

TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL COM DOSE ÚNICA DIÁRIA DE GUANFACINA

PAULO CÉSAR B. VEIGA JARDIM*, SALVADOR RASSI*, MURIEL LOPES**,
 PAULO ROBERTO SIMIONI**, ERSO GUIMARÃES*, MÁRIO F. C. MARANHÃO**,
 CELSO CELENO PORTO*

Foram estudados 52 pacientes portadores de hipertensão arterial leve ou moderada (pressão diastólica até 115 mm Hg), com guanfacina, em dose única. Em todos foi afastada disfunção renal ou outra doença concomitante. Após 2 semanas de placebo, iniciou-se medicação na dose de 0,5 mg por dia ao deitar, aumentando-se progressivamente quando necessário, a cada duas semanas, até o máximo de 3 mg por dia. Os pacientes foram seguidos por 10 semanas. Terminaram o estudo 47 pacientes, conseguindo-se normalização da pressão arterial diastólica (≤ 90 mm Hg) em 39 (83%). Nos demais, (17%), houve diminuição da mesma. A dose média ideal situou-se entre 1 e 2 mg. Em apenas um caso, foi necessária a suspensão do tratamento por efeito colateral (intensa sonolência). Os demais efeitos colaterais foram de intensidade leve ou moderada, sendo boca seca e sonolência os mais freqüentes (53% e 28%, respectivamente). Conclui-se que a guanfacina, como monoterapia, representa mais uma opção para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial leve ou moderada.

A hipertensão arterial representa uma das enfermidades mais importantes no mundo moderno, ocupando lugar de destaque como causa de morbidade e de mortalidade. Por ser doença de massa, porém, passível de controle, seu diagnóstico precoce e tratamento adequado podem impedir as complicações que determinam sofrimento, invalidez ou morte de milhões de pessoas.

Várias drogas são utilizadas em seu controle, mas novas substâncias têm sido sintetizadas, algumas em fase de avaliação clínica. Entre essas, destaca-se a guanfacina, um derivado de guanidina (fig. 1), cujo efeito é semelhante ao da clonidina. Tem ação central, por estimulação dos alfa-receptores, que liberam noradrenalina, com conseqüente inibição do sistema nervoso simpático e queda da resistência periférica. Age como agonista ao nível de receptores alfa 2 (pré-sinápticos) principalmente do coração, inibindo o "turnover" central da noradrenalina¹⁻⁵.

A guanfacina pode ser usada por via parenteral⁶⁻⁷, ou oral, sendo rápida e totalmente absorvida⁸, alcançando boa concentração plasmática de uma a quatro horas após a ingestão, com vida média de 12 a 18 horas^{8,9}. É metabolizada pelo fígado e eliminada pelos rins (80%) (30% deste contingente, na forma ativa) e pelas fezes (20%)⁸⁻¹⁰. Seu efeito é mais nítido

após 7 dias de uso^{11,12}. Por ocasião da suspensão da droga, tem sido variável a ocorrência da síndrome de rebote^{13,14}.

As doses diárias prescritas variam de 1 a 10 mg nos diversos ensaios clínicos realizados. Sabe-se, entretanto, que doses maiores que 3mg por dia ocasionam elevado número de efeitos colaterais^{11,15-26}.

Os efeitos colaterais mais comuns são boca seca, sedação e obstipação. Mais raramente, têm sido observados: bradicardia, nervosismo, cefaléia, cansaço, hipotensão postural, irritação conjuntiva, taquicardia, impotência sexual e aumento do urato sérico^{2,13, 27-35}.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia da droga no tratamento da hipertensão leve ou moderada e determinar qual sua dose média ideal em monoterapia para o controle da pressão arterial.

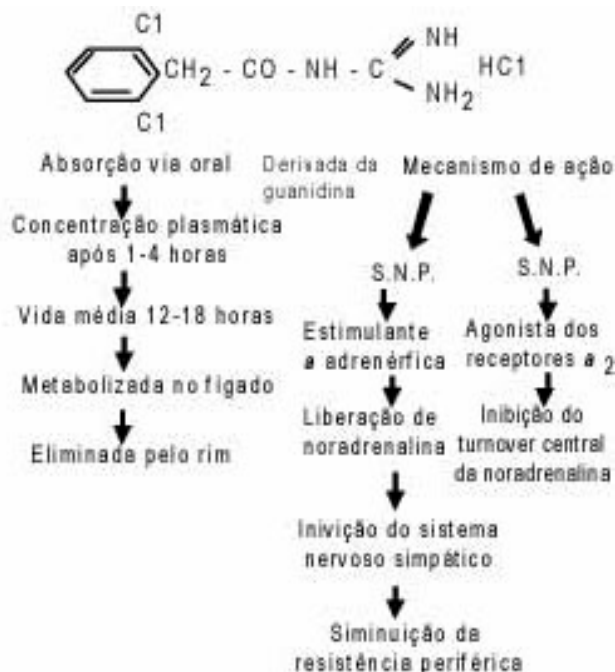
MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 52 pacientes com hipertensão arterial essencial não complicada, de grau leve ou moderado (pressão diastólica até 115 mm Hg), diagnosticada pela 5.ª fase de Korotkov, sendo 3 do sexo feminino e 15 do sexo masculino, com idades variando entre 21 e 65 anos ($x = 50,3 \pm 9,9$).

*Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.

**Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Paraná.

Fig. 1 - Fórmula química e mecanismo de ação da guanfacina.



As medidas da pressão arterial e a determinação da frequência de pulso foram feitas com os pacientes deitados, após repouso de 5 minutos, e de pé, após 2 minutos.

Todos os pacientes foram orientados a respeito de sua doença, recomendando-se medidas gerais, especialmente restrição de sal nos alimentos.

Qualquer medicação em uso foi interrompida, passando os pacientes a fazer uso de placebo durante 2 semanas, ao fim das quais teve início o uso da droga ativa, desde que a pressão diastólica se mantivesse acima de 90 mm Hg. A guanfacina foi iniciada na dose de 0,5 mg (1/2 comprimido), em uma única tomada diária, ingerida ao deitar. As avaliações foram realizadas no final de cada 2 semanas. Aumentava-se gradativamente a dose quando a pressão diastólica se mantinha maior que 90 mm Hg, até um máximo de 3 mg por dia, sempre em uma única tomada diária.

Quando se obtinha a normalização da pressão arterial, a dose era mantida até o final do estudo proposto (10 semanas).

A análise estatística foi feita mediante análise de variância complementada pelo teste de Tuckey, com nível de significância, 0,05.

RESULTADOS

Dos 52 pacientes que iniciaram o ensaio, 47 chegaram ao final (tab.I). Cinco pacientes abandonaram o tratamento, os quais, apesar de terem seus níveis de pressão normalizados, não foram considerados

para avaliação dos resultados.

Nos pacientes que concluíram o tratamento, constatou-se que, em 4 (8,5%), houve normalização da pressão arterial (pressão diastólica menor ou igual a 90 = Hg) com a dose de 0,5 mg; em 15 pacientes (31,9%), a pressão foi normalizada com dose de 1 mg. Com a dose de 2 mg houve normalização da pressão em outros 12 pacientes (25,5%) e foram necessários 3 mg do medicamento para controlar a pressão de outros 8 pacientes (17%). Não se conseguiu normalizar os níveis tensionais de 8 pacientes (17%), contudo, em todos eles houve diminuição daquelas cifras (tab. 1).

Houve normalização da pressão arterial em 83% dos casos estudados e diminuição dos níveis tensionais em 17% dos pacientes.

Os resultados da análise de variância estão colocados nas tabelas II e III. A redução nos valores das pressões sistólica, diastólica e média, em relação ao placebo foi significativa a partir da 3.^a visita (4.^a semana), quando a dose média era de $0,99 \pm 0,37$ mg. Não houve diferenças significantes quando comparados os valores de pressão e pulso tomados na posição de pé e deitada.

Não se observou alteração significativa da frequência de pulso durante o uso da guanfacina.

Apenas um paciente interrompeu o tratamento por ter apresentado sonolência excessiva.

O efeito colateral, mais freqüente foi boca seca que apareceu em 25 pacientes (53%), sendo leve em 12 e moderada em 13. Outro efeito colateral de importância foi sonolência que apareceu em 28% dos pacientes. Fraqueza, obstipação intestinal, obstrução nasal, palpitação e náuseas foram relatados em pequeno número de pacientes, não havendo necessidade de interrupção da medicação (tab. IV).

Deve-se ressaltar que o aparecimento de efeitos colaterais foi mais freqüente com as doses de 2 e 3 mg. Nas doses de 0,5 e 1 mg, surgiram efeitos colaterais em apenas 27% dos pacientes, sempre de intensidade leve ou moderada.

DISCUSSÃO

Por não haver vantagem no fracionamento da dose, pois os resultados são iguais quando a droga é ministrada em uma única tomada^{17,18,35}, a comodidade de uma única tomada diária, representa outro fator de destaque, pois isso pode favorecer a aderência ao tratamento.

Os efeitos colaterais por nós encontrados foram concordes com os da literatura e de pequena importância nas doses utilizadas, não interferindo na terapêutica.

À semelhança de estudos realizados no Brasil³⁵ e em outros países^{36,37}, a guanfacina, demonstrou ser droga útil no tratamento de pacientes com hipertensão arterial leve ou moderada, sendo a droga administrada em dose única diária, de preferência ao deitar, iniciando-se com 0,5 mg (1/2 comprimido) por dia e fazendo-se reajustes a cada 2 semanas. A dose ideal para seu uso isolado oscila entre 1 e 2 mg,

TABELA I - Identificação dos pacientes, valores da pressão arterial sistólica e diastólica (em mmHg) e do pulso (em B.P.M.) e variação da dose de guanfacina (em mg) ao longo do tratamento, com as respect desvios padrão.

Paciente	Identificação			Início				2.ª Semana				4.ª Semana				6.ª Semana				8.ª Semana				10.	
	Idade	Sexo	Cor	PAS	PAD	Pulso	Dose	PAS	PAD	Pulso	Dose	PAS	PAD	Pulso	Dose	PAS	PAD	Pulso	Dose	PAS	PAD	Pulso	Dose	PAS	PAD
1	38	F	PD	150	95	92	0,5	150	95	80	1	150	100	84	1	150	90	84	1	150	90	84	1,5	140	
2	53	F	PD	170	100	84	0,5	165	95	68	1	140	95	68	2	140	80	60	2	120	70	64	2	120	
3	63	F	PD	160	100	76	0,5	155	95	74	1	140	90	74	1	130	82	74	1	150	88	72	1	140	
4	52	F	PD	200	110	84	0,5	180	110	84	0,5	170	110	100	1	160	110	92	1,5	150	90	90	2	140	
5	59	F	BR	160	110	80	1	140	100	70	2	130	92	70	2	130	92	70	2	130	95	74	2	145	
6	52	F	PR	170	100	100	0,5	180	100	100	1	180	110	104	2	160	100	100	3	150	90	95	3	140	
7	44	M	BR	160	110	88	0,5	150	100	80	1	150	100	80	2	130	90	88	2	130	85	88	2	130	
8	56	F	BR	160	105	88	0,5	160	90	88	1	150	80	88	1,5	150	80	88	1,5	150	80	88	1,5	150	
9	55	M	BR	150	110	88	0,5	150	110	88	1	150	95	88	2	140	80	68	2	140	80	68	2	140	
10	63	M	BR	170	100	84	0,5	160	95	68	1	140	95	64	2	140	80	64	2	130	80	64	2	140	
11	49	M	PD	170	110	100	0,5	170	110	100	1	170	110	100	2	180	100	88	3	140	90	80	3	130	
12	38	F	BR	150	95	88	0,5	150	95	88	1	140	85	80	1	140	80	80	1	140	80	80	1	140	
13	52	M	BR	170	100	100	0,5	180	100	102	1	180	110	100	2	160	100	100	3	160	100	102	3	160	
14	43	F	BR	160	95	112	0,5	150	90	110	1	140	85	96	2	160	95	96	3	145	85	96	3	140	
15	47	M	BR	160	95	72	1	160	85	68	1	170	90	72	1	160	90	90	2	145	85	88	2	145	
16	45	M	PD	160	110	84	0,5	150	100	88	1	140	90	88	1	140	85	84	1	140	85	84	1	140	
17	60	M	PD	160	110	92	0,5	160	110	88	1	160	110	88	2	150	100	80	3	150	100	76	3	140	
18	49	F	BR	170	100	92	0,5	150	95	80	1	140	80	68	1	130	85	68	1	130	80	68	1	140	
19	55	F	PD	180	100	78	0,5	150	90	70	0,5	150	100	70	1	140	85	68	1	140	80	68	1	130	
20	65	F	BR	145	100	88	0,5	145	100	88	1	130	85	72	1	120	80	72	1	120	80	68	1	110	
21	60	F	PD	160	110	80	0,5	150	105	88	1	155	105	86	1,5	150	100	86	2	140	90	80	2	140	
22	44	M	PD	160	102	76	0,5	160	100	80	1	150	90	76	1,5	140	85	72	1,5	140	80	70	1,5	140	
23	61	F	BR	160	100	88	0,5	160	100	88	1	160	100	84	1,5	160	100	80	2	140	85	74	2	140	
24	41	F	BR	170	110	88	0,5	170	110	88	1	160	110	80	1,5	160	100	76	2	150	100	70	2,5	140	
25	58	M	BR	160	100	80	0,5	120	80	64	0,5	120	80	68	0,5	120	80	76	1	120	80	72	1	120	
26	59	F	BR	150	100	76	0,5	220	115	84	1	170	105	80	2	150	90	78	2	190	115	72	3	160	
27	42	F	BR	160	110	84	0,5	170	110	82	1	160	110	86	2	170	115	82	3	140	110	84	3	130	
28	21	M	BR	190	120	52	0,5	190	120	64	1	180	120	70	1	160	100	62	2	160	95	64	2	160	
29	58	F	PR	160	100	76	0,5	160	100	68	1	160	100	64	2	160	100	76	3	150	100	64	3	170	
30	52	M	BR	140	110	76	1	180	120	80	2	140	100	80	3	140	100	80	3	140	100	80	3	180	
31	56	F	BR	145	100	64	0,5	130	90	76	0,5	120	90	80	0,5	140	90	80	0,5	130	90	76	0,5	140	
32	33	F	BR	140	100	76	0,5	110	70	64	0,5	130	80	80	0,5	125	90	74	0,5	110	75	80	0,5	130	
33	49	F	PR	160	100	64	0,5	180	100	72	1	150	100	80	2	170	15	76	3	170	95	80	3	160	
34	57	F	BR	140	100	72	0,5	160	100	76	1	150	100	70	1	160	90	80	1	130	90	72	1	150	
35	49	F	BR	160	110	100	1	180	100	100	2	150	100	96	3	160	100	92	3	160	90	96	3	145	
36	49	F	BR	180	110	100	0,5	180	110	96	1	150	100	80	2	170	110	80	3	140	100	84	3	140	
37	58	M	BR	160	110	88	0,5	170	110	100	1	150	100	92	2	170	95	68	3	150	85	72	3	160	
38	65	M	PR	160	100	84	1	160	90	96	1	140	90	88	1	180	95	68	1	160	90	70	1	160	
39	56	F	BR	175	100	84	0,5	190	100	76	1	160	85	68	1	150	80	70	1	140	80	80	1	140	
40	34	F	BR	160	100	72	0,5	110	80	80	0,5	120	80	64	0,5	130	100	85	1	120	80	68	1	130	
41	36	F	BR	170	105	84	0,5	190	100	72	1	160	90	68	1	150	80	70	1	140	80	84	1	140	
42	50	F	BR	130	100	92	0,5	140	100	80	0,5	120	90	92	0,5	120	85	90	0,5	120	85	84	0,5	130	
43	53	F	BR	140	100	72	0,5	140	100	80	1	140	90	80	1	140	100	72	2	140	100	84	2	140	
44	64	M	BR	200	100	90	0,5	200	100	90	0,5	160	90	80	0,5	140	98	76	0,5	160	90	92	0,5	140	
45	53	F	BR	150	100	60	0,5	150	100	60	0,5	140	90	70	1	160	100	80	1	140	80	68	1	130	
46	58	F	BR	140	100	100	0,5	125	100	88	1	130	90	90	1	140	95	80	1	150	100	72	2	140	
47	49	F	BR	180	110	80	1	180	100	76	2	200	120	76	3	210	120	76	3	200	110	76	3	160	
	51,1			161,2	103,4	83,6	0,6	160,2	99,5	81,9	1,0	149,9	96,1	80,5	1,5	149,7	93,8	78,5	1,8	143,4	89,1	78,0	1,9	142,0	
	9,4			14,8	5,7	11,6	0,2	22,2	9,8	11,7	0,4	17,4	10,5	10,7	0,7	17,9	10,7	9,3	0,9	16,8	9,7	9,7	0,9	13,1	

X = médias; DP = desvios-padrão

Tabela II - Resultados da análise de variância.

	Valor de F	Significância
Sistólica	10,38	p < 0,001
Diastólica	21,63	p < 0,001
Média	18,86	p < 0,001
Pulso	1,93	NS

Fcrit₅₀₀ (α = 0,05) = 2,57 - (teste bicaudal).

TABELA III - Resultados das comparações de médias.

	Visita	1. ^a	2. ^a	3. ^a	4. ^a	5. ^a	6. ^a
Sistólica	1. ^a	-	NS	*	*	***	***
	2. ^a	-	-	*	*	***	***
	3. ^a	-	-	-	NS	NS	NS
	4. ^a	-	-	-	-	NS	NS
	5. ^a	-	-	-	-	-	NS
	6. ^a	-	-	-	-	-	-
Diastólica	1. ^a	-	NS	**	***	***	***
	2. ^a	-	-	NS	*	***	***
	3. ^a	-	-	-	NS	**	***
	4. ^a	-	-	-	-	NS	**
	5. ^a	-	-	-	-	-	NS
	6. ^a	-	-	-	-	-	-
Média	1. ^a	-	NS	**	***	***	***
	2. ^a	-	-	NS	*	***	***
	3. ^a	-	-	-	NS	*	***
	4. ^a	-	-	-	-	NS	*
	5. ^a	-	-	-	-	-	NS
	6. ^a	-	-	-	-	-	-

* - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001; NS - não significativo.

TABELA IV - Efeitos colaterais relatados.

Tipo	N.º de casos e gravidade		
	L	M	S
Bom seca	12	13	0
Sonolência	12	0	1
Obstrução nasal	5	0	0
Fraqueza	4	0	0
Obstipação intestinal 4	4	1	0
Náuseas	2	0	0
Palpitações	1	1	0

L = efeito colateral de caráter leve; M = efeito colateral de caráter; S = efeito colateral de caráter severo

sendo a variação dependente da resposta de cada paciente.

Em nossa experiência, portanto, a guanfacina representa boa opção para a manipulação com sucesso de pacientes com este tipo de hipertensão arterial, vindo enriquecer o arsenal terapêutico existente.

SUMMARY

Fifty-two patients suffering from either mild or moderate arterial hypertension (diastolic pressure up to 115 mmHg) were treated with a single dose of guanfacine at bedtime. In all selected cases, renal dysfunction or similar concomitant illness were excluded. After two weeks of placebo, active medication in the dosage of 0.5 mg OD at bedtime was started.

Every two weeks the dosage was progressively increased, as necessary, to a maximum of 3mg per day. The patients were observed for a period of ten weeks. Forty-seven patients remained in the study until its conclusion. In 39 cases, that is, 83% of the cases, normalization of arterial pressure (diastolic BP ≤90 mmHg) was achieved and in the remainder, that is, 17% of the cases, the arterial pressure was reduced. The ideal average daily dose was between 1 and 2 mg. In only one case was it necessary to stop the treatment due to side effects (intense drowsiness). The side-effects, of which dryness of the mouth and drowsiness were the most common, (occurring in 53% and 28% of the cases, respectively) were of slight or moderate intensity. It is concluded that guanfacine used singly is another option for the treatment of patients with mild or moderate arterial hypertension.

REFERÊNCIAS:

- Castener, J. - BS100-141 anti-hypertensive agent. *Drugs Future*, 1: 167, 1976.
- Dollery, C. T.; Davies, D. S. - Centrally acting drugs in anti-hypertensive therapy. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 10: 5S, 1980.
- Ortega-Recio, J. C. - Bloqueio alfa-adrenérgico no tratamento da hipertensão arterial. *F. Méd.* 80: 835, 1980.
- Scholtysik, G - Pharmacology of guanfacine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 10-21S, 1980.
- Van Zwieten, P. A. - Pharmacology of centrally acting hypotensive. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 10: 13S, 1980.
- Ehringer, H.; Berger, G.; Ingerle, H.; Konecny, U.; Woss, A. - Acute action of guanfacine on peripheral circulation in hypertensive patients: Measurements of arterial flow of the calf and of the forefoot, of venous capacity of the calf, of the blood pressure and the hear rate. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 10: 115S, 1980.
- Magometschnigg, D.; Hitznerberger, G.; Bonelli, J. - Haemodynamic effects of Guanfacine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 10: 125S, 1980.
- Kiechel, J. R. - Pharmacokinetic and metabolism of guanfacine in man: A review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 10: 25S, 1980.
- Kirch, W.; Kohler, H.; Braun, W. - Elimination of guanfacine in patients with normal and impaired renal function. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 10: 33S, 1980.
- Röckel, A.; Heidland, II A. - Acute and chronic renal effects of guanfacine in essential and renal hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 10: 141S, 1980.
- Dubach, U. C.; Huwyler, R.; Radielovic, P.; Singensein, M - A new centrally acting antihypertensive agent-guanfacine (BS 100-141). *Arzneim Forsch (Drugs Res.)* 27: 674, 1977.
- Phillip, E. - Guanfacine in the treatment of hypertension due to pre-eclamptic toxemia in thirty women. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 10: 137S, 1980.
- Jerie, P.; Tasance, A.; Scholtysik, G. - The place of a new centrally acting antihypertensive agent guanfacine in the treatment of arterial hypertension. *Japan Circul. Soc. and Japan Heart Found (VIIIth World Congress Cardiology-Tokio, 1978)*.
- Scholtysik, G.; Jerie, P. - Pharmacological and clinical effects of ES 100-141, a new antihypertensive agent. *New publication (Congress of Pharmacology, Philadelphia USA, 1976. p. 359)*.
- Heidbreder, E.; Pagel, G.; Roedel, A.; Heidland, A. - Effect of guanfacine on vigilance. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 10: 169S, 1980.
- Jerie, P. - Estulic: Daily dosage and dosage schedule relation to efficacy and side-effects (trabalho não publicado).
- Jerie, P. - Clinical experience with guanfacine in long-term treatment of hypertension - Part I. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 10: 37S, 1980.

18. Jerie, P. - Clinical experience with guanfacine in long-term treatment of hypertension. Part II. Adverse reactions to guanfacine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 10: 57S, 1980.
19. MacCarthy, P.; Iassac, P.; Frost, G.; Freeman, A.; Stokes, G. - Clinical dose-response studies with guanfacine (BS 100-141) - A new antypertensive agent. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 5: 187, 1978.
20. Manhem, P.; Hokfelt, B. - Blood pressure, heart rate, catecholamine and plasma renin activity following institution and withdrawal of guanfacine in moderate hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 10: 109S, 1980.
21. Murakami, M.; Ikeda, M.; Miyahara, M. - Clinical pilot study with guanfacine alone or in combination with diuretic (trabalho não publicado).
22. Reid, J. L.; Zamboulis, C.; Hamilton, C. A. - Guanfacine: Effects of long-term treatment and withdrawal. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 10: 183S, 1980.
23. Saameli, K.; Scholtysik, G.; Waite, R. - Pharmacology of BS 100-141, a centrally acting anti-hypertensive drug. *Clin. Exper. Pharmacol. Physiol.* 2 (suppl.): 207, 1975.
24. Schäfer, N.; Rauh, Jr.; Rosenthal, Jr. - Haemodynamics in hypertensive patients before and during guanfacine treatment. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 10: 133S, 1980.
25. Seedat, Y. K. - Long-term treatment of hypertension with guanfacine alone and in combination therapy. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 10: 65S, 1980.
26. Turner, A. S. - A study of BS 100-141 in treatment of arterial hypertension. 7th World Congress Cardiology-Buenos Aires, 1974.
27. Distler, A.; Kirch, W.; Luth, B. - Antihypertensive effect of guanfacine: A double-blind cross-over trial compared with clonidine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 10: 49S, 1980.
28. Higuchi, M.; Overlack, A.; Stumpe, K. O. - Evaluation of long-term treatment of essential hypertension with guanfacine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 10: 61S, 1980.
29. István, S.; Kálmán, K. - Comparative study of two anti-hypertensive agents: Guanfacine and Guanethidine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 10: 85S, 1980.
30. Kirch, W.; Distler, A. - Double-blind cross-over study of the anti-hypertensive efficacy of N-amidino-2(2,6 - dichlorophenyl) acetamide hydrochloride versus clonidine (trabalho não publicado).
31. Rengo, F.; Ricciardelli, B.; Volpe, M.; Trimarco, B.; Sacca, L.; Condorelli, M. - Long-term comparative study of guanfacine and alpha-methildopa in essential hypertension. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 244: 281, 1980.
32. Rockel, A.; Heidland, A. - Comparative studies of guanfacine and methildopa. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 10: 55S, 1980.
33. Spiegel, R.; Devos, J. E. - Central effects of guanfacine and clonidine during wakefulness and sleep in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 10: 165S, 1980.
34. Chierichetto, S. M et al. - Double-blind comparison between acute guanfacine and clonidine administrations on hypotensive activity and side effects in healthy volunteers and hypertensive patients. *Curr. Ther. Res.* 31: 588, 1982.
35. Porto, C. C.; Oliveira, R. F. G.; Carvalho, R. O.; Guimarães, E.; Rosa, J. - Avaliação do efeito da guanfacina na hipertensão arterial moderada e grave. *Arq. Bras. Med.* 56: 329, 1982.
36. Jerie, P. - Low single daily doses of guanfacine in the ambulatory treatment of hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 15: 479S, 1983.
37. Westelinck, K.; Michotte, Y. - Low dose guanfacine once-a-day for the treatment of hypertension in general practice; a multicentre pilot study. *Curr. Med. Res. Opin.* 7: 631, 1982.