Dados apresentados como média ± EPM (erro-padrão médio). S = sistólica; D = Diastólica; Pressão arterial; PC = Frequência cardíaca.

sante observar a previsibilidade da queda tensional a partir dos níveis da pressão diastólica pré-tratamento com o labetalol isolado ou associado à nifedipina. Quanto mais elevada essa pressão, maior a dose do medicamento necessário para obter a redução tensional.

Um dos nossos objetivos foi conseguir a tolerância dos pacientes ao tratamento e isso foi alcançado de modo mais satisfatório do que em outros estudos similares, como o da Nova Zelândia¹¹. A hipotensão ortostática ocorreu raramente, o que provavelmente se deve aos mecanismos vasodilatadores diversos das duas drogas, permitindo o uso de doses menos elevadas de cada uma. A bradicardia não foi observada, em contraste com o que freqüentemente ocorre com o uso exclusivo de medicamentos unicamente betabloqueadores, os quais também retardam a condução atrioventricular. Foi também interessante assinalar a ausência de parestesia do couro cabeludo, sintoma relativamente freqüente com o uso de altas doses de alfabloqueadores; isso se deve possivelmente às doses moderadas de labetalol que utilizamos, bem como ao relaxamento pilomotor induzido pelo antagonista do cálcio. De modo geral, a eficácia clínica e a tolerância da combinação medicamentosa foram excelentes.

Estudos prévios com o labetalol¹²⁻¹⁴ permitiram comprovar a atenuação das elevações tensionais provocadas pelo esforço em pacientes hipertensos, semelhantes aos que incluímos neste estudo. Embora esse aspecto não fosse especificamente estudado nesta investigação clínica, é razoável extrapolar as referidas observações para os nossos pacientes. Portanto, pode-se esperar que a combinação do labetalol com a nifedipina reduza as cifras tensionais em repouso e durante a atividade física habitual. Além disso, é importante referir que os efeitos anti-hipertensivos do labetalol são mantidos durante sua administração a longo prazo^{15,16}. Resta ainda demonstrar esse fato com relação à nifedipina.

Inúmeros estudos anteriores têm comprovado nitidamente a ação anti-hipertensiva do labetalol^{11,17}. Entretanto, nenhuma investigação até o presente foi publicada sobre o sinergismo terapêutico entre o labetalol e um vasodilatador com outro tipo de atividade farmacológica, como a nifedipina, um bloqueador dos canais lentos de cálcio. Essa combinação permitiu explorar a atividade anti-hipertensiva do labetalol sem elevar excessivamente a dose diária a níveis capazes de induzir efeitos colaterais indesejáveis. Somente 6 casos dessa série de 100 pacientes tiveram reações colaterais que necessitaram a interrupção do tratamento, enquanto que isso ocorreu em 19% em outro estudo que incluía 128 pacientes¹¹.

Esses resultados, em termos de controle tensional, são comparáveis, ou até superiores, aos obtidos com outras combinações de betabloqueadores e vasodilatadores¹⁸⁻²³. Além disso, as reações colaterais em nossa série foram de menor monta do que as habitualmente assinaladas na literatura. A bradicardia, fadiga dos membros inferiores e extremidades frias observadas com o propranolol, o aumento de peso com a hidralazina e a hipotensão ortostática com o prazosin, não foram geralmente observadas com o labetalol, administrado isoladamente

ou em combinação com a nifedipina.

Essa associação medicamentosa tem, além disso, outras potencialidades terapêuticas. Tanto a nifedipina como o labetalol têm propriedade farmacodinâmicas que propiciam acentuado grau de cardioproteção. Do ponto de vista hemodinâmico, o labetalol aumenta o desempenho cardíaco em repouso, não se verificando qualquer comprometimento durante o esforço em pacientes hipertensos^{12,24}. Essa droga também reduz a atividade plasmática da renina²⁴, enquanto que os vasodilatadores resultam em aumento dessa atividade. O labetalol bloqueia ambas as vias autonômicas no coração, reduzindo assim o risco de disritmias e a progressão do tamanho do infarto, caso o paciente seja acometido dessa complicação, tão freqüente nos hipertensos. Além disso, o bloqueio dos receptores alfa-adrenérgicos impede a agregação plaquetária²⁵, o que pode constituir um importante fator na patogenia da morte súbita. O labetalol parece também agir como um fraco agonista beta-2 (Lunell: observações ainda inéditas).

Essa propriedade farmacológica adicional terapêuticamente útil, uma vez que previne a bradicardia, acentua a ação anti-hipertensiva por dilatação dos vasos musculares e também contrabalança os efeitos broncoconstritores do bloqueio beta-adrenérgico. Por sua atividade vasodilatadora, a nifedipina também acentua os efeitos benéficos do labetalol, reduzindo a pós-carga ventricular esquerda, bem como o consumo de oxigênio miocárdio hipertrofiado.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Mr. S. Bird e Miss A. Shoney B. Sc (Departamento de Cardiologia da Universidade de Leeds) pela sua valiosa colaboração na análise computadorizada dos dados deste trabalho.

SUMMARY

One hundred patients, aged 29-69 years, uncomplicated essential hypertension (DBP > 100 mmHg) were included in a single-blind evaluation of the efficacy of labetalol and nifedipine in blood pressure control. Each of 10 tension clinics included 10 consecutive patients who fulfilled the inclusion criteria. The design of the study was based on the stepped approach with Labetalol as the first choice. Blood pressure control end-point was DBP < 100 mmHg. The results were analyzed from explicative and pragmatic aspects.

Overall, from a pragmatic intention-to-treat basis, of the 100 patients presenting to the clinic and eligible for treatment, control of resting blood pressure was achieved in 76% with labetalol alone (dose-range: 200-800 daily) and with the addition of nifedipine (dose-range: 40-80 mg daily) in a further 11%. In the 90 patients who continued to take the prescribed medication, blood pressure control achieved with labetalol alone in 84% and in with the addition of nifedipine. In terms of blood pressure control, these results are com-

parable to or exceed those achieved with other anti-hypertensive combinations of betablocking drugs and vasodilators. Physiological and other of treatment necessitated withdrawal from treatment in six of the 100 patients, fewer than reported in similar with beta-blocking drugs alone.

In addition to the efficacious control of blood pressure, this combination of anti-hypertensive drugs holds potential cardioprotective advantages in its lesser depression of left ventricular function than beta-blocking drugs alone, its anti-dysrhythmic activity in ischaemic myocardium and its potential to stop clumping of platelets in atheromatous vessels.

REFERÊNCIAS

1. Wilhelmsen, L.; Wedel, H.; Tibblin, G. - Multivariate analysis of risk factors for coronary heart disease. *Circulation*, 48: 950, 1973.
2. Kannel, W. B.; Dawber, T. R. - Hypertension as an ingredient of a cardiovascular risk profile. *Br. J. Hosp. Med.* ii: 508, 1974.
3. Pickering, G. - High Blood Pressure. J & A Churchill Ltd., London, 1968.
4. Taylor, S. H. - The circulation in hypertension and cardiovascular reflexes. In Marshall, A. J.; Barritt, D. W. (eds) - *The Hypertensive Patient*. Pitman Medical, 1980. p. 39-112.
5. Davidson, C.; Thadani, U.; Singleton, W.; Taylor, S. H. - Comparison of antihypertensive activity of betablocking drugs during chronic treatment. *Br. Med. J.* 2: 1, 1976.
6. Taylor, S. H. - Vasodilators and alpha-adrenoceptor antagonists in hypertension and heart failure. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 12 (supl. I): 27, 1981.
7. Richards, D. A.; Prichard, B. N. C. - Clinical pharmacology of labetalol. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 8 (suppl. 2): 89, 1979.
8. Pedersen, O. L.; Mikkelsen, E. - Acute and chronic effects of nifedipine in arterial hypertension. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 14: 375, 1978.
9. Olivari, M. T.; Bartorelli, C.; Polese, A. - Treatment of hypertension with nifedipine, a calcium antagonist drug. *Circulation*, 59: 1056, 1979.
10. Taylor, S. H.; Silke, B.; Ahuja, R.; Choudhury, S. - Blood pressure control with nifedipine, a new calcium antagonist. 1981. (No prelo).
11. New Zealand Hypertension Study Group - A multicenter open trial of labetalol in New Zealand. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 8 (suppl. 2): 183, 1979.
12. Koch, C. - Cardiovascular dynamics after acute and long-term alpha-and beta-adrenoceptor blockade at rest, supine and standing, and during exercise. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 8 (suppl. 2): 101, 1979.
13. Balasubramanian, V.; Mann, S.; Millar-Craig, M. W.; Raftery, E. B. - Effect of labetalol in hypertension during exercise and postural changes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 8 (suppl. 2): 95, 1979.
14. Benchimol, C.; Schlesinger, P.; Ahuja, R.; Taylor, S. H. - A dose-response study of the immediate and long-term antihypertensive effects of alpha-and beta-blockade with labetalol at rest and during exercise. 1981. (Em elaboração).
15. Prichard, B. N. C.; Boakes, A. J.; Hernandez, R. - Long-term treatment of hypertension with labetalol. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 8 (suppl. 2): 171, 1979.
16. Kane, J.; Gregg, I.; Stephens, M. D. B. - A long-term study of labetalol in general practice. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 8 (suppl. 2): 167, 1979.
17. Brodgen, R. N.; Heel, R. C.; Speight, T. M.; Avery, G. S. - Labetalol: a review of its pharmacology and therapeutic use in hypertension. *Drugs*. 15: 251, 1971.
18. Gilmore, E.; Weil, J.; Chidsey, C. - Treatment of essential hypertension with a new vasodilator in combination with beta-adrenergic blockade. *N. Engl. J. Med.* 282: 521, 1970.
19. Hansson, L.; Olander, R.; Aberg, H.; Malmcrona, R.; Westerlund, A. - Treatment of hypertension with propranolol and hydralazine. *Acts. Med. Scand.* 190: 531, 1971.
20. Beilin, L. J.; Juul-Jensen, B. E. - Alpha-and beta-adrenergic blockade in hypertension. *Lancet*, i: 979, 1972.
21. Zacest, R.; Gilmore, E.; Koch-Weser, J. - Treatment of essential hypertension with combined vasodilatation and beta-adrenergic blockade. *N. Engl. J. Med.* 286: 617, 1972.
22. Aenishanslin, W.; Pestalozzi-Kerpel, J.; Dubach, U. C.; Imhoff, P. R.; Turri, M. - Antihypertensive therapy with adrenergic beta-receptor blockers and vasodilators. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 4: 177, 1972.
23. Majid, P. A.; Meeran, M. K.; Benain, M. E.; Sharma, B.; Taylor, S. H. - Alpha-and beta-adrenergic receptor blockade in the treatment of hypertension. *Br. Heart J.* 36: 588, 1974.
24. Bahlmann, J.; Brod, J.; Hubrich, W.; Cachovan, M.; Pretschner, P. - Effect of an alpha-and beta-adrenoceptor blocking agent (labetalol) on haemodynamics in hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 8 (suppl. 2) 113, 1979.
25. Grant, J. A.; Scruten, M. C. - Novel alpha-2 adrenoceptors primarily responsible for inducing human platelet aggregation. *Nature*, 277: 659, 1979.
26. Yasue, H.; Touyama, M.; Kato, H. - Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha-adrenergic receptor mediated coronary artery spasm: documentation by coronary arteriography. *Am. Heart J.* 9M: 148, 1976.