

AVALIAÇÃO COMPARATIVA, ABERTA E RANDOMIZADA DA ATIVIDADE ANTI-HIPERTENSIVA DA NIFEDIPINA E DO CLORIDRATO DE PRAZOSIN

ALOYSIO ACHUTTI *, ROGÉRIO ROCCA VIANA *, J. A. M. DE CARVALHO **

Trinta portadores de hipertensão leve ou moderada foram submetidos a uma avaliação comparativa, aberta e “randomizada” de 12 semanas, durante a qual as doses diárias de nifedipina (em nova formulação retard) e de cloridrato de prazosin foram testadas, com o objetivo de reduzir a pressão diastólica a um valor igual ou inferior a 90 mm Hg. Concomitante ao uso de ambas as substâncias, observou-se diminuição significativa ($p < 0,001$) das pressões sistólica e diastólica, assim como da frequência cardíaca. O efeito anti-hipertensivo da nifedipina mostrou-se mais precoce ($p < 0,05$) e superior ($p < 0,02$) ao do cloridrato de prazosin. Essa substância comprovou ser de difícil manuseio, pois a dose ótima para a maioria dos pacientes foi alcançada no fim da observação e o ajuste da dose individual foi acompanhado de freqüentes hipertensões. Ambas as substâncias foram bem toleradas. Porém um paciente teve sua terapia com nifedipina interrompida em virtude de “flush” e edema de membros inferiores, apesar de importante efeito anti-hipertensivo.

O efeito anti-hipertensivo dos bloqueadores de cálcio, entre os quais a nifedipina, o verapamil e, mais recentemente, a nitrendipina (Bayer AG, Leverkusen, Alemanha) tem sido demonstrado por vários autores no tratamento tanto a curto prazo, como no a longo prazo¹⁻³. O mecanismo da ação anti-hipertensiva dessas substâncias está relacionado com a potente atividade vasodilatadora dos antagonistas de cálcio⁴, em particular dos derivados didropiridínicos, capazes de provocar importante diminuição da resistência vascular periférica em ratos, indivíduos não hipertensos⁶, hipertensos crônicos⁷, visto que a hipertonía vascular, na hipertensão, parece estar relacionada com alteração do metabolismo de cálcio na fibra muscular lisa vascular periféricas.

A nova apresentação retarda da nifedipina apresenta potente efeito anti-hipertensivo e vida média em torno de 10 horas, o que permite ser administrada duas vezes ao dia⁹.

O prazosin reduz a pressão arterial também reduzindo a resistência vascular periférica, através do bloqueio seletivo de receptores vasculares α_1 adrenérgicos e sua importante atividade anti-hipertensiva tem sido avaliada por diversos autores^{10,11}.

O objetivo do presente trabalho foi o de avaliar a utilidade terapêutica de duas novas aquisições do armamentário terapêutico contra a hipertensão, a

nifedipina e o prazosin, os quais atuam por um mecanismo de ação comum, ou seja, a diminuição da resistência vascular periférica, muito embora do ponto de vista ultra-estrutural a farmacodinâmica de cada um deles seja diversa.

MATERIAL E MÉTODOS

Trinta pacientes com hipertensão arterial leve ou moderada, com idade média de 45,3 anos, foram selecionados. Consentimento do paciente foi obtido após explicação do novo tipo de tratamento e seus possíveis benefícios. O valor da pressão arterial não se deveria modificar após as 4 semanas iniciais de “wash-out”. Antes da instituição do tratamento, os níveis séricos de creatinina e de eletrólitos deveriam ser normais. Pacientes também portadores de “angor pectoris”, insuficiência cardíaca e distúrbios do ritmo cardíaco foram excluídos do estudo.

Somente foram admitidos pacientes classificáveis nos estágios I e II da World Health Organization de hipertensão, a qual foi avaliada através de fundo de olho (classificação de Keith-Wagener), eletrocardiograma e radiografia de tórax.

Os pacientes foram “randomizados” e submetidos a 4 semanas de placebo, às quais se seguiu um período de observação de 12 semanas, durante o qual 15

* Hospital Universitário da PUC - Porto Alegre.

** Unidade de Pesquisas Clínicas, Divisão de Produtos Farmacêuticos da Bayer do Brasil S.A.

pacientes receberam nifedipina retard (grupo N) e 15 outros o cloridrato de prazosin (grupo P). Restrição salina (100 mEq) foi conservada durante a observação.

As avaliações médicas realizaram-se quinzenalmente. A pressão arterial e a frequência cardíaca foram mensuradas por 3 vezes, nas posições supina e ortostática, após repouso de 5 min, normalmente à mesma hora do dia e pelo mesmo observador. Foi considerada a média aritmética dos 3 valores obtidos. A pressão arterial foi medida pelo esfigmomanômetro de mercúrio, de acordo com as recomendações da American Health Association¹².

As condições clínicas e o peso corporal também foram avaliados, assim como foi realizado interrogatório em busca de possíveis efeitos colaterais.

Nifedipina foi administrada na forma de comprimidos de 20mg. Dose diária inicial recomendada foi de 20mg 2 vezes ao dia (40 mg/dia), que poderia ser aumentada de 20mg quinzenalmente, com o intuito de se obter efeito anti-hipertensivo ótimo. A dose inicial utilizada de prazosin foi de 1 mg, 2 vezes ao dia (2mg), que deveria ser também incrementada até o máximo de 20 mg, para alcançar o efeito já mencionado. Considerou-se efeito anti-hipertensivo ótimo a redução da pressão diastólica a nível inferior ou igual a 90 mmHg.

Os dados obtidos foram analisados pela análise de variância (ANOVA), teste do X quadrado, teste t de Student e teste de contraste de Tukey.

Ambos os grupos tinham 15 pacientes. No grupo N, a idade média era de 44,5 anos (20-56), peso médio 68,3kg (46-96), altura média 162,4 em (150-175). Dez pacientes eram do sexo feminino e 5 do masculino. Em relação ao estágio da hipertensão, 14 pacientes apresentavam estágio I e 1 estágio II. A duração média da hipertensão era de 15, 2 anos. No grupo P, a idade média era de 46,2 anos (33-58), peso médio 66,6 kg (47-84) e altura média 161,1 em (152-172)- Em relação ao sexo, havia 9 mulheres e 6 homens; 13 pacientes apresentavam estágio I e 2 estágios II da hipertensão. A duração média da hipertensão foi de 22,2 anos.

Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, com relação à idade, peso corporal, altura, distribuição sexual, estágio e duração da hipertensão. Também não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os valores da pressão arterial e da frequência cardíaca de controle entre os grupos.

RESULTADOS

As frequências cardíacas eram comparáveis em ambos os grupos ($t = 0,47$ N.S) - tabela I. Decréscimo significativo da frequência cardíaca foi observado sob ação de ambas as drogas, ao longo da observação. No grupo N, a frequência cardíaca a partir do valor inicial de 75,3 bpm atingiu, no 75.º dia, a média 65,7 bpm, valor esse estatisticamente diferente ($P < 0,05$) em comparação ao controle pelo teste de Tukey. A queda da frequência

cardíaca durante a observação foi significativa ($p < 0,02$) pela análise de variância ($F = 2,59$) no grupo N e no grupo P ($P = 2,2$ $p < 0,04$) sendo que a frequência cardíaca significativamente menor 68,5 bpm - valor controle 76,1 bpm - foi observada no 90.º dia ($p < 0,05$, teste de Tukey). Não constatamos diferença estatisticamente significativa quando ambos os grupos foram comparados entre si.

TABELA I - Variação média da frequência cardíaca (bpm).

Tempo (dias)	0	15	30	45	60	75	90	
Grupo N	75,3	70,5	68,7	67,0	66,6	65,7 *	68,8	F = 2,59 < 0,02
Grupo P	76,7	73,5	70,5	69,1	68,9	69,2	68,5 *	F = 2,20 < 0,04

t = 0,47 N.S.; N.S. = não significativos; * p < 0,05 (Teste de Tukey).

Faz-se referência somente à evolução da pressão arterial em posição supina, já que não houve diferença estatisticamente significativa quando se compararam as 2 posições nos 2 grupos.

No instante 0 (controle), ambos os grupos foram comparáveis: pressão sistólica $t = 1,16$ N.S. e pressão diastólica $t = 0,97$ N.S. Diminuição significativa ($p < 0,001$) da pressão sistólica (tabela III) foi observada nos grupos, pela análise de variância (grupo N, $F = 10,29$ e grupo P, $F = 4,43$). Sob nifedipina, decréscimo de 10 mm Hg foi observado já na 1.ª quinzena de observação. Queda significativa ($p < 0,05$, teste de Tukey) foi constatada no 30.º dia da evolução, enquanto que o menor valor sistólico foi tido no 75.º dia (136,4 mmHg). No grupo P, a menor pressão sistólica foi obtida no último dia da avaliação, enquanto que valor significativo ($p < 0,05$) foi notado (teste de Tukey) no 60.º dia de observação.

TABELA II - Variação da pressão arterial (posição supina) em mmHg.

Tempo (dias)	0	15	30	45	60	75	90	
Sistólica								
Grupo N	162,7	152,6	143,6 *	139,3	142,1	136,4	136,4	F = 10,29 p < 0,001
Grupo P	167,3	158,7	155,3	151,3	144,7*	144,7	144,0	F = 4,43 p < 0,001
t = 1,16 N.S.								
Diastólica								
Grupo N	109,0	100,0	91,4	88,9	90,0	87,5	88,3	F = 16,14 p < 0,001
Grupo P	111,3	104,0	99,0*	98,3	95,0	93,7	95,3	F = 4,79 p < 0,001

N-S = não significativo; * p < 0,05 (teste de Tukey).

Entre os grupos, em relação à pressão sistólica, encontrou-se diferença significativa no 30.º dia com $t \text{ ind} = 2,21$ ($p < 0,05$), tendo a menor média se apresentado no grupo N.

Em relação à pressão diastólica, também foi constatada queda significativa ($p < 0,001$) pela análise de variância ($P = 16,74$ grupo N e $F = 4,79$ grupo P) em ambos os grupos, ao longo da observação.

O grupo N mostrou médias decrescentes sob o tratamento, iniciando e finalizando a observação com 195,0 e 88,3 mmHg, respectivamente. O teste de Tu-

key mostrou contraste significativo, ao nível de $p < 0,05$, entre o valor-controle e o do 15.º dia de observação (100,0 mm Hg). No grupo P ocorreu contraste estatisticamente significativo ($p < 0,05$) entre o valor-controle (111,3 mmHg) e o valor obtido no 30.1 dia de observação (99,0 mmHg).

Na comparação entre os grupos, o grupo N apresentou pressão diastólica significativamente menor ($t_{ind} = 244 p < 0,02$) a partir do 45.1 dia de observação.

Tanto a dose de nifedipina quanto a de prazosin foram tateadas com a finalidade de obter pressão diastólica menor ou igual a 90 mmHg. A distribuição dos pacientes conforme as doses ótimas e o tempo de tateamento está representada na tabela III.

O grupo N iniciou o tratamento com a dose de 40 mg/dia para todos os pacientes. Na avaliação do 15.º dia, 5 pacientes passaram a 80 mg/dia, 3 pacientes passaram para 60 mg/dia, 5 permaneceram na dose-padrão e 1 reduziu a dose para 20 mg/dia, representando uma média de 57,1 mg/dia. No 30.º dia, 2 pacientes passaram a 120 mg/dia, 5 para 80 mg/dia, 2 a 60 mg/dia, 4 permaneceram em 40 mg/dia e 1 ficou em 20 mg/dia, representando 67,1 mg/dia, em média. Nas avaliações 45.º, 60.º e 90.º dia, a distribuição foi a mesma com 3 pacientes em 120 mg, 4 com 80 mg, 2 com 60 mg, 4 com 40 mg e 1 com 20 mg, média de 70,0 mg/dia. Pelo teste de Tukey, não encontramos diferenças entre as médias com $LSR = 31,6$, mostrando que o desvio apresentado foi aceitável estatisticamente.

TABELA III - Número de pacientes conforme a dose ótima e a fase do tratamento.

Nifedipina							
Tempo dose/dia	0	15	30	45	60	75	90
40 x 3	-	-	2	3	3	3	3
40 x 2	-	5	5	4	4	4	4
40 x 1,5	-	3	2	2	2	2	2
40 mg	15	5	4	4	4	4	4
40 x 0,5	-	1	1	1	1	1	1
-							
X	40	57,1	67,1	70	70	70	70
Prazosin							
Tempo dose/dia	0	15	30	45	60	75	90
2 x 10	-	-	-	-	1	1	1
2 x 9	-	-	-	-	-	-	-
2 x 8	-	-	-	1	-	1	1
2 x 7	-	-	-	-	3	3	3
2 x 6	-	-	-	2	1	2	2
2 x 5	-	-	1	-	1	1	1
2 x 4	-	2	2	3	2	-	-
2 x 3	-	2	6	6	4	3	3
2 x 2	-	8	3	-	-	1	1
2 x 1,5	-	2	1	1	1	1	1
2 mg	15	-	-	1	1	1	1
2 x 0,5	-	1	1	1	1	1	1
-							
X	0	4,5	6,2	7,5	8,8	9,3	9,3

No grupo P, a distribuição foi intensa, tendo 1 paciente atingido 20 mg/dia (10 vezes a dose padrão), a partir do 60.º dia. As médias obtidas a partir do 15.º dia foram: 4, 5, 6, 2, 7, 5, 8, 8, 9, 3 e 9, 3 mg/dia para cada quinzena. Pela análise de variância, tivemos: $F = 4,38 p < 0,001$ para todas as médias e diferenças entre instante 0 e 45, até 90, dia, pelo teste de Tukey, com $LSR = 5,4$.

Ambas as substâncias foram bem toleradas, tendo sido observadas poucas reações adversas de grau leve em ambos os grupos. Em 4 pacientes foi observado edema de membros inferiores sob nifedipina, que desapareceu com a continuação da terapêutica, assim como três pacientes que se queixaram de lipotimia sob prazosin. Contudo, a titulação do prazosin foi dificultada por causa de freqüentes episódios de hipotensão e queixas dos pacientes do grande número de comprimidos a serem ingeridos. Em cinco pacientes, não foi possível, com o prazosin, atingir a dose anti-hipertensiva ótima. Um paciente que recebeu nifedipina apresentou queda importante da pressão diastólica, já na primeira quinzena de tratamento ($\Delta = 15$ mm. Hg) acompanhada de edema de membros inferiores e “flush” facial perturbador, que aparecia 30 min após a administração e persistia por 4 horas. O tratamento foi interrompido e reintroduzido alguns dias mais tarde porque o sintoma voltou a aparecer, a terapêutica foi definitivamente suspensa.

DISCUSSÃO

Essa avaliação comparativa indica que ambas as substâncias, predominantemente vasodilatadores, possuem atividade anti-hipertensiva importante e similar: ambas reduziram tanto a pressão sistólica como a diastólica de forma significativa no curso de 12 semanas. Porém, a atividade anti-hipertensiva da nifedipina retard foi significativamente superior e mostrou-se mais precocemente do que a de cloridrato de prazosin.

Sob ambas as substâncias, foi também observada redução estatisticamente significativa da freqüência cardíaca.

Em termos de manipulação de droga, de tateamento de dose individual, foi muito mais fácil e prático utilizar a nifedipina, visto que: a) a dose diária ótima, para todos os pacientes, foi estabelecida já no 45.º dia de administração (tabela III), tendo se situado em torno em 70 mg/dia; enquanto que a dose ótima de prazosin, para a maioria dos pacientes (9,3 mg/dia), foi estabelecida no 90.º dia de observação; b) a dose ótima,/dia de nifedipina foi somente 1,75 vezes maior que a dose inicial recomendada, enquanto que a dose ótima de prazosin foi 4,65 superior à dose inicial; c) enquanto que o tateamento do prazosin foi acompanhado por episódio freqüentes de hipotensão, o tateamento da dose de nifedipina não o foi; d) os pacientes que receberam o prazosin freqüentemente se queixaram do grande número de com-

primidos a serem ingeridos, fato esse bastante significativo no tratamento da hipertensão arterial, porque tem reflexos diretos sobre a "aderência" dos pacientes ao tratamento.

Krebs¹³, muito claramente, avaliou e classificou em dependentes do sistema cardiovascular e do sistema gastrointestinal, as reações adversas associadas com os principais compostos antagonistas de cálcio (nifedipina, verapamil e diltiazem). As reações adversas mais comuns e dependentes do sistema cardiovascular são cefaléia e "flush".

O edema de pernas que, segundo Ebner¹⁴, apareceu em somente 0,6% de 4,863 pacientes tratados com nifedipina (taxa diferente da nossa observação pessoal), parece resultar de uma alteração local da permeabilidade capilar ou da pressão de perfusão, modificadas pela força gravitacional. O edema não é acompanhado de aumento de peso, não é dose-dependente e não melhora com diuréticos (comunicação pessoal - Dr. A. Z. Bozza). Pelo contrário, a nifedipina parece apresentar importante efeito diurético por aumento do fluxo plasmático renal (comunicação pessoal - Dr. M. A. Saragoça).

Por outro lado, também a hipotensão ortostática dependente do prazosin parece ter incidência muito menor do que a observada por nós. Dados do arquivo do Laboratório Pfizer acusam uma freqüência de 0,15% em 22.000 pacientes que receberam dose inicial de 1 mg. Esses episódios de síncope (também chamados "first dose-phenomenon" têm sido associados a um estado prévio de depleção salina provocado por dieta hipossódica ou administração de diuréticos, aumento rápido da dose de prazosin ou adição de outro agente anti-hipertensivo a paciente já sob altas doses de prazosin¹⁰. Entretanto, deve-se frisar que os pacientes deste estudo foram mantidos sob placebo no mês anterior ao tratamento, isto é, sem diurético e sob dieta normossódica. A dose de prazosin foi aumentada quinzenalmente e essa foi a única terapêutica anti-hipertensiva. Acredita-se pois, que outras explicações devem ser procuradas para melhor compreender a síncope induzida pelo prazosin.

Em vista dos presentes resultados, parece que essa nova apresentação de nifedipina já representa um passo à frente em relação a uma das mais modernas substâncias anti-hipertensivas, o cloridrato de prazosin, pois a nifedipina apresenta uma atividade anti-hipertensiva mais intensa e de instalação mais rápida que a do prazosin, é mais bem tolerada e, muito importante, em função da posologia mais prática, facilita a "aderência" dos pacientes ao tratamento anti-hipertensivo, o que é fator significativo para se obter o controle da hipertensão arterial, e melhorar as perspectivas de vida do paciente.

SUMMARY

Thirty mild and moderate hypertensive patients were submitted to an open, comparative and randomized

evaluation lasting 12 weeks, during which optimal daily doses of nifedipine (in a new retard formulation) and of prazosin chloridrate were titrated to bring down the diastolic blood pressure to a level equal or inferior to 90 mmHg. Simultaneously to the use of both substances there was a significant decrease ($p < 0,00$) of the systolic and diastolic blood pressures, as well as of the heart rate. Nifedipine showed an earlier ($p < 0,05$) and more intense ($p < 0,02$) antihypertensive effect than prazosin, but was difficult to handle since its optimal dosage for the majority of the patients was attained only at the end of the observation while titration caused frequent hypotensive reactions. Both substances were well tolerated. A patient under nifedipine had to discontinue his therapy because of facial flush and lower limb edema, despite a significant antihypertensive effect.

REFERÊNCIAS

- Hansson, L.; Andren, L.; Orö, L.; Ryman, T. - Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters in patients treated with Nitrendipine. *Hypertension*, 5 (Suppl. II): II-25, 1983.
- Robinson, B. F.; Dobbs, R. J.; Bayley, S. - Long-term efficacy of calcium antagonists in resistant hypertension-Hypertension, 5 (Suppl. II): II-122, 1983.
- Gould, B. A.; Hornung, R. S.; Mann, S.; Subramanian, V.B.; Raftery, E. B. - Nifedipine or Verapamil as sole treatment of hypertension an intraarterial study- *Hypertension*, 5 (Suppl. II): II-91, 1983.
- Meyer, H.; Bossert, F.; Wehinger, E.; Towart, R.; Belemann, P. - Chemistry of calcium antagonists - *Hypertension*, 5 (Suppl. II): 11-2, 1983.
- Garthoff, B.; Kazda, S.; Knorr, A.; Thomas, G. - Factors Involved in the antihypertensive action of calcium antagonists. *Hypertension*, 5 (Suppl. II) 11-34, 1983.
- Faraco, E. Z.; Freitas, P. M.; Manfrot, W. C.; GoMdin, J. R. - Efeitos da nifedipina sobre a dinâmica ventricular esquerda em normais e em portadores de cardiopatia isquêmica. *Arq. Bras. Cardiol.* 41: 405, 1983.
- Pedersen, O. L. - Calcium blockade in arterial hypertension *Review Hypertension*, 5 (Suppl. II): II-74, 1983.
- Stones, P. H.; Antmann, E. M.; Mueller, J. E.; Braunwald, E. - Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders Part II - Hemodynamic effect and clinical applications. *Ann. Intern. Med.* 93: 886, 1980.
- Taburet, A. M.; Singlas, E.; Colin, J. N.; Banzet, O.; Thibonnier, M.; Corvol, P. - Pharmacokinetic studies of nifedipine tablet - Correlation with antihypertensive effects. *Hypertension*, 5 (Suppl. II): 11-29, 1983.
- Okun, R. - Effectiveness of prazosin as Initial antihypertensive therapy. *Am. J. Cardiol.* 51: 644, 1983. Proceedings of a symposium: initial therapy in hypertension.
- Colucci, W. S. - New developments in alpha-adrenergic receptor pharmacology: Implications for the initial treatment of hypertension. *Am. J. Cardiol.* 51: 639, 1983. Proceedings of a Symposium: Initial therapy in Hypertension.
- Kirkendall, W. M.; Burton, A. C.; Epstein, F. H.; Freis - E. D. - Recommendations for human blood pressure determinations by sphygmomanometers. *Circulation*, 36: 980, 1967.
- Krebs, R. - Adverse reaction with calcium antagonists. *Hypertension*, 5 (Suppl. II): II-125, 1983.
- Ebner, P.; Donath, M. - Mode of action and efficacy of nifedipine. In: Krebs, P. P. ed.- *Proc. 4th Intern. Adalat Symposium Excerpta Medica*, Amsterdam, 1980. P. 25.