

Maurício Wajngarten  
José Eduardo Azevedo Antunes  
Pascual Luis Angel Pereyra  
Milton Godoy  
Demetrio Dauar  
Martino Martinelli Filho  
Antonio Carlos Pereira Barretto  
Fulvio Pileggi

## EFEITOS DO LABETALOL NA RESPOSTA DA PRESSÃO ARTERIAL AO ESFORÇO EM PACIENTES HIPERTENSOS

*Nove pacientes do sexo feminino, portadores de hipertensão arterial primária, com pressão diastólica entre 100 e 120 mm Hg, foram submetidos a tratamento da pressão arterial com labetalol (bloqueador alfa e beta). Em todos, a pressão diastólica formou-se menor que 95 mm Hg. Foram comparadas as respostas tensionais e a frequência cardíaca após exercício em cicloergômetro, antes e depois do tratamento.*

*Houve diminuição significativa da pressão sistólica em repouso e após carga de 75 watts e da pressão diastólica após carga de 75 watts. A frequência cardíaca diminuiu tanto em repouso como em todos os estágios do exercício, após o uso do medicamento.*

*Conclui-se que o labetalol demonstrou, ao exercício, ação "hipotensora" satisfatória nas doses utilizadas para controle da hipertensão em repouso.*

O hipertenso apresenta maior elevação da pressão arterial ao esforço do que os normotensos<sup>1-5</sup>.

O estudo do comportamento da pressão arterial, da frequência cardíaca e de outras variáveis durante o exercício em bicicleta ergométrica é utilizado na verificação da eficiência de drogas na terapêutica anti-hipertensiva.

Nossos resultados com diuréticos, bloqueadores adrenérgicos beta e bloqueadores do cálcio, utilizados em doses suficientes para controlar a pressão arterial em repouso, não foram satisfatórios durante o exercício<sup>6,7</sup>.

O labetalol, determinando bloqueio adrenérgico alfa e beta, é uma nova opção terapêutica para o controle da hipertensão arterial sistêmica.

Procurou-se avaliar sua eficiência no controle da pressão arterial durante o exercício cicloergométrico nas doses utilizadas para controle da pressão "quase basal"<sup>8,9</sup>.

### MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 9 pacientes do sexo feminino (idades entre 38 e 55 anos) que apresentavam hipertensão arterial primária não complicada, com pressão diastólica de repouso maior que 100 mm Hg e menor que 120 mm Hg, mantidos sem qualquer medicamento no mínimo por um mês.

A pressão arterial foi medida no membro superior direito, em decúbito supino pelo mesmo observador, com manômetro de mercúrio. Considerou-se a mais baixa de três medidas efetuadas com intervalos de três minutos.

Além da glicemia, uricemia, creatininemia, uremia, caliemia e da natriemia, foram feitos hemograma; exame de urina-padrão com sedimento quantitativo e radiografia de tórax antes de qualquer procedimento.

O teste de esforço foi feito em duas condições: sem medicação (condição A) e após controlada a pressão arterial "quase basal", em ambulatório, com labetalol (condição B).

O medicamento foi administrado inicialmente em dose única diária de 200 mg pela manhã. Os pacientes eram observados a cada duas semanas. Se a pressão arterial não estivesse controlada, a dose de labetalol era aumentada de 200 mg.

A pressão arterial era considerada "controlada", quando a diastólica era igual ou inferior a 95 mm Hg.

As doses utilizadas de labetalol variaram de 200 a 600 mg ao dia.

O teste de esforço era realizado com o paciente em posição sentada, em bicicleta ergométrica de frenagem eletromagnética. O registro de três derivações (CM, D modificado e V<sub>2</sub>) foi feito em eletrocardiógrafo ECG-3. A

monitorização do eletrocardiograma e da frequência cardíaca foi realizada com monitor 4-FA. Todo o equipamento era FUNBEC.

Os testes foram do tipo descontínuo submáximo, iniciando-se com potência de 25 watts, com incrementos sucessivos de 25 watts, sendo a duração de cada etapa do exercício de 4 min, com intervalo de repouso de dois min.

Em nenhum caso, o teste foi positivo pelos critérios eletrocardiográficos, manifestação clínica dolorosa, arritmia cardíaca ou crise hipertensiva.

Foram estudadas as seguintes variáveis: frequência cardíaca (FC) em repouso, com 50 watts e com 75 watts, expressa em bpm; pressão arterial sistólica (PS) em repouso, com 50 watts e com 75 watts expressa em mm Hg; pressão arterial diastólica (PD) em repouso, com 50 watts e com 75

watts, expressa em mm Hg.

Não ocorreram efeitos indesejáveis que obrigassem à suspensão do labetalol.

Os resultados em ambas as condições de estudo foram comparados através da análise de variância. O nível de significância foi 5%.

## RESULTADOS

As médias e os desvios-padrão das variáveis estudadas nas duas condições estão apresentados nas tabelas I, II e III.

Verificou-se após a utilização da droga diminuição significativa da frequência cardíaca em repouso e depois do exercício; diminuição da pressão sistólica em repouso e com 75 watts e diminuição da pressão diastólica somente com 75 watts.

**Tabela I – Médias e desvios-padrão da frequência cardíaca (bpm) conforme a condição de estudo, segundo a etapa do teste ergométrico e resultado do teste estatístico**

Etapa do teste ergométrico	Condição de estudo	Média	Desvio-padrão	Resultado do teste estatístico
Repouso	Sem medicação	82,8	10,0	P < 0,05
	Após labetalol	72,3	5,3	
50 watts	Sem medicação	104,1	17,0	P < 0,05
	Após labetalol	124,0	10,0	
70 watts	Sem medicação	169,4	14,1	P < 0,05
	Após labetalol	131,2	14,2	

**Tabela II – Médias e desvios-padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) conforme a condição de estudo, segundo a etapa do teste ergométrico e resultado do teste estatístico**

Etapa do teste ergométrico	Condição de estudo	Média	Desvio-padrão	Resultado do teste estatístico
Repouso	Sem medicação	185,5	14,4	P < 0,05
	Após labetalol	162,2	16,9	
50 watts	Sem medicação	230,0	28,2	P > 0,05
	Após labetalol	216,4	25,6	
70 watts	Sem medicação	253,0	31,1	P < 0,05
	Após labetalol	214,0	21,9	

**Tabela III – Médias e desvios-padrão da pressão arterial diastólica conforme a condição de estudo, segundo a etapa do teste ergométrico e resultado do teste estatístico**

Etapa do teste ergométrico	Condição de estudo	Média	Desvio-padrão	Resultado do teste estatístico
Repouso	Sem medicação	123,3	14,7	P > 0,05
	Após labetalol	111,1	14,7	
50 watts	Sem medicação	149,2	15,9	P > 0,05
	Após labetalol	136,4	17,0	
70 watts	Sem medicação	155,0	10,0	P < 0,05
	Após labetalol	129,0	11,4	

## COMENTÁRIOS

Nas alterações que ocorrem com o exercício, é ponderável a participação do sistema nervoso central por sua influência autonômica. Essa influência central já está presente na fase que precede o exercício (fase antecipatória ou expectante) e acentua-se com o início e continuidade do mesmo. Há uma estimulação simpática e possível inibição vagal, dependentes de fatores metabólico-

humorais, além da já referida ação neurogênica central<sup>13,10</sup>.

A maior elevação da pressão arterial nos hipertensos é explicada pela menor adaptação periférica ao aumento do fluxo sanguíneo, consequência de alterações funcionais e anatômicas do sistema arteriolar. As alterações funcionais caracterizam-se por hiperreatividade a estímulos simpáticos, com maior constrição arteriolar

e as alterações anatômicas, por diminuição da luz arteriolar em decorrência de espessamento parietal. Ambas as características aumentarão a resistência periférica<sup>11</sup>.

A hipertensão anormal do esforço deve ser “normalizada”, especialmente em indivíduos de alto risco cardiovascular, havendo mesmo quem indique esse tratamento naqueles que, em repouso, são normotensos<sup>4</sup>.

Rotineiramente, as doses de anti-hipertensivas são ajustadas com base na pressão arterial observada em consultório (“quase basal”). Por motivos óbvios, torna-se quase impraticável a repetição de exercício cicloergométrico em todos os hipertensos em tratamento. Caberia, portanto, encontrar um esquema terapêutico que, nas doses suficientes ao controle da pressão “quase basal”, reduzisse consistentemente a hipertensão do exercício.

Em estudo anterior, não se obteve esse resultado com utilização de clortalidona, isolada ou associada a verapamil e a propranolol, respectivamente bloqueador do cálcio e bloqueador adrenérgico beta<sup>6</sup>.

O labetalol é um bloqueador adrenérgico alfa e beta, com efeito bloqueador beta qualitativamente semelhante ao propranolol, mas 4 a 6 vezes menos potente do que este; a relação entre o bloqueio alfa e beta varia de 1:3 a 1:7, dependendo da dose e/ou via de administração<sup>12,13</sup>.

A ação nos receptores alfa parece ser responsável por uma importante redução da pressão arterial. Diminuindo a vasoconstrição arteriolar, reduz a resistência periférica, o que é particularmente importante durante o exercício.

O bloqueio beta-adrenérgico, por sua vez, além dos possíveis mecanismos hipotensores a ele atribuídos, contribuiria evitando os aumentos reflexos da frequência e débito cardíacos causados pela diminuição da resistência periférica. A redução da frequência cardíaca observada em repouso e durante o exercício é explicada pelo bloqueio beta e está de acordo com achados de estudos anteriores<sup>11,14,16</sup>.

São também descritas as reduções das pressões sistólica e diastólica, em repouso e após exercício, em doses similares às utilizadas no presente trabalho, independentemente do tempo de tratamento<sup>17</sup>.

Embora a análise estatística não tenha mostrado redução significativa da pressão sistólica com 50 watts e da diastólica em repouso e com 50 watts, é nítida a tendência à redução dos valores das mesmas. As magnitudes dos desvios-padrão seriam responsáveis pela insuficiência daquelas reduções ainda mais porque o número de pacientes estudados é reduzido. Portanto, há concordância dos resultados observados com os descritos na literatura. Assinale-se que a dose utilizada foi suficiente para o controle, em ambulatório, da pressão “quase basal”.

## SUMMARY

Nine hypertensive women were submitted to exercise with treadmill before and after reduction of the resting blood pressure with labetalol (alpha and beta blocker).

The drug caused significant decrease of the heart rate and a variable reduction of the blood pressure during exercise. Considering that the dosage was determined by the resting blood pressure, the hypotensive action during exercise was satisfactory, probably due to decreased peripheral resistance, consequent to alpha blockade.

## REFERÊNCIA

1. Carrasco, R. M.; Luna, R. L. - Avaliação da curva pressórica de esforço em hipertensão arterial primária. *Arq. Bras. Cardiol.* 31 (supl. 2): 345, 1978.
2. Dighiero, J.; Folle, L. E.; Pardie, J.; Pereira, J. J. - La prueba del esfuerzo en el diagnóstico precoz de la hipertensión arterial. *Arq. Bras. Cardiol.* 27: 17, 1974.
3. Grobecker, H.; Saavedra, J. M.; Mc Carty, R.; Chiveh, C. C.; Kopin, J. J. - Dopamine B-hydroxylase activity and catecholamine concentrations in plasma: experimental and essential hypertension. *Postgrad. Med. J. (London)*, 53 (suppl. 3): 43, 1977.
4. Tourniaire, A.; Blum, J.; Tartulier, M.; Lestaerel, M. - Hypertension arterielle labile, variétés hemodinamiques. *Arch. Mal. Coeur*, 65: 1179, 1972.
5. Valty, J.; Tobias, B.; Wagniar, P.; Chaix, R.; Maurice, P. - Variations de la pression arterielle à l'effort chez le subject normal. *Arch. Mal. Coeur*, 1: 81, 1978.
6. Wajngarten, M. - Estudo do comportamento de algumas variáveis cicloergométricas e ecocardiográficas em portadores de hipertensão arterial limítrofe não complicada - influência da clortalidona e do propranolol. *Arq. Brasil. Cardiol.* (no prelo).
7. Wajngarten, M.; Solórzano, J. A.; Godoy, M.; Pereira Barreto, A.; C.; Pileggi, F. - Tratamento de hipertensão arterial em pacientes rebeldes à terapêutica diurética. Estudo comparativo do verapamil a do propranolol. *Arq. Bras. Cardiol.* 38: 499, 1982.
8. Silva, W. N. - Editorial. A epidemiologia da hipertensão arterial. *Arq. Bras. Cardiol.* 29: 81, 1976.
9. Wajngarten, M.; Pereira Barreto, A. C.; Mady, C.; Dauar, D.; Martinelli, M., F.º - Hipertensão arterial. Conceito de normalidade. *Arq. Bras. Cardiol.* 34: 157, 1980.
10. Smith, E. E.; Guyton, A. C.; Manning, R. D.; White, R. J. - Integrated mechanism of cardiovascular response and control during exercise in the normal human. In Sonnenblick, E. H.; Lesch, M. - *Exercise and Heart Disease*. Grune & Stratton, New York, 1977, p. 1.
11. Koch, G. - 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: 101 S, 1979.
12. Richards, D. A.; Prichard, B. N. C. - Clinical pharmacology of labetalol. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 8: 895-93S, 1979.
13. Prichard, B. N. C.; Richards, D. A. - Labetalol, an alpha and beta-adrenoceptor blocking agent its use in therapeutics. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 8: 239 S, 1979.
14. 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: 113S, 1979.
15. 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: 95S, 1979.
16. Kane, J.; Gregg, I.; Stephens, M. D. B. - A long term study of labetalol in general practice. *Br. J. Pharmacol.* 8: 167S, 1979.
17. Balasubramanian, V.; Mann, S.; Raftery, E. B.; Millar-Craig, M. W.; Altman, D. - Effect of labetalol on continuous ambulatory blood pressure. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 8: 119S, 1979.