

AVALIAÇÃO ECO E FONOMEKANOCARDIOGRÁFICA DA FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA E DA RESISTÊNCIA PERIFÉRICA TOTAL DURANTE O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA COM PINDOLOL OU PROPRANOLOL. UM ESTUDO COMPARATIVO

ENIO LUSTOSA CANTARELLI *, ROBERTO PEREIRA **, MILTON GARRET**,
CLAUDIO RENATO PINA MOREIRA**

Foram estudados, eco e fonomecanocardiograficamente, 26 pacientes hipertensos classificados como de grau leve ou moderado, 13 do sexo masculino, com idade média de 50 anos (33 a 64 anos).

Realizada a consulta inicial, os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo pindolol (14 pacientes) foram medicados com pindolol a (5 a 20 mg/dia) e grupo propranolol (12 pacientes) medicados com propranolol (40 a 160 mg/dia), sendo reajustadas as dosagens a cada 2 semanas dependendo da resposta.

Os resultados do estudo comparativo entre os grupos pindolol e propranolol antes e após a terapêutica levaram às seguintes considerações: a) diminuição significativa da pressão arterial média em ambos os grupos ($p < 0,005$); b) diminuição significativa da frequência cardíaca no grupo propranolol ($p < 0,005$); c) aumento significativo da sístole eletromecânica total nos pacientes do grupo propranolol ($p < 0,005$); d) aumento significativo da fase de ejeção do ventrículo esquerdo no grupo propranolol ($p < 0,005$) e diminuição no grupo pindolol ($p < 0,05$); e) diminuição significativa do débito cardíaco nos pacientes do grupo propranolol ($p < 0,01$); f) aumento significativo da resistência periférica total no grupo propranolol ($p < 0,05$) e diminuição significativa no grupo pindolol ($p < 0,05$).

Discutem-se os possíveis mecanismos farmacodinâmicos dos betabloqueadores (propranolol e pindolol) salientando-se o efeito inotrópico negativo do propranolol e o efeito sobre a resistência periférica do pindolol, que deve decorrer da sua ação simpaticomimética intrínseca.

A terapêutica da hipertensão arterial recebeu uma grande contribuição após o advento dos betabloqueadores, que tiveram sua ação hipotensora descrita inicialmente em 1964 (propranolol) por Prichard e Gillan. A partir daí, várias drogas com essa ação foram introduzidas no tratamento da hipertensão arterial, cada uma com peculiaridades¹⁻⁴.

Sua efetividade e ausência de efeitos colaterais importantes é por todos aceita, ressalvadas as contra-indicações ao uso das mesmas. Permanece, porém, impreciso o mecanismo de ação dos betabloqueadores.

Tendo em vista a evidente ação inotrópica negativa do propranolol, outros betabloqueadores surgiram com diferentes efeitos, entre eles o pindolol,

que não provoca bradicardia importante ou diminuição do débito cardíaco, provavelmente, em consequência de sua ação simpaticomimética intrínseca (ASI)²⁻¹⁰.

Os métodos não-invasivos têm sido utilizados para avaliar a função ventricular esquerda e a resistência periférica total (RPT) nos portadores de hipertensão arterial sistêmica. O ecocardiograma e o fonomecanocardiograma são exames simplificados que permitem, com razoável segurança, a avaliação dessas variáveis, através das medidas sistólicas relacionadas com a função ventricular esquerda¹⁴⁻¹⁶.

Este estudo analisa os efeitos do pindolol e propranolol (oral) sobre a função ventricular esquerda e a RPT em portadores de hipertensão leve ou

Trabalho realizado no Serviço de Doenças Cardioráscicas do Hospital Oswaldo Cruz da Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco (HOC - CMPe - UP) e UNICORDIS.

* Professor-Assistente da Disciplina de Cardiologia da FCMPE-UP. Médico do Hospital Oswaldo Cruz e UNICORDIS.

** Médico do Hospital Oswaldo Cruz e UNICORDIS.

moderada, utilizando as variáveis eco e fonomecanocardiográficas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 26 pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica primária de grau leve ou moderado, sendo 13 do sexo masculino, com idade média de 50 anos (33 a 64 anos), que estavam sem terapêutica hipotensora há pelo menos 15 dias, período esse em que foi usado placebo.

Todos apresentavam pressão arterial diastólica acima de 95 e abaixo de 120 mmHg, em 2 tomadas sucessivas, com intervalos de 5 minutos, após 10 minutos na posição supina.

Após exames clínico e complementares iniciais, foram divididos em 2 grupos alternadamente: grupo pindolol, constituído por 14 pacientes que usaram a medicação na dosagem de 5 a 20 mg/dia, e o grupo propranolol, com 12 pacientes que usaram 40 a 160 mg/dia da medicação.

O controle foi realizado a cada 2 semanas com reajustes das dosagens do betabloqueador, caso os níveis tensionais não estivessem abaixo de 90 mmHg. O período de seguimento foi de 6 semanas.

Após o período de placebo (2 semanas), foram realizados eco e fonomecanocardiograma, bem como no final do estudo. Foram estudadas as seguintes variáveis fonomecanocardiográficas: QB C - sístole eletromecânica total; EIC - fase de ejeção do ventrículo esquerdo; FPEC - fase de pré-ejeção de ventrículo esquerdo e QS - quociente sistólico e as ecocardiográficas: DD - diâmetro diastólico; DS - diâmetro sistólico; D% - desempenho do ventrículo esquerdo; VDF - volume diastólico final; VSF - volume sistólico final; VS - volume sistólico; EDSIV - espessura diastólica do septo interventricular; ES% - percentagem de espessamento sistólico do septo interventricular; EDPP - espessura diastólica da parede posterior; EP% - percentagem de espessamento sistólico da parede posterior; FE - fração de ejeção e DC - débito cardíaco.

A RPT foi calculada pela fórmula: $RPT = \frac{PAM}{DC}$ e expressa em mmHg/ml/min.

A pressão arterial média (PAM) foi calculada pela fórmula: $PAM = \frac{PAS + 2 \cdot PAD}{3}$ e expressa em

mmHg onde PAS = pressão arterial sistólica e PAD = pressão arterial diastólica.

O DC foi obtido pelo ecocardiograma, através da fórmula $DC = VS \times FC$ e expresso em ml/min, onde VS = volume sistólico e FC = frequência cardíaca.

Empregou-se o teste da diferença média, recorrendo à distribuição t de Student. O nível de significância foi 0,05.

RESULTADOS

Os níveis de PAM, PAS e PAD diminuíram significativamente nos 2 grupos (tabelas I e II). A FC

diminuiu significativamente no grupo propranolol e praticamente não se modificou no grupo pindolol (tabela III).

Os achados ecocardiográficos não mostraram variações significativas, exceto a ES%, que diminuiu significativamente com propranolol (tabelas IV e V).

A RPT aumentou significativamente no grupo propranolol e diminuiu significativamente no grupo pindolol.

TABELA I - Pressão arterial sistólica (PS), diastólica (PD) média (PAM) antes e após o uso de pindolol.

Caso n.º	PS		PD		PAM	
	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois
01	140	120	95	85	110	97
02	170	130	100	80	123	97
03	180	140	100	100	127	113
04	170	140	110	105	130	117
05	150	150	100	95	117	113
06	150	130	95	70	113	90
07	150	150	95	95	113	113
08	160	120	115	85	130	97
09	160	155	110	110	126	125
10	150	150	100	90	117	110
11	190	160	110	100	137	120
12	160	140	110	95	127	110
13	160	130	100	85	120	100
14	180	160	120	110	140	127
Média	162,1	141,0	104,2	93,2	123,5	109,2
t obtido		5,27*		4,49*		5,70*

* Diferenças significativas.

TABELA II - Pressão arterial sistólica (PS), diastólica (PD) média (PAM) antes e após o uso de propranolol.

Caso n.º	PS		PD		PAM	
	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois
01	170	150	110	90	130	110
02	160	140	100	95	120	110
03	190	140	105	100	133	113
04	205	160	120	90	148	113
05	200	160	110	95	140	117
06	145	150	95	100	112	117
07	170	140	95	90	120	106
08	200	180	120	90	147	120
09	180	180	100	100	127	127
10	150	120	100	80	117	93
11	160	115	100	90	120	98
12	180	145	100	80	127	102
Média	175,8	144,1	108,7	91,6	128,4	110,5
t obtido		4,39*		3,13*		4,00*

* Diferenças significativas.

O DC diminuiu significativamente no grupo propranolol e não se modificou no grupo pindolol (tabela IV).

O estudo fonomecanocardiográfico mostrou aumentos significativos da QB C e da FPEC nos pacientes do grupo propranolol. A EIC aumentou significativamente no grupo propranolol e não significativamente no pindolol (tabela VI e VII).

Os pacientes tiveram boa tolerância a ambas as drogas que foram usadas nas dosagens médias de 10 mg/dia (pindolol) e 80 mg/dia (propranolol).

TABELA III - Frequência cardíaca antes e após o uso de pindolol e de propranolol.

Caso n.º	Pindolol		Caso n.º	Propranolol	
	Antes	Após		Antes	Após
01	60	72	01	70	53
02	84	71	02	102	58
03	70	76	03	98	65
04	65	82	04	100	70
05	76	78	05	73	55
06	80	70	06	76	72
07	100	84	07	74	72
08	84	80	08	76	76
09	72	80	09	66	62
10	64	72	10	84	73
11	90	98	11	84	61
12	89	76	12	84	76
13	72	60			
14	81	80			
Média	77,6	76,5		82,2	66,0
t obtido	0,41 (NS)		4,00 (S)		

S - Significativo; NS - Não Significativo.

TABELA IV - Análise das variáveis ecocardiográficas.

				t
		Antes	Depois	
ES%	Pindolol	60,93	58,07	-0,45 (NS)
	Propranolol	76,50	53,08	3,16 (S) *
EDPP	Pindolol	0,80	0,88	0,38 (NS)
	Propranolol	0,91	0,90	0,14 (NS)
EP	Pindolol	12,50	64,43	0,86 (NS)
	Propranolol	69,83	59,58	0,90 (NS)
FE	Pindolol	73,43	71,14	1,10 (NS)
	Propranolol	73,58	69,25	1,76 (NS)
DC	Pindolol	6559,2	6322,1	0,88 (NS)
	Propranolol	7197,2	5233,0	2,99 (S)
RPT	Pindolol	19,23	18,09	1,82 (S)
	Propranolol	19,23	22,28	1,80 (S)

S - Significativo; NS - Não Significativo.

TABELA V - Análise das variáveis ecocardiográficas.

				t
		Antes	Depois	
DD	Pindolol	4,96	4,96	0,07 (NS)
	Propranolol	4,98	4,93	0,39 (NS)
DS	Pindolol	2,85	2,93	-0,71 (NS)
	Propranolol	2,88	3,02	-1,02 (NS)
D%	Pindolol	42,29	42,29	0 (NS)
	Propranolol	42,08	38,58	1,55 (NS)
VDF	Pindolol	118,8	117,2	0,28 (NS)
	Propranolol	118,8	115,5	0,40 (NS)
VSP	Pindolol	32,14	34,14	0,63 (NS)
	Propranolol	30,92	36,17	-1,35 (NS)
VS	Pindolol	86,29	83,14	0,80 (NS)
	Propranolol	87,92	79,42	1,35 (NS)
ADSIV	Pindolol	0,98	0,97	0,47 (NS)
	Propranolol	0,99	1,01	0,12 (NS)

NS - Não Significativo

TABELA VI - Análise das variáveis fonomecanocardiográficas antes e após pindolol.

Caso n.º	QB ₂		Elc		FPEc		QS	
	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após
01	462	525	305	340	160	185	0,52	0,54
02	490	480	360	340	130	140	0,34	0,41
03	415	410	280	270	135	140	0,48	0,49
04	460	440	315	315	145	125	0,36	0,39
05	540	550	380	390	160	160	0,42	0,41
06	430	435	320	310	110	125	0,34	0,40
07	410	445	280	320	130	125	0,46	0,39
08	435	470	315	350	120	120	0,34	0,34
09	440	500	330	355	110	145	0,33	0,40
10	420	405	320	310	100	95	0,31	0,30
11	360	385	250	295	110	90	0,44	0,30
12	375	345	270	250	105	95	0,38	0,38
13	360	455	250	350	110	105	0,44	0,30
14	385	440	280	320	105	120	0,37	0,37
Média	427,5	450,3	303,9	322,5	123,5	126,1	0,40	0,39
t obtido	- 1,35 (NS)		- 2,07 (NS)		- 0,67 (NS)		0,44 (NS)	

TABELA VII - Análise das variáveis fonomecanocardiográficas antes e após propranolol.

Caso n.º	QB ₂		Elc		FPEc		QS	
	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após
01	430	520	305	360	125	160	0,41	0,44
02	520	550	350	375	170	175	0,48	0,46
03	405	440	300	300	105	140	0,31	0,46
04	440	475	290	325	150	150	0,51	0,55
05	375	505	300	385	75	120	0,25	0,33
06	380	520	285	400	95	90	0,33	0,30
07	420	430	315	330	105	100	0,33	0,30
08	400	425	275	300	125	125	0,45	0,40
09	410	460	290	320	120	140	0,41	0,43
10	380	455	260	320	120	135	0,46	0,41
11	340	505	240	355	100	150	0,41	0,56
12	440	420	315	320	125	100	0,39	0,31
Média	411,6	475,4	293,7	340,8	117,9	132,0	0,40	0,41
t obtido	- 3,88 (S)		- 4,11 (S)		- 2,12 (S)		- 0,79 (NS)	

S - Significativo; NS - Não Significativo.

DISCUSSÃO

Os betabloqueadores têm entre suas propriedades mais importantes a atividade estabilizadora de membrana, a cardiosseletividade e a ASI, que são responsáveis pela sua farmacodinâmica³.

O propranolol é um betabloqueador que tem atividade estabilizadora da membrana, que atua reduzindo a velocidade do potencial de ação e não afetando a duração do potencial transmembrana de ação. Esse efeito, porém, só acontece com grandes concentrações sanguíneas, 50 a 100 vezes maiores que as concentrações verificadas quando de seu uso na terapêutica cardiológica^{3,17-20}.

A cardiosseletividade distingue os beta-bloqueadores que têm ação unicamente sobre o coração dos que agem sobre outros órgãos. Essa cardiosseletividade é dependente da dose, diminuindo ou desaparecendo quando doses maiores são usadas. Tanto pindolol como propranolol não são cardiosseletivos¹⁹⁻²¹.

A ASI não é dependente da dose utilizada, não se reduzindo ou desaparecendo de acordo com o aumento da concentração sanguínea do medicamento². É essa a característica que faz com que alguns betabloqueadores tenham ação agonista parcial própria, além da ação antagonista^{2,3,10,22,23}.

O pindolol (betabloqueador não cardiosseletivo com ASI) leva a moderada estimulação simpática e também exerce efeito bloqueador adrenérgico.

Neste estudo, pindolol e propranolol foram efetivos na redução da PAS, PAD e PAM, durante um seguimento de 6 semanas.

A FC diminuiu significativamente no grupo propranolol, enquanto no grupo pindolol praticamente não se modificou, conflitando com achados de outros autores que mostram redução significativa embora menor do que quando são usados betabloqueadores sem ASI^{1-3,11,12,20}.

As variáveis ecocardiográficas não mostraram alterações significativas no grupo pindolol, enquanto que, no grupo propranolol, houve redução significativa do DC ($p < 0,001$) às custas da redução significativa da ES% ($p < 0,005$).

Os achados fonomecanocardiográficos mostraram, no grupo pindolol, aumento não significativo da EIC, não havendo modificações significativas nas outras variáveis como a FPec e o QS. Para alguns autores, o aumento da FPec é o fenômeno mais precoce quando a função do ventrículo esquerdo é comprometida independente de variações na EIC e QS²⁴. No grupo propranolol, houve aumento significativo do QB²C, da FPec e da EIC.

Concluindo, podemos observar que ambas as drogas reduzem significativamente os valores da pressão arterial. O DC reduziu-se significativamente com o propranolol, ao contrário da RPT que se elevou.

Por não alterar o inotropismo e o batmotropismo cardíacos e reduzir a RPT, o pindolol é uma alternativa eficaz no tratamento da hipertensão arterial sistêmica leve ou moderada, evitando o aparecimento de distúrbios graves da condução atrioventricular, além de ser melhor opção para pacientes com função ventricular esquerda discutível, evitando insuficiência ventricular esquerda^{2-7,20}.

SUMMARY

The authors studied 26 patients with mild and moderate hypertension, using echocardiography and phonomechanocardiography; thirteen patients were male and the mean age was 50 years (33 to 64 years).

After the initial examination, the patients were divided in two groups: pindolol group - 14 patients were given pindolol (5 to 20 mg/day) and propranolol group - 12 patients receiving propranolol (40 to 160 mg/day), and the dosages were adjusted every two weeks, according to the hypotensive response.

The results of the comparative study between pindolol and propranolol groups, before and after treatment showed the following: a) a significant

decrease of the mean arterial pressure in both group ($p < 0.005$); b) a significant decrease of the heart rate in the propranolol group ($p < 0.005$); C) significant increase of the corrected total electromechanical systole (Q-S c) for the patients in propranolol group ($p < 0.005$); d) a significant increase of the corrected left ventricular ejection time (LVETc) in the propranolol group ($p < 0.005$) and a decrease in the pindolol group ($p < 0.005$); e) a significant decrease of the cardiac output (CO) for the patients in the propranolol group ($p < 0.01$); f) a significant increase of the total peripheral resistance (TPR) in the propranolol group ($p < 0.05$) and a significant decrease in the pindolol groups ($p < 0.05$).

The possible pharmacodynamic mechanisms of the beta-blockers (propranolol and pindolol) especially the negative inotropic action of propranolol and the action of pindolol on peripheral resistance which may originate from its intrinsic sympathomimetic action (ISA), are discussed.

REFERÊNCIAS

1. Prichard, B. N. C.; Gillam, P. M. S. - Treatment of hypertension with propranolol. *Br. Med. J.* 1: 7, 1979.
2. Frishman, W. P. - Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. In: Frishman, W. H.; Sonnenblick, E. H. - *Clinical Pharmacology of the Beta-Adrenoceptor Blocking Drugs* New York, Appleton-Century-Crofts, 1980. p. 1.
3. Connolly, M. - Keusting, F.; Dollery, C. T. - The clinical pharmacology of beta-adrenoceptor blocking drug. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 19: 203, 1976.
4. Simpson, F. O.; Wall-Manning, H. I. - Comparison of pindolol with other antihypertensive drugs. *Aust. NZ J. Med.* 3: 425, 1973.
5. Feltham, P. M. - Pindolol in hypertension: a double-blind trial. *NZ Med. J.* 76: 161, 1972.
6. Sainani, G. S.; Mukherjee, A. K. - A double-blind trial of pindolol in angina pectoris. *Ind. Heart J.* 24 (suppl. 1): 192, 1972.
7. Nair, D. V. - A double-blind trial of Visken in the treatment of angina pectoris. *Ind. Heart J.* 24 (suppl. 1): 183, 1972.
8. Miller, R. R.; Amsterdam, E. A.; Mason, D. T. - The pharmacologic basis for clinical use of beta-adrenergic blocking drugs: Ration. *Drug. Ther.* 8: 1, 1974.
9. Louis, W. J.; Mcneil, J. J. - Beta-adrenoceptor blocking drugs: the relevance of intrinsic sympathomimetic activity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 13: 317S, 1982.
10. Black, C. D.; Mann, H. J. - Intrinsic sympathomimetic Activity: physiological reality or marketing phenomenon. *Intelligence Clin. Pharmacy*, 18: 554, 1984.
11. Castro, I.; Azambuja, L. O.; Haertel, J. C.; Baron, H.; Vargas, W.; Rodrigues, R. - Análise fonomecanocardiográfica de pacientes hipertensos tratados com pindolol. *Arq. Bras. Med.* 56: 260, 1982.
12. Del Nero Jr., E.; Lima, E. V.; Ortiz, J. Matsumoto A.; Savioli, R. M.; Lima, R. V.; Zilenovski, A. - Avaliação e fonomecanocardiográfica da função ventricular esquerda antes e depois da administração oral de pindolol. Estudo em portadores de hipertensão arterial primária de grau leve e moderado. *Arq. Bras. Cardiol.* 40: 287, 1983.
13. Savioli, R. M.; Savioli Neto, F.; Lima, E. V.; Alonso, G. Martins, L. R. F.; Del Nero Jr., E. - Avaliação radioisotópica e fonomecanocardiográfica dos efeitos do propranolol e pindolol sobre a função ventricular esquerda em portadores de hipertensão arterial sistêmica. *Arq. Bras. Cardiol.* 42: 167, 1984.
14. Lewis, R. P.; Nittgers, S. E.; Forster, W. F.; Boudoules, H. - A critical review of the systolic time intervals. *Circulation* 37: 146, 1977.

15. Del Nero Jr., E.; Papaleo, M.; Moffa, P. J.; Ortiz, J. - *Semiologia Cardiológica não Invasiva*. Rio de Janeiro, Epume, 1979. p. 149 e 192.
16. Chobanian, A. V. - Pathophysiology of systemic hypertension. In: Levine, H. J. *Clinical Cardiovascular Physiology*. New York. Grune & Stratton, 1976. p. 563.
17. Del Nero Jr., E.; Nassif, M.; Barreto, A. C. P.; Savioli, R. M. - Variáveis sistólicas fonomecanocardiográficas do ventrículo esquerdo. *Bol. Soc. Paul. Cardiol.* 17: 347, 1979.
18. Frohlich, E. D. - Hemodynamics of hypertension. In: Genest, J; Kolw, E.; Kudrell, O. - *Hypertension*. USA. McGraw-Hill, 1977. p. 15.
19. Brunner, H.; Hewall, P. R. - Pharmacological aspects of oxprenolol. *Postgrad. Med. J.* 46: 5, 1970.
20. Frishman, W. F.; Kostis, J.; Strom, J.; Hossler, M.; Kavam, V.; Goldner, S.; Davis, R.; Wernstein, J.; Sonnenblick, E. - Comparison of pindolol and propranolol in treatment of patients with angina pectoris. The role of intrinsic sympathomimetic activity. In: Frishman, W. H.; Sonnenblick, E. H. - *Clinical Pharmacology of Beta-Adrenoceptor Blocking Drugs*. New York, Appleton-Century-Crofts, 1980. p. 146.
21. Brasil, B.; Jordan, R.; Leveless, A. H. - Beta-adrenoceptor blocking properties and cardioselectivity of Mand B 17. *Br. J. Pharmacol.* 48: 198, 1975.
22. Strobeck, J. E.; Frishman, W. F.; Sonnenblick, E. H. -The hemodynamic effects of pindolol in the treatment of systemic hypertension. *Cardiovascular. Rev. Rep.* 3: 1844, 1982.
23. Thulesius, O.; Gjores, J. E.; Berlin, E. - Vasodilating properties of beta-adrenoceptor blockers with intrinsic sympathomimetic activity. *Br. J. Clin. Pharmac.* 13: 2296, 1982.
24. Del Nero Jr., E.; Papaleo, M.; Moffa, P. J.; Ortiz, J. - *Semiologia Cardiológica não Invasiva*. Rio de Janeiro, Epume. 1979. p. 149.