

Roland Veras Saldanha *
 Radi Macruz **
 Paulo Cesar Leite Santana ***
 José Jaime Galvão de Lima ****
 Silvio Zalc *****
 Fulvio Pileggi *****

Prazosin na hipertensão arterial essencial moderada e severa, não controlada com clortalidona. Estudo multicêntrico

Estudo multicêntrico abrangendo 19 centros de cardiologia e incluindo 398 casos de hipertensão essenciais (hipertensão moderada ou grave), foi desenvolvido em três etapas (fases I, II e III). Na 1.ª, utilizou-se a clortalidona; na 2.ª, clortalidona 50 mg + prazosin em doses crescentes até 15 mg/24h e, na 3.ª, clortalidona 50 mg + prazosin 15 mg + propranolol em doses progressivas até 240 mg/24h, enquanto não se obtivesse a normalização tensional. Trezentos e seis pacientes foram tratados na fase II e, desses, 76,5% normalizaram a PA. Quarenta hipertensos cumpriram a fase III, obtendo-se normalização tensional em 60% dos mesmos.

A frequência cardíaca não apresentou variações significativas nas fases I e II, não ocorrendo o mesmo na fase III. Ocorreram reações adversas na fase I, responsáveis por 5 casos de exclusão, na fase II foram excluídos 24 pacientes, 14 por "tontura", que constituiu a manifestação adversa mais importante. Nessa fase, predominaram reações de leve intensidade e sua ocorrência verificou-se na primeira e segunda semanas de prazosin. Controles laboratoriais revelaram variações discretas da potassemia, uremia, creatinemia e uricemia nas fases I e II próprias do emprego da clortalidona. Não houve modificação significativa da colesterolemia e trigliceridemia em nenhuma das fases.

A terapêutica da hipertensão a longo prazo deve atender não apenas à manutenção da pressão arterial (PA) em níveis satisfatórios, mas também à prevenção de determinadas alterações metabólicas que possam agravar os fatores de risco^{1,2}. Por este motivo, drogas que potencialmente acarretem hiperuricemia, hiperglicemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, requerem controles laboratoriais periódicos. Uma alternativa sensata consiste no emprego de associações de drogas desprovidas destes efeitos ou mesmo dotadas da capacidade de atenuar alguns deles. Nesse sentido, o prazosin assume destacada importância.

O prazosin é um derivado quinazolinico, cuja molécula é semelhante à do AMP cíclico³. Exerce ação farmacológica, principalmente, através do bloqueio α - adrenérgico pós-sináptico (receptor - α_1), resultando em diminuição da resistência periférica. Essa ação, entretanto, não afeta os receptores pré-sinápticos (receptores α_2) os quais controlam a liberação de noradrenalina no neurônio simpático, por mecanismo de "feed-back", acarretando redução da

mesma, quando ativados^{4,7}. O bloqueio seletivo de receptores α_1 , em parte explica a não ocorrência de taquicardia, aumento de débito cardíaco e hiperreninemia na vigência do prazosin^{8,9}. Esses aspectos contrastam com os encontrados na utilização das drogas que atuam diretamente sobre a musculatura lisa da parede vascular (hidralazina, diazóxido, nitroprussiato de sódio) promovendo diminuição da resistência periférica^{9,10}.

Com relação às implicações metabólicas, o prazosin não tem efeito hiperglicemiante, não aumenta a uricemia e não eleva (podendo até reduzir) os níveis sanguíneos de LDL, VLDL e triglicérides¹¹⁻¹⁴. Entretanto, em nosso meio vêm sendo empregadas posologias modestas, o que limita, em algumas situações, os benefícios anti-hipertensivos que poderiam ser obtidos.

A proposição deste estudo multicêntrico foi tratar portadores de hipertensão moderada ou grave, inicialmente com diurético, depois, diurético e prazosin e, a seguir, se necessário, diuré-

* Professor-Livre-Docente, Chefe da Equipe de Hipertensão do INCOR - FMUSP.

** Professor-Adjunto, Chefe da Divisão de Clínica do INCOR - FMUSP.

*** Médico-Estagiário da Equipe de Hipertensão do INCOR - FMUSP.

**** Médico da Equipe de Hipertensão do INCOR-FMUSP.

***** Professor-Titular, Diretor Geral do INCOR - FMUSP.

tico, prazosin e β -bloqueador. Através de doses crescentes do prazosin (até limite de 15mg/ 24 horas) buscou-se uma resposta anti-hipertensiva eficaz, considerando-se ser um esquema racional e mais abrangente.

Material e métodos

Foram estudados 15 a 20 pacientes em cada um de 19 centros de cardiologia do país, totalizando 398 portadores de hipertensão essencial moderada (pressão diastólica, na posição deitada, entre 105 e 114 mm Hg) ou severa (pressão diastólica na posição deitada entre 115 e 130 mm. Hg), de ambos os sexos e com idades variando entre 30 a 60 anos (média 45,8 + 8,5).

Não foram incluídos portadores de hipertensão arterial secundária a doença difusa do conetivo, nefropatia e outras entidades nem com insuficiência cardíaca congestiva, (ICC), obstrução brônquica, claudicação intermitente, sinais ou seqüelas de doença vascular cerebral ou disfunção hepática ou mulheres grávidas ou que estivessem amamentando.

Os dados sobre sexo, idade, raça, obesidade (definida como 10% ou mais de excesso sobre o peso ideal, segundo a tabela da "Association of Life Insurance Director and Actuarial Society of America", Nova York), grau de hipertensão (moderada ou severa), presença de antecedente familiar de hipertensão, tratamento prévio de hipertensão e existência de hipertensão há mais de 3 anos estão na tabela I.

O estudo foi aberto, não comparativo, obedecendo ao critério de terapêutica em etapas, iniciado-se com clortalidona e associando-se seqüencialmente o prazosin e o propranolol, enquanto não se obtivesse controle da PA. Considerou-se controle quando a PA diastólica nas posições em pé e deitada fosse igual ou inferior a 90 mm. Hg. A PA foi medida 3 vezes em cada posição, sendo na posição deitada, após 15 minutos de repouso e, em pé, depois de 2 minutos de permanência nesta postura.

A dose de clortalidona, prazosin e propranolol foi aumentada a cada semana, de acordo com o esquema abaixo.

- "cleaning": duas semanas sem medicação, para os pacientes que já estavam em tratamento;

- fase I: clortalidona - 50 mg na primeira semana, aumentando para 100 mg, na 2.º e 3.º semanas;

- fase II: clortalidona - 50 mg + prazosin, iniciando com 1 mg durante 3 dias e aumentando progressivamente na seguinte ordem para 2 mg durante 4 dias; 5 mg durante 7 dias; 7,5 mg durante 7 dias; 10 mg durante 7 dias; 12,5 mg durante 7 dias e, finalmente, para 15 mg durante 7 dias.

- fase III: clortalidona - 50 mg + prazosin - 15 mg + propranolol - 80 mg durante 7 dias, aumentando para 160 mg durante 7 dias, na 2.º semana, e para 240 mg na 3.º semana.

A fase I teve como finalidade triar os pacientes para a(s) etapa(s) subsequente(s), quando se introduziu o prazosin. As tabelas I, II, III e IV mostram a distribuição dos hipertensos na fase II, conforme raça, faixa etária sexo,

raça de hipertensão e obesidade, respectivamente.

Durante a terapêutica instituída, fez-se o controle da potassemia uremia, creatininemia, uricemia, colesterolemia, trigliceridemia e contagem de eritrócitos, além de exame de fundo de olho e ECG, antes e após controle da PA.

Tabela I - Distribuição dos 398 hipertensos admitidos no estudo e dos 306 tratados com prazosin, segundo sexo, idade, raça, obesidade, grau de hipertensão, existência de hipertensão há mais de 3 anos, antecedente familiar de hipertensão e tratamento prévio.

	398		306	
	pacientes incluídos no estudo		pacientes tratados com prazosin	
	N.º	%	N.º	%
Homens	139	(35)	120	(39)
Mulheres	259	(65)	186	(61)
Idade (anos)	45,8 ± 8,5		46,3 ± 15,8	
Branco	208	(54)	156	(52)
Obesos	160	(40)	124	(41)
Hipertensão moderada	172	(43)	109	(36)
Hipertensão severa	226	(57)	197	(64)
Hipertensão > 3 anos	250	(63)	197	(64)
Em tratamento	198	(50)	157	(51)
Antecedente familiar	243	(61)	186	(61)

Tabela II - Raça e Idade dos pacientes Incluídos na fase II (clortalidona + prazosin).

Raça	Idade (em anos)			Total (%)
	30-39 (%)	40-49 (%)	50-60 (%)	
Branca	28 (18)	60 (39)	65 (43)	153 (100)
Negra	31 (33)	34 (36)	29 (31)	94 (100)
Outras	10 (21)	21 (45)	18 (34)	47 (100)
Total	69 (24)	115 (39)	110 (37)	294* (100)

* Dos 306 pacientes, 12 foram excluídos por dados incompletos

Os dados obtidos nas avaliações semanais foram comparados pelo teste da diferença média utilizando-se a distribuição t de Student. O nível de significância foi 0,05, marcando-se com asterisco as estatisticamente significantes.

Resultados

Dos 398 pacientes, foram excluídos, na fase I, (tab. V) 5 por reações adversas; 18 por abandono e 69 (17%) por reduzirem a PA de níveis médios iniciais de 172,6 mm Hg ± 16,6 e 112,3 mm. Hg ± 6,1 para 137,1 mm Hg ± 11,7 (t = 14,53 *) e 87,2 mm Hg ± 4,2 (t = 28,15 *). Trezentos e seis permaneceram com a PA elevada e constituíram o total de pacientes da fase II. Desses, foram excluídos no decurso da fase II (tab. V) 24 por reações adversas e 8 por abandono da terapêutica. Por conseguinte, 274 completaram a fase II, e, dentre estes, 234 (85%) normalizaram a P.A, cujos valores médios passaram de 161,1 mm. Hg ± 18,9 e 105,4 mm. Hg ± 8,2 para 140,3 mm Hg ± 11,8 (t = 14,61 *) e 87,1 mm Hg ± 4,1 (t = 31,14 *) (gráfico 2).

A seqüência da normalização da PA (gráfico 1) ocorreu em 93 (40%) pacientes na 1.ª semana (2mg/24h de prazosin), em 64 (27%) na 2.ª semana (5 mg: de prazosin/24h) e em 38 (16%) na 3.ª semana (7,5 mg/24h). Portanto, 195 (83%) dos pacientes passaram a ter níveis

Tabela III - Grau de hipertensão, sexo e idade dos pacientes Incluídos na fase II (clortalidona + prazosin)

categoria	sexo	Idade				Total	(%)
		30-39	(%)	40-49	(%)		
Hipertensão moderada	masculino	9	(25)	9	(25)	18	(50)
	feminino	19	(26)	27	(38)	26	(36)
	total	28	(26)	36	(33)	44	(41)
Hipertensão severa	masculino	16	(20)	31	(39)	33	(41)
	feminino	28	(25)	49	(43)	36	(32)
	total	44	(23)	80	(41)	69	(36)
Total		72	(24)	116	(39)	113	(37)
						301*	(100)

* Dos 306 pacientes, cinco foram excluídos por dados incompletos.

Tabela IV - Grau de hipertensão dos pacientes obesos incluídos na fase II segundo a idade (clortalidona + prazosin).

Categoria	Idade (em anos)			Total (%)
	30-39 (%)	40-49 (%)	50-60 (%)	
Moderada	18 (36)	17 (34)	15 (30)	50 (100)
Severa	18 (25)	30 (42)	24 (33)	72 (100)
Total	36 (29)	47 (39)	39 (32)	122 (100)

* Dos 306 pacientes, 12 foram excluídos por dados incompletos

Tabela V - Tipos de reações adversas e exclusão de pacientes nas três fases do tratamento da hipertensão.

	N.º de pacientes excluídos		
	Fase I	Fase II	Fase III
Tontura	1	14	-
Fadiga/sonolência	-	2	-
Palpitação	-	1	-
Cefaléia	-	3	-
Diversos	4	4	-
Total	5	24	-

Fase I - clortalidona; Fase II - clortalidona + prazosin; Fase III - clortalidona + prazosin + propranolol.

Tabela VI - Distribuição dos 306 pacientes incluídos na fase II em função do grau de hipertensão e controle da PA

	Pacientes incluídos na fase II	Pacientes controlados na fase II
Hipertensão moderada	109 (35,5%)	96 (88%)
Hipertensão severa	191 (64,5%)	138 (70%)
Total	306 (100%)	234 (76,5%)

Fase II - clortalidona + prazosin

de pressão normais ao final de 21 dias. A dose média, que controlou a P.A na fase II, foi 5,3 mg/dia de prazosin.

Dos pacientes portadores de hipertensão moderada, 96 (88%), normalizaram a PA nessa 2.ª fase do estudo, enquanto 138 (70%) dos que apresentaram hipertensão severa obtiveram este resultado (tab. VI).

Considerando-se o peso, verificamos que, dentre os portadores de hipertensão moderada, 51 (47%) eram obesos e 58 (53%) não obesos. Dos primeiros, 44 (86%) e dos segundos, 52 (90%) normalizaram a PA. Com relação aos portadores de hipertensão severa, 73 (37%) eram obesos, dos quais 50 (68%) normalizaram a PA, enquanto dos 124 (63%) não obesos, 88 (71%) chegaram ao mesmo resultado. As diferenças não foram significativas.

Os 40 hipertensos restantes foram submetidos ao esquema da fase III. Houve significativo decréscimo da PA Para valores médios iniciais de 163,8 mm Hg ± 22,0 e 107,2

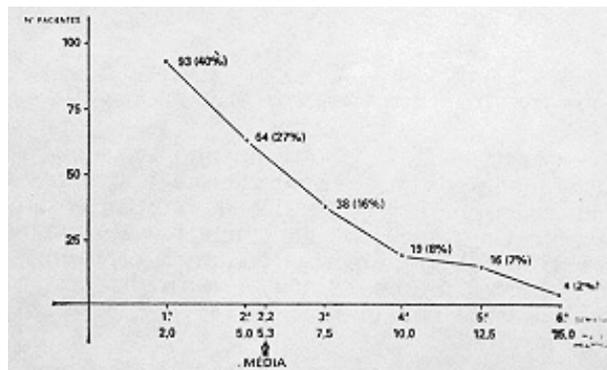


Gráfico 1 - Níveis de pressão inicial e final dos 274 pacientes, na fase II (clortalidona + prazosin).

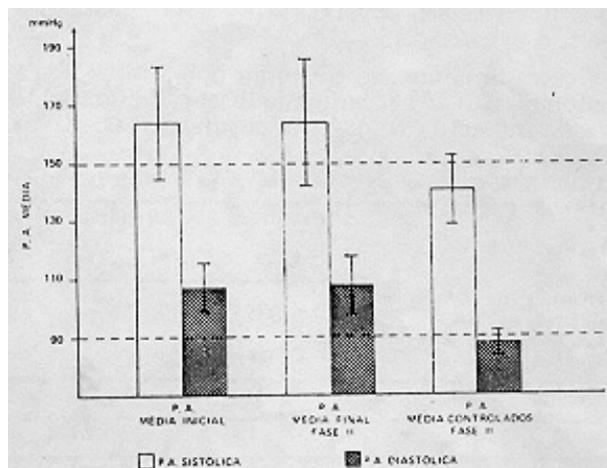


Gráfico 2 - Distribuição dos 234 pacientes com pressão arterial normalizada, em função da dose necessária de prazosin, durante a fase II.

mm Hg ± 10,2 ocorreu queda para 148,4 mm Hg ± 17,8 (t = 3,48 *) e 94,9 mm Hg ± 5,0 (t = 6,94 *) no final do período (gráfico 3). Considerando-se apenas os casos em que se verificou normalização da PA (23 casos), os resultados foram os seguintes: médias iniciais 161,5 mm Hg ± 18,2 e 105,7 mm Hg ± 10,7 e médias finais 141,1 mm Hg ± 13,3 (t = 4,42 *) e 87,4 mm Hg ± 4,2 (t = 7,76 *).

Com respeito à intensidade da hipertensão dos 40 hipertensos estudados nessa fase, 2 apresentavam hipertensão moderada e 38 hipertens-

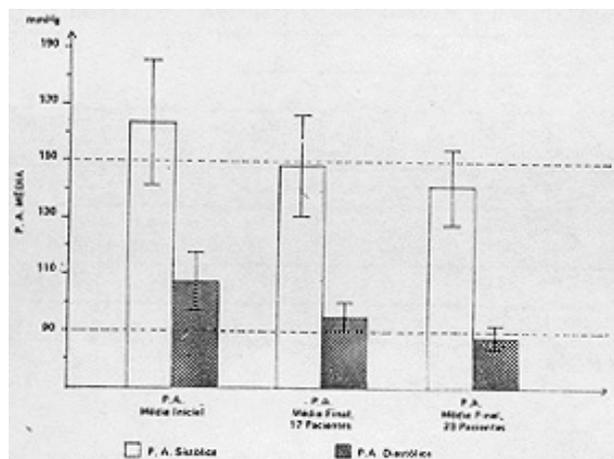


Gráfico 3 - Níveis de pressão inicial e final dos 40 pacientes na fase III (clortalidona + prazosin + propranolol).

são severa. Não se obteve normalização nos 2 casos de hipertensão moderada e houve normalização em 23 (60%) dos com hipertensão severa. Os 2 pacientes com hipertensão moderada e 16 dos com hipertensão severa eram obesos. Desses últimos, 9 (56%) normalizaram a PA e dos 22 não obesos, 14 (64%) obtiveram esse resultado.

Dos 306 pacientes, pois, 257 (84%) normalizaram a PA, 17 (5,5%) apresentaram redução dos níveis tensionais, 24 (8,0%) foram excluídos por reações adversas e 8 (2,5%) abandonaram o estudo (tab. VII).

Em uma análise conjunta das 3 fases constatou-se não

ter havido modificação significativa da média da frequência cardíaca (FC) na fase I e na fase II. O mesmo não ocorreu, entretanto, na fase III (tab. VIII), em que se registrou

Tabela VII - Avaliação global envolvendo 306 Pacientes hipertensos submetidos a esquemas terapêuticos com diurético + prazosin e diurético + prazosin + propranolol

	N.º de pacientes
PA normalizada	257 (84%)
PA diminuída	17 (5,5%)
Exclusão	24 (8,0%)
Abandono	8 (2,5%)
<hr/>	
	306 (100%)

Tabela VIII - Média e desvio padrão dos valores da frequência cardíaca, antes e após as fases I, II e III.

	Fase I (clortalidona)		Fase II (prazosin)		Fase III (propranolol)	
	antes	após	antes	após	antes	após
Média	81,43	79,52	81,24	79,98	82,25	70,25
Desvio padrão	10,57	13,91	10,06	12,71	8,87	16,12
Total de pacientes	393	393	301	301	40	40

Tabela IX - Incidência e Intensidade de reações adversas.

	Leve		Moderada		Severa		Total	
	N.º	(%)	N.º	(%)	N.º	(%)	N.º	(%)
Fase II	77	(47)	62	(37)	27	(16)	166	(100)
Fase III	2	(33)	1	(17)	3	(50)	6	(100)
Total	79	(46)	63	(37)	30	(17)	172	(100)

Tabela X - Tipos de reações adversas e exclusão observadas nos 3% pacientes incluídos na fase II.

	Tontura		Palpitação		Fadiga/sonolência		Cefaléia		Diversas		Total de pacientes	
	N.º	(%)	N.º	(%)	N.º	(%)	N.º	(%)	N.º	(%)	N.º	(%)
Controle da PA quando da RA	15	(5)	1	(0)	2	(1)	2	(1)	4	(1)	24	(8)
PA não controlada quando da RA	47	(15)	13	(4)	10	(3)	4	(1)	10	(3)	84	(27)
Exclusão	14	(5)	1	(0)	2	(1)	3	(1)	4	(1)	24	(8)
Total	76	(25)	15	(5)	14	(5)	9	(3)	18	(5)	132	(43)

Fase II - clortalidona, + prazosin; RA - reações adversas.

Tabela XI - Diferenças entre os valores dos exames bioquímicos antes e após o tratamento não fases I, II e III.

Dosagens séricas	Fase I		Fase II		Fase III	
	Diferença	t	Diferença	t	Diferença	t
Potássio	-0,36	4,32*	-0,17	5,30*	-0,35	3,10*
Uréia	11,81	2,97*	-1,56	1,66	3,50	0,54
Cretenina	0,09	2,08*	-0,01	0,38	-0,03	0,26
Acido úrico	0,59	2,41*	0,84	4,92*	0,10	0,30
Colesterol	8,67	1,16	4,71	2,63	2,27	0,22
Triglicérides	10,24	1,89	0,45	0,13	-0,62	0,04
Eritrócitos	-0,20	3,69*	-0,02	0,80	0,03	0,39

Fase I - clortalidona; Fase II - clortalidona + prazosin; Fase III - clortalidona + prazosin + propranolol.

significativa diminuição da FC, não obstante, em nenhum caso, se detectou FC inferior a 50 bpm.

Na fase I, 5 pacientes, devido à intensidade das reações adversas (tontura, intolerância gástrica, etc), interromperam o tratamento (tab. V).

Na fase II, as reações adversas manifestaram-se na 1.ª e 2.ª semanas, declinaram acentuadamente nas 2 semanas

seguintes e praticamente desapareceram na 5ª semana. Predominaram manifestações de leve intensidade, com baixo porcentual de reações severas (tab. IX). Tontura foi a queixa mais frequente (76-25%), sendo inclusive a principal causa de exclusão (14-5%), (tab. X). As demais reações adversas foram irrelevantes, assumindo alguma impor-

tância apenas na 1 a semana. Dessas, as queixas de palpitação, fadiga e sonolência foram as mais frequentes.

Na fase III registraram-se apenas 3 casos com reações adversas atribuídas ao acréscimo do propranolol. Por ordem de importância, assinalou-se tontura - astenia e epigastralgia (1 caso), não se verificando nenhuma exclusão nesta fase.

Na tabela XI estão representadas as diferenças médias e o valor da estatística t correspondentes aos exames de sangue realizados antes e após cada uma das 3 fases. Houve redução do potássio sérico na fase I, persistindo nas fases II e III. A uréia e a creatinina elevaram-se na fase I, retornaram ao normal na fase II e assim permaneceram na fase III. O ácido úrico elevou-se na fase I, permaneceu elevado na fase II, normalizando-se na fase III. A colesterolemia e trigliceridemia não apresentaram variações significativas em nenhuma das fases. Registrou-se diminuição do número de eritrócitos na fase I.

Não foram encontradas alterações relevantes no exame de urina tipo I, ECG e exame de fundo de olho.

Comentários

Os portadores de hipertensão moderada ou severa geralmente requerem esquemas terapêuticos incluindo duas, três ou mais drogas. Entretanto, um porcentual expressivo destes hipertensos pode ser controlado com o uso exclusivo de um salurético. Na 1.ª, etapa deste estudo, 17% dos pacientes tiveram suas pressões normalizadas unicamente na vigência do uso da clortalidona. Os demais apresentaram significativa diminuição do nível tensional, porém mantiveram-se com cifras acima da normalidade, sendo então tratados com clortalidona 50 mg + prazosin, em doses crescentes de 1,0 a 15 mg/d.

A adição do prazosin efetivamente condicionou um alto porcentual de normalização, uma vez que dos 274 casos que cumpriram a fase II, 85% atingiram a normalidade. Os portadores de hipertensão moderada, como seria esperado, apresentaram maior porcentual de normalização em confronto com os casos de hipertensão severa. Entretanto, na categoria de hipertensão moderada, o fator excesso ponderal não influenciou significativamente na resposta à terapêutica anti-hipertensiva. Esse mesmo tipo de comportamento verificou-se também nos portadores de hipertensão severa com e sem excesso de peso. É interessante notar que, em 40% dos casos controlados na fase II, se obteve a normalização do nível tensional com dose de 2 mg/24 h de prazosin. Em um número muito reduzido (2%), chegou-se a utilizar a dose de 15 mg/24 h.

O efeito hipotensor consequente ao acréscimo do propranolol ao esquema com prazosin tem sido relatado^{10,15,16}. O uso do propranolol restringiu-se a 15% dos hipertensos que completaram a fase II. Conseguiu-se normalizar a

PA em 60% dos portadores de hipertensão severa. O excesso de peso nesse grupo parece ter influenciado, aumentando a resistência à terapêutica, pois os não obesos

mostraram normotensão em 64% e os obesos, em 56%. Dos 306 hipertensos das fases II e III, sem considera os 32 indivíduos que não completaram o estudo, todos apresentaram importante redução do nível tensional e 257 (84%) alcançaram níveis normais.

A FC, normalmente, não sofre variações significativas na vigência do uso de diuréticos o mesmo ocorrendo em relação ao prazosin^{17,18}, o qual reduz a resistência e capacitância vascular¹⁹, assim balanceando a diminuição da resistência arteriolar e venosa, de modo a manter inalterado, ou apenas com discreta diminuição a pressão atrial direita²⁰ preservando a FC e o débito cardíaco¹⁰. Entretanto, é habitual a diminuição da FC com o uso de propranolol. Realmente foi esse o comportamento verificado em nosso estudo, sem que se registrassem casos de acentuada bradicardia, talvez em virtude da participação do prazosin.

Os efeitos adversos na fase II foram predominantemente de discreta intensidade e de caráter transitório, comparando nos primeiros 15 dias. As queixas de tontura foram as mais frequentes, o que está de acordo com a literatura^{4,9,19}. A atividade sexual e aptidão física foram mantidas inalteradas. A associação do propranolol não acrescentou reações adversas relevantes.

As variações nos exames laboratoriais na fase I corresponderam às ocorrências habituais do uso de saluréticos. A permanência do diurético nas fases II e III não agravou a hipopotassemia que se instalou na fase I, havendo, ao contrário, uma atenuação, ou mesmo desaparecimento desta alteração. Em parte, isso pode ser devido à redução da dose de clortalidona no início da fase II.

Não se evidenciaram desvios significativos no colesterol total e nas taxas de triglicérides não obstante, ter sido registrado que o propranolol diminui HDL e aumenta LDL e VLDL ligados ao colesterol, além de aumentar a trigliceridemia^{21,25}.

A utilização do propranolol ocorreu por período relativamente curto e foi restrita apenas a 40 (13%) dos 306 pacientes. Não se pode, entretanto, descartar a ação "protetora" do prazosin contra a elevação dos lípides aterogênicos, que possivelmente se processa através do aumento dos níveis de AMP cíclico o qual pode suprimir a lipogênese hepática²¹.

O prazosin é de metabolização hepática²⁶, o que favorece seu uso em nefropatas crônicos com uremia. Por outro lado a inexistência de restrição para o tratamento de diabéticos, portadores de gota, pneumopatia obstrutiva, de insuficiência vascular periférica e ICC, aliada a sua ação anti-aterogênica e à boa tolerância torna-o uma opção útil nos esquemas anti-hipertensivos a longo prazo.

Summary

A large scale study was conducted in patients with moderate and severe essential hypertension. Treatment was initiated by chlorthalidone, then followed by chlorthalidone plus prazosin and finally chlorthalidone plus

prazosin sin plus propranolol. The regiment for prazosin was increased weekly up to a maximum of 15 mg/day.

The study was carried out in 19 cardiology centers of the country in a total of 398 patients between 30 and 60 years of age, as a open non-comparative multicenter program.

The change, in blood pressure, some biochemical parameters, EKG and fundoscopy were also analyzed before and after treatment.

From the total 306 patients needed prazosin in their therapy (109 with moderate and 197 with severe hypertension), where 234 (76,5%) had their hypertension controlled.

Forty patients (two with moderate and 38 with severe hypertension) required propranolol added to the treatment with chlorthalidone plus prazosin. While 23 (60%) patients with severe hypertension normalized their pressure, two patients with moderate hypertension did not.

Heart rate was not significantly affected during chlorthalidone alone or chlorthalidone plus prazosin administration, but significantly changed after propranolol addition.

Adverse reactions occurred in the three phases of the study. In the prazosin phase, adverse reactions occurred mainly in the first and second week of the treatment, specifically in the mild cases. In this phase, 25% reported dizziness, which was responsible for 5% of the drop-outs of the study.

The changes of the phase I laboratory controls were in agreement to the changes reported after natriuretic drug. The reduction in the circulating potassium was not exacerbated in phases II and III, but there was a tendency for correction of these alterations. The use of prazosin in patients with diabetes, obstructive pulmonary disease, ICC and some others did not restrict treatment. Moreover, its anti-atherogenic action and good tolerance makes prazosin a useful option in long term anti-hypertensive treatment schedules. In this study, 195 (83%) of the 234 patients that decreased hypertension with prazosin obtained this control in the three first weeks of the treatment. The mean dose and mean duration in the 234 patients who controlled the arterial pressure with prazosin were 5,3 mg/day and 2,2 weeks, respectively.

Agradecimentos

Este estudo teve a coordenação dos Profs. Drs. Roland V. Saldanha e Radi Macruz e foi realizado graças à participação e empenho dos Drs. Aarão Benchimol, (Rio de Janeiro), Almiro V. Melo F.º (Salvador), Antonio C. Seda (Rio de Janeiro), Armênio C. Guimarães (Salvador), Artur B. Ribeiro (São Paulo), Cláudio Benchimol (Rio de Janeiro), Eduardo T. L. M. Ferreira (Salvador), Fernando R. Pompeo (Belo Horizonte), Gastão P. Cunha (Curitiba), Humberto J. Isaac. (Ribeirão Preto), Jaime T. Portos (Porto Alegre), João C. Rocha (Campinas), José E. Assad (Rio de Janeiro), Leandro C. Grandini (Ribeirão Preto), Martha S. Porchat (Rio de Janeiro), Marcos A.A. Pereira (Curitiba), Nagib Assi (Recife), Oni R. Bueno (Curitiba), Oto Santana (Salvador), Paulo A. R. Jorge (Campinas), Paulo C. Leite (São Paulo), Pau-

lo Q. Borba (Recife), Paulo Schlesinger (Rio de Janeiro), Rubens Maciel (Porto Alegre), Salvador S. Ramos (Porto Alegre) e com a colaboração da Divisão Médica da Pfizer S/A.

Referências

- Hulley, S. P., Rosenmenn, R.; Bowol, R. et al. -Epidemiology or a guide to clinical decision. The association between tryglyceride and coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 302: 1382, 1980.
- Miller, G. J. - High density lipoproteins and atherosclerosis. *Ann. Rev. Med.* 31: 97, 1980.
- Lowenstein, J.; Steele, J. M. - Prazosin. *Am. Heart J.* 95: 262, 1978.
- Okun, R.; Maxwell, M. - Long-term antihypertensive therapy with prazosin plus a diuretic. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1 (suppl.): 521, 1979.
- Cambridge, D.; Davey, M. J.; Massingham, R- Prazosin, a selective antagonist of post-synaptic α - adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.* 59: 514, 1977.
- Doxey, J. C.; Smith, C. F. C.; Walker, J. M. - Selectivity of blocking agents for pre and post-synaptic α - adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.* 60: 91, 1977.
- Roach, A. G.; Lefevre, F.; Cavero, I - Effets of prazosin and phentolamine on cardiac pre-synaptic α -adrenoceptors in cat, dog and rat. *Clin. Exp. Hypertension*, 1: 87, 1978.
- Lowenstein, J.; Steele, J. M., Jr. - Prazosin: Mechanism of action and role in anti-hypertensive therapy. *Cardiovasc. Med.* 4: 885, 1979.
- Stokes, G. S.; Oates, H. F. - Prazosin new alpha-adrenergic blocking agent in treatment of hypertension *Cardiovasc. Med.* 3: 41, 1978.
- Freis, E. D.; Rose, J. C.; Higgins, T. F. Finnerty, F. A.; Kelley, R. T ; Portenope, E. A. - The hemodynamic effects of anti-hypertensive drugs in man: IV-1. Hydrzinothiazine. *Circulation.* 8: 199, 1953.
- Leren, P.; Eide, I; Foss, O. P. et al. - High density lipoprotein cholesterol and antihypertensive drugs. *The Oslo Study Br. Med.* 7: 1978, ii: 403.
- Leren, P.; Helgeland, A.; Holme, I. et al. - Effect of propranolol and prazosin on blood lipids. *Lancet*, II: 4, 1980.
- Kokubu, T., Itoh, I.; Kucito, H. et al. - Effect of prazosin on serum lipids. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 4 (suppl. 2): S225, 1982.
- Velasco, M.; Silva, H.; Morillo, J. et al. - Effect of prazosin on blood lipids and on thyroid function in hypertensive patients. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 4 (suppl. 2): S225, 1982.
- Stokes, G. S.; Gain, J. M.; Mahony, J. F. Stewart, J. H - Long-term use of prazosin in combination or alone for treating hypertension. *Med. J. Aust.* 2 (suppl. 1): 13, 1977.
- Marshall, A. J.; Barret, D. W.; Pocock, J.; Heaslon, S. T - Evaluation of beta-blockade, bendrolinazide and prazosin in severe hypertension, *Lancet*, 1: 27, 1977.
- Freis, E. D. - Treatment of the hypertensive patient. *Times.* May 1978.
- Gifford, R. W. - Managing hypertension. *Postgrad. Med.* 61: 153, 1977.
- Awan, N. A.; Miller, R. R.; Marwell, K.; Mason, D T. - Effects of prazosin on forearm resistance and capacitance vessels. *Clin. Pharmacol. Ther.* 22: 79, 1978.
- Mason, A.; Tommasi, A. M.; Baggioni, F., Bagni, I. -Hemodynamic study in men of medium term treatment with a new aminoquinalizone antihypertensive agent. In: Cotton, D. W. K. ed. - Prazosin: Evaluation of a New Antihypertensive Agent. *Excerpta Médica*, Amsterdam, 1974, p. 54.
- Kirkendall, J. L. Oestuf, M. L.; Zana, A. - Prazosin and clonidine for moderately severe hypertension. *JAMA*, 240: 2553, 1978.
- Alderman, M. - Hypertensive therapy and LHD risk modification. Pfizer Laboratories Division, New York, 1980.
- Gemma, G.; Montanori, Montaroni, G.; Suppe, G.; Paralono, A. Franceschini, G. Mauten, O.; Sirtori, C. R. - Plasma lipid and lipoprotein changes in hypertensive patients treated with propranolol and prazosin. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* vol. 4 (Suppl. 2): 5233, 1982.
- Allison, S. P.; Chamberlain, M. J.; Miller, J. E. et al. - Effects of propranolol on blood sugar insulin and free fatty acids. *Diabetologia.* 5: 339, 1969.
- Tanaka, N.; Sakagueli, S.; Oshige, K. M. et al. -Effect of chronic administration of propranolol on lipoprotein composition. *Metabolism*, 25: 1071, 1976.
- Taylor, J. A.; Twomey, T. M.: Schoch Von Witteman, M. - The metabolic fate of prazosin. *Xenobiotica.* 7: 357, 1977.