

## HIPERTENSÃO ARTERIAL LEVE OU MODERADA. AVALIAÇÃO CLÍNICA, FONOMEKANOCARDIOGRÁFICA E ECOCARDIOGRÁFICA DO PINDOLOL E DO PROPRANOLOL

JORGE A. B. SEKEFF, MIRIAM SOLANGE PEREIRA BUENO, LUIZ HENRIQUE WEITZEL,  
RUBENS SANTANA THEVENARD, A. DE CARVALHO AZEVEDO

---

*Em 20 pacientes portadores de hipertensão arterial leve ou moderada, estudou-se o efeito de 2 betabloqueadores: pindolol (PIN), na dose de 10 a 20 mg/dia e do propranolol (PRO) na dose de 80 a 160 mg/dia, num ensaio "randomizado", cruzado e duplo-cego, através de avaliação clínica, fonomecanocardiográfica e ecocardiográfica. As pressões sistólica, diastólica e média diminuíram significativamente ( $p < 0,01$ ) com o PIN e PRO; a frequência cardíaca (FC) diminuiu expressivamente ( $p < 0,001$ ) com PRO, mas não se alterou com PIN. Não se observaram modificações da função ventricular com as 2 drogas. A resistência periférica total (RPT) diminuiu expressivamente ( $p < 0,05$ ) com o PIN e não se elevou significativamente com o PRO. O débito cardíaco (DC) caiu significativamente ( $p < 0,05$ ) com o PRO.*

*Concluiu-se que ambas as drogas foram equípotentes e eficazes na redução da pressão arterial, o PIN pela queda da RPT e o PRO pela diminuição do DC e da FC.*

---

No campo da medicina interna, os betabloqueadores adrenérgicos constituem-se, atualmente, num dos mais significativos avanços da terapêutica, cardiovascular ou não<sup>1-5</sup>. Desde que Pichard e Gillam<sup>6</sup>, em 1946, demonstraram o efeito anti-hipertensivo do propranolol, um grande número de betabloqueadores foi introduzido no armamentário terapêutico da hipertensão arterial (HA).

Em que pesem as várias diferenças farmacológicas dos beta-bloqueadores (cardiosseletividade, efeito de membrana, atividade simpaticomimética intrínseca, potência, duração de ação, etc), todos eles têm comprovada eficiência para reduzir os níveis de pressão arterial, através de mecanismos ainda não esclarecidos<sup>7,8</sup>.

A finalidade deste trabalho foi comparar a eficiência de 2 agentes betabloqueadores: o pindolol, com considerável atividade simpaticomimética intrínseca (ASI) e o propranolol, sem esta propriedade, no tratamento da HA leve ou moderada, através de variáveis clínicas, analisando-se simultaneamente o desempenho funcional do ventrículo esquerdo (VE), através da fonomecanocardiografia e ecocardiografia.

### MATERIAL E MÉTODOS

Procedeu-se a ensaio "randomizado", duplamente cego e cruzado, em 20 pacientes portadores de HA leve ou moderada, definida como pressão arterial diastólica entre 90 e 124 mmHg, nos quais se suspenderam todas as medicações em uso, uma semana antes do início do estudo. A pressão arterial foi tomada com o paciente em posição supina em repouso, durante 5 minutos, utilizando-se esfigmomanômetro aneróide, com manguito colocado no braço direito, obtendo-se 3 medidas sucessivas em curto intervalo. Considerou-se para análise a pressão arterial diastólica de nível mais baixo, definida no momento do desaparecimento dos ruídos de Korotkoff.

Analisou-se a frequência cardíaca (FC), a pressão arterial sistólica (PAS), a diastólica (PAD) e a média (PAM), obtida pela fórmula:  $PAD + 1/3 (PAS - PAD)$ .

Das variáveis fonomecanocardiográficas, foi determinada a sístole total (ST), medida do início da onda "q" do eletrocardiograma às primeiras vibrações do componente aórtico da 2ª bulha; o tempo de ejeção (TE), do início da ascensão do pulso carotídeo à incisura dicrótica; o período de pré-ejeção (PPE),

obtido pela subtração do TE da ST e o quociente sistólico (QS) dividindo-se o PPE pelo TE. Todas essas variáveis foram estudadas como índices (I), corrigindo-se seus valores para a FC, através das equações de regressão<sup>9</sup>. Os traçados fonomecanocardiográficos foram obtidos com aparelho Minorgraph da Elema Shonnader de 3 canais de inscrição direta, utilizando-se microfone dinâmico e transdutor EMT-510C com constante de tempo, de 2,6 s, com velocidade de papel de 100 mm/s.

Das variáveis ecocardiográficas, foram determinados, pelo modo M, o diâmetro diastólico (DD), o sistólico (DS), o volume diastólico final (VDF) =  $DD^3$ , o volume sistólico final (VSF) =  $DS^3$ , o volume sistólico (VS) =  $DD^3 - DS^3$ , a fração de ejeção (FE) =  $(DD^3 - DS^3 / DD^3) \times 100$ , o débito cardíaco (DC) =  $VS \times FC$  e a resistência periférica total (RPT) =  $PAM / DC$ . Os traçados ecocardiográficos foram obtidos em aparelhos Smith-Kline (Ekoline 20A)M e Berger (EC-117) e as medidas resultantes das médias de 5 ciclos de bom padrão.

Os compostos utilizados neste ensaio foram comprimidos de pindolol (PIN) de 10 mg e de propranolol (PRO) de 80 mg além de placebo (P). Os pacientes foram divididos aleatoriamente em 2 grupos (A e B) e analisados em 2 fases (I e II), na seguinte seqüência: fase I (4 semanas): grupo A-PIN e grupo B-PRO e fase II (4 semanas): grupo A-PRO e grupo B-PIN.

Usaram-se doses equípotentes das 2 drogas<sup>10,11</sup>. A do PIN variou de 10 a 20 mg (média  $15,26 \pm 5,3$ ) e a do PRO, de 80 a 160 mg (média  $128,89 \text{ mg} \pm 40,13$ ). O tratamento estatístico dos resultados foi feito comparando-se os valores dentro de cada grupo e entre os grupos utilizando-se a distribuição "t" de Student. O nível de significância foi 0,05.

## RESULTADOS

Os níveis de PAS, PAD e PAM reduziram-se significativamente e equivalentemente com o PRO e o PIN (tab. I). A FC caiu expressivamente com o PRO e não se alterou com o PIN. As variações dessas medidas foram: para a PAS de 10,8% ( $p < 0,01$ ) com o PRO e de 13,2% ( $p < 0,01$ ) com o PIN; a PAD variou de 12,2% ( $p < 0,001$ ) e de 10,9% ( $p < 0,01$ ) com o PRO e PIN, respectivamente; a PAM caiu de 11,7% ( $P < 0,001$ ) com o PRO e de 12,0% ( $p < 0,01$ ) com o PIN. A variação da FC não foi significativa (NS) com o PIN (0,3%) mas diminuiu expressivamente com o PRO de 13,6% ( $p < 0,001$ ).

As variáveis fonomecanocardiográficas (tab. II) não mostraram quaisquer modificações quando se compararam as condições P/PIN, P/PRO, PIN/PRO e P/P.

Das variáveis ecocardiográficas (tab. III), a única medida que sofreu variação estatisticamente significativa, comparando-se o PIN e o PRO, foi a RPT: com o PIN, houve uma queda significativa de 12,3% ( $p < 0,05$ ) e, com

**TABELA I - Valor médio (M), desvio padrão (SD) da pressão arterial sistólica (PAS), da média (PAM), da diastólica (PAD) em mmHg e da frequência cardíaca em bpm e resultados dos testes estatísticos conforme as fases do tratamento.**

		Placebo A	Pindolol	Placebo B	Propranolol	Placebo A x Placebo B	Pindolol x Propranolol
PAS (mmHg)	M	163,4	88,2	100,0	87,8	NS	NS
	SD	33,5	9,9	10,4	10,4		
			*		*		
PAM (nunHg)	M	120,7	106,2	121,1	106,9	NS	NS
	SD	20,5	11,1	14,1	14,8		
			*		**		
PAD (mmHg)	M	98,9	88,2	100,0	87,8	NS	NS
	SD	15,3	9,9	10,4	10,4		
			*		**		
FC (mmHg)	M	76,9	76,7	77,3	66,8	NS	**
	SD	10,5	10,0	9,1	10,1		

NS: não significativo; \*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,001$

**TABELA II - Medidas fonomecanocardiográficas.**

		Placebo A	Pindolol	Placebo B	Propranolol	Placebo A x Placebo B	Pindolol x Propranolol
IST	M	0,44	0,44	0,44	0,44	NS	NS
	SD	0,02	0,03	0,02	0,02		
			NS		NS		
IPPE	MS	0,12	0,12	0,13	0,12	NS	NS
	SD	0,02	0,02	0,02	0,02		
			NS		NS		
IE	M	0,32	0,32	0,32	0,32	NS	NS
	SD	0,02	0,02	0,02	0,02		
			NS		NS		
QS	M	0,39	0,37	0,40	0,36	NS	NS
	SD	0,07	0,09	0,07	0,07		
			NS		NS		

Índice de sistole total (IST), de pré ejeção (IPPE), de ejeção (IE). Quociente sistólico (QS); média (M) desvio padrão (SD) NS: não significativo.

o PRO, elevou-se, embora não significativamente. O DC teve também alteração oposta com as 2 drogas: aumentou 7,9% com o PIN e diminuiu 16,44% com o PRO, ambas variações não significativas. Também opostas foram as variações de VSF e FE com as duas drogas, embora NS: houve uma diminuição do VSF e um aumento da FE com o PIN e um aumento do VSF e diminuição da FE com o PRO.

## COMENTÁRIOS

Desde os trabalhos de Pichard e Gillam<sup>6</sup>, os betabloqueadores têm sido as drogas mais larga e eficazmente empregadas no controle da HA. Os mecanismos através dos quais eles diminuem a pressão arterial são controversos e especulativos. À luz da farmacologia, tem sido proposto que a ação hipotensora

TABELA III - Medidas ecocardiográficas.

		Placebo A	Pindolol	Placebo B	Propranolol	Placebo A x Placebo B	Pindolol x Propranolol
DD (mm)	M	4,7	4,6	4,5	4,6	NS	NS
	SD	0,5	0,5	0,3	0,5		
		NS		NS			
DS (mm)	M	2,6	2,6	2,6	2,7	NS	NS
	SD	0,4	0,4	0,3	0,4		
		NS		NS			
VDF (mm <sup>3</sup> )	M	91,4	98,1	95,6	97,5	NS	NS
	SD	27,7	28,8	29,2	19,1		
		NS		NS			
DC (ml/min)	M	5283	5741	5581	4668	NS	*
	SD	1800	1772	1574	1245		
		NS		*			
RPT (u)	M	26,4	20,9	23,4	25,8	NS	*
	SD	10,4	7,2	8,8	6,9		
		*		NS			
VS (mm <sup>3</sup> )	M	71,2	78,5	77,1	75,0	NS	NS
	SD	22,2	22,3	24,7	17,4		
		NS		NS			
VSF (mm <sup>3</sup> )	M	20,3	19,6	18,4	22,4	NS	NS
	SD	9,6	9,7	5,5	11,3		
		NS		NS			
FE (%)	M	78	80	81	77	NS	NS
	SD	8	6	3	10		
		NS		NS			

Diâmetro diastólico (DD), sistólico (DS); volumes sistólicos (VS) sistólico final (VSF), diastólico final (VDF); Débito cardíaco (DC); Fração de ejeção (FE), resistência periférica total (RPT); média (M); desvio padrão (DP); unidade (u); não significativo (NS); \* p < 0,05.

dos beta-bloqueadores decorreria <sup>12</sup>: 1) da redução do débito cardíaco; 2) da ação central, diminuindo a atividade adrenérgica vasoconstritora periférica; 3) de ação em nível dos barorreceptores; 4) da inibição da renina; 5) do bloqueio pressináptico, interferindo na liberação pós-ganglionar do neurotransmissor simpático; 6) da vasodilatação periférica, naqueles com ASI.

Quaisquer que fossem as vias de atuação, os betabloqueadores refletiriam seus efeitos modificando o DC e a RPT, reduzindo a pressão arterial, tanto intensamente quanto maior fosse o ‘tônus’ simpáticos <sup>2, 4, 15 18 19</sup>.

Neste ensaio, verificou-se que, sob a ação do PIN e do PRO, 4 variáveis se modificaram expressivamente: a pressão arterial (sistólica, diastólica e média), a FC, o DC e a -RPT, sem que essas alterações se acompanhassem de modificações do desempenho funcional do VE, avaliado pelos índices fonomecanocardiográficos.

Clinicamente, os efeitos hipotensores de, aproximadamente, 15 mg de PIN, e de 120 mg de PRO foram sensíveis e significativamente equivalentes. No que se refere à FC basal, o PRO reduziu-a expressivamente 13,6% (p < 0,001), o mesmo não se

verificando com o PIN, com o qual a FC se manteve estável. Estes achados concordam com os da literatura <sup>14,15</sup>, conquanto outras investigações tenham mostrado redução da FC basal com o PIN <sup>16-18</sup>. Tais diferenças têm sido atribuídas ao agonismo parcial da droga, que atuaria numa proporção inversa ao ‘tônus’ simpático <sup>2,4,15,18,19</sup>.

Em contraste com o PRO, com a qual a queda da pressão arterial pareceu resultar da expressiva diminuição da FC e do DC apesar da discreta elevação da RPT, o PIN reduziu os níveis tensionais, provavelmente, pela significativa redução da RPT, por força de sua pronunciada ASI, apesar da pequena elevação do DC.

Quando se cotejaram as variações do DC e da RPT nas situações P/PIN e P/PRO, verificou-se que essas 2 variáveis se comportaram opostamente: com PIN houve expressiva redução da RPT (21,3%; p < 0,05) com tendência à elevação do DC (7,9%; NS) enquanto que com PRO, significativa redução do DC (16,4%; p < 0,05) com tendência à elevação da RPT (10,5%; NS).

Conclui-se que: 1° ) tanto o PIN quanto o PRO reduziram os níveis de pressão arterial de forma significativa e equivalente nos pacientes portadores de HA leve ou moderada e 2°) nas condições do presente ensaio, o efeito anti-hipertensivo do PRO manifestou-se paralelamente com a diminuição da FC e do DC, enquanto com o PIN, a FC basal não se alterou e a RPT reduziu-se expressivamente, provavelmente por mecanismos vasculares periféricos resultantes de sua pronunciada ASI.

O PIN se constituiria na droga betabloqueadora anti-hipertensiva ideal, nos casos com FC basal reduzida ou com processos vasculares periféricos, nos quais a diminuição da RPT representaria benefício terapêutico associado.

## SUMMARY

The action of two beta-adrenergic blocking agents was studied in 20 patients with mild to moderate hypertension. Pindolol (PIN), a beta blocker with intrinsic sympathomimetic activity (10 to 20 mg/day) and propranolol (PRO) (80 to 160 mg/day) were given orally. A randomized, double-blind cross-over study, using clinical, phonomechanocardiographic and echocardiographic measurements were obtained. The degree of blood pressure reduction (systolic, diastolic and mean) was statistically significant (p < 0.01) with PIN and PRO; the heart rate (HR) was markedly decreased (p < 0.001) with PRO. but remained unchanged with PIN; no effect on ventricular function was noted with the two drugs; the total peripheral resistance (TPR) declined significantly (p < 0.05) with PIN and tended to increase, but not significantly with PRO. The cardiac output (CO) declined significantly with PRO.

In conclusion, both drugs were equally potent and effective in producing a reduction in the arterial

blood pressure, PIN by lowering the TPR and PRO by decreasing CO and HR.

#### REFERÊNCIAS

1. Frisman, W. H. - Beta-adrenoceptor antagonist: new drugs and new indications. *N. Engl. J. Med.* 305: 500, 1981.
2. Frisman, W. H.; Silverman, R. - Clinical pharmacology of new beta-adrenergic drugs. Part. 3: Comparative clinical experience and new therapeutic applications. *Am. Heart J.* 98: 119, 1979.
3. Connolly, M. E.; Kersting, F.; Dollery, C. T. - The clinical pharmacology of beta-adrenergic drugs. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 19: 203, 1976.
4. Frisman, W. H. - Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drug. Part 13: The beta-adrenergic block drugs: a perspective. *Am. Heart J.* 99: 665, 1980.
5. Moss, A. J. - Post infarction therapy with beta-blockers: who should be treated. *Int. J. Cardiol.* 1: 343, 1982.
6. Pichard, B. N. C.; Gillan, P. M. S. - Use of propranolol in treatment of hypertension. *Br. Med. J.* 2: 725, 1964.
7. Pichard, B. N. C. - Beta-adrenergic receptor blockade in hypertension: past, present and future. *Br. J. Clin. Pharmac.* 5: 379, 1978.
8. Frishman, W.; Silverman, R. - Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking, drugs. Part 2: Physiologic and metabolic effects. *Am. Heart J.* 97: 797, 1979.
9. Atié, J. - Intervalos sistólicos e diastólicos. Rio do Janeiro, 1979. (Tese apresentada à PUC/RJ).
10. Aellig, W. H. - Beta-adrenoceptor blocking activity and duration of action of pindolol and propranolol in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmac.* 3: 251, 1976.
11. Kaplan, N. M.; Holland, O. B.; Gomez-Sanchez, C. - In *Systemic Effects of Antihypertensives Agents.* D. M. Sambhi (ed), Stratton Press, New York, 1976. p. 207.
12. Man, in't Veld A. J., Schcalekamp Madh - How intrinsic sympathomimetic activity modulates the haemodynamic responses to beta-adrenoceptor antagonist. A Clue to the nature of their antihypertensive mechanism. *Br. J. Clin. Pharmac.* 13: 245 S, 1982.
13. Taylor, S. H. - Intrinsic sympathomimetic activity: Clinical fact or fiction? *Am. J. Cardiol.* 52: 16D, 1983.
14. Velasco, M.; Urbina-Quitana, A.; Morillo, J.; Guevara, J. Ramirez, A.; Hernandez, P. O. - Cardiac and systemic hemodynamic effects of pindolol in hypertensive patient. *Curr. Ther. Res.* 28: 972, 1980.
15. Svendsen, T. L.; Harlling, O. J.; Trap-Jensen, J.; Mcnair, A.; Bliddal, J. - Adrenergic beta-receptor blockage: hemodynamic importance of intrinsic sympathomimetic activity at rest. *Clin. Pharmac. Ther.* 29: 711, 1981.
16. Del Nero, Jr., E.; Lima, E. V.; Ortiz, J.; Matsumoto, A. ; Savioli, R. M.; Lima, V. R.; Zilenovski, A. M. - Avaliação ecocardiográfica e fonomecanocardiográfica da função ventricular esquerda antes e depois da administração de pindolol. Estudo em portadores de hipertensão arterial primária de grau leve e moderado. *Arq. Bras. Cardiol.* 40: 287, 1983.
17. Savioli, R. M.; Savioli Neto, F.; Lima, E. U.; Alonso, G. Martins, L. R. F.; Del Nero Jr., E. - Avaliação ecocardiográfica e fonomecanocardiográfica dos efeitos do propranolol e pindolol. sobre a função ventricular esquerda, em portadores de hipertensão arterial sistêmica. *Arq. Cardiol.* 42: 167, 1984.
18. Atterhog, J. H.; Duner, H.; Pernow, B. - Hemodynamic effect of long-term treatment with pindolol with special reference to the resistance and capacitance vessels of the forearm. *Acta. Med. Scand.* 202: 517, 1977.
19. Black, C. D.; Mann, H. J. - Intrinsic sympathomimetic activity: Physiological reality or marketing phenomenon. *Drug intelligence. Clin. Pharmacy.* 18: 554, 1984.