

PRAZOSIN NO TRATAMENTO INICIAL DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

RAFAEL LEITE LUNA *

As alterações metabólicas, recentemente observadas principalmente a nível lipídico, com o uso a longo prazo de diuréticos ou betabloqueadores, têm estimulado vários pesquisadores ao emprego de outros medicamentos anti-hipertensivos, como agentes de primeira escolha no tratamento da hipertensão arterial.

Assim, foi realizado um estudo multicêntrico aberto não-comparativo, com o objetivo de avaliar a eficácia e tolerabilidade do prazosin no tratamento inicial da hipertensão arterial leve ou moderada, bem como observar as possíveis alterações promovidas pelo medicamento sobre o metabolismo lipídico. O ensaio constava de 3 fases: fase I - placebo (2 semanas); fase II - prazosin (5 semanas) - 1,0 mg/dia (0,5 mg de 12/12h) a 10 mg/dia (5,0 mg de 12/12h); fase III - adição de clortalidona 50 mg/dia ou propranolol 80 a 240 mg/dia (4 semanas).

As avaliações clínicas foram semanais e ao final das fases I, II e III realizaram-se exames laboratoriais, incluindo-se em 5 centros um perfil lipídico e lipoprotéico.

Registrou-se uma redução significativa ($p < 0,05$) da pressão arterial diastólica e sistólica, tanto na posição supina, quanto na ortostática a partir da 2.^a semana. Após a 50 semana de uso isolado do prazosin, 79% dos pacientes apresentavam seus níveis pressóricos controlados. Nesse grupo de pacientes, a posologia média de prazosin foi de 4,75 mg/dia, sendo o período médio de controle de 2,7 semanas.

A avaliação dos dados laboratoriais após 5 semanas de uso do prazosin não evidenciou nenhuma alteração significativa sobre o perfil bioquímico e lipídico.

A tontura, palpitação e cefaléia foram as reações adversas mais comuns. Apenas 5,7% dos pacientes estudados interromperam a terapêutica devido a reações adversas mais significativas.

Conclui-se que o prazosin administrado isoladamente, como agente de primeira escolha no tratamento da hipertensão arterial leve ou moderada, mostrou ser eficaz e seguro, não promovendo alterações deletérias sobre o metabolismo lipídico e lipoprotéico após 5 semanas de uso.

A hipertensão arterial sistêmica é uma das maiores causas de morte e invalidez, comprometendo cerca de 12.000.000 de pessoas no Brasil, com prevalência que varia desde 12,6% no Rio Grande do Sul até 20,4% em Volta Redonda. Ela se comporta como um importante fator de risco para as doenças vasculares cerebrais, cardiopatias, doenças renais e doenças vasculares.

O controle da hipertensão arterial pode ser obtido através de medidas higiênico-dietéticas e/ou terapêutica medicamentosa. A primeira medida consiste na redução do peso corporal, restrição à ingestão de sódio e gorduras saturadas, exercício e interrupção do hábito de fumar. Na terapêutica medicamentosa, são utilizados principalmente os diuréticos e os betabloqueadores, os quais, apesar de

terem o seu uso amplamente divulgado, são responsáveis por efeitos colaterais importantes, inclusive elevação nas taxas de colesterol, triglicérides, VLDL-col, LDL-col e ácido úrico^{1,2}.

Estas alterações no perfil lipídico já eram aparentes há muitos anos, porém não se dava a elas a devida importância. Os ensaios epidemiológicos de Oslo e MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) nos mostraram claramente que, apesar da redução tensional, havia nos grupos de hipertensos tratados com diuréticos e betabloqueadores, uma frequência de complicações coronarianas idêntica no grupo tratado e no grupo controle; esse fato nos parecia paradoxal, já que afirmávamos que a diminui-

* Livre-Docente de Cardiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro e da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. *Fellow* do American College of Cardiology.

ção tensional era benéfica ao paciente hipertenso; o benefício, todavia, era patente em relação ao cérebro, rins e vasos³⁻⁶.

Devido a esses fatos é que nos dias de hoje vários centros nacionais e internacionais têm se dedicado à avaliação de agentes anti-hipertensivos que sejam eficazes, bem tolerados e não causem distúrbios lipídicos significativos.

O prazosin* é um bloqueador alfa-adrenérgico pós-sináptico, cuja ação resulta em diminuição de resistência periférica⁷. O bloqueio seletivo de receptores alfa-1, preservando a viabilidade funcional dos receptores alfa-2, explica a não ocorrência de taquicardia, a pequena variação do débito cardíaco e da reninemia na vigência do prazosin⁸⁻¹⁰.

Os mecanismos farmacológicos, através dos quais o prazosin atua sobre o metabolismo lipídico evitando alterações significativas, ainda não estão totalmente esclarecidos. Estudos "in-vitro", a nível molecular, foram realizados na tentativa de elucidar a provável ação desse agente sobre o perfil lipídico. O prazosin aumenta a ativação da lipólise, levando a maior liberação de ácidos graxos livres a nível sangüíneo. A baixa afinidade do prazosin pelos receptores alfa-2 em tecido adiposo humano, explicaria a baixa mobilização de lípidos dos tecidos para o sangue, bem como ausência de níveis elevados de LDL e VLDL sem alteração significativa do HDL-col¹¹. Os estudos clínicos realizados mostraram que o prazosin aumenta ou não altera significativamente os níveis de HDL-col, podendo reduzir as frações LDL e VLDL, correspondendo a uma redução do colesterol total e triglicérides séricos. Essas observações mostram um efeito benéfico desse agente sobre o perfil lipídico de pacientes hipertensos tratados^{12,13}.

O objetivo deste estudo foi o de avaliar a eficácia e tolerabilidade do prazosin, como agente de primeira escolha, no tratamento da hipertensão arterial primária leve ou moderada, observando-se as possíveis ações do mesmo sobre o metabolismo lipídico.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado estudo multicêntrico, aberto, não comparativo com a participação de 420 pacientes portadores de hipertensão arterial primária distribuídos por 20 centros de cardiologia por todo o Brasil.

Foram excluídos do estudo os pacientes com hipertensão arterial secundária ao diabetes, colagenose e nefropatia, portadores de disfunção hepática, bloqueio atrioventricular, insuficiência cardíaca, obstrução brônquica, claudicação intermitente, doença vascular cerebral e mulheres grávidas ou lactantes.

Dos 420 pacientes que iniciaram o estudo, 195 (46%) eram hipertensos leves e 225 (54%) moderados; 138 (33%) pacientes eram virgens de tratamento e dos demais, 55% estavam em uso de diurético.

* Minipress - Pfizer S/A.

A idade variou de 22-72 anos ($x = 47 \pm 9$), sendo que 251 (60%) pacientes eram do sexo feminino e 269 (64%) da raça branca.

O estudo foi dividido em 3 fases, sendo todos os pacientes avaliados semanalmente. Na fase I, os pacientes receberam 1/2 comprimido de placebo a cada 12 horas, durante 2 semanas; os pacientes que ao final dessa fase apresentassem pressão arterial diastólica, na posição supina, de 91-114 mmHg iniciavam a fase II, que consistia no uso isolado do prazosin em posologia crescente, até o controle da pressão arterial, de acordo com o seguinte esquema terapêutico: 1.ª semana: 0,5 mg, 2 vezes ao dia/3 dias e 1,0 mg, 2 vezes ao dia/4 dias; 2.ª semana: 2,0 mg, 2 vezes ao dia; 3.ª semana: 2,5 mg, 2 vezes ao dia; 4.ª semana: 2,5 mg + 5,0 mg ao dia; 5.ª semana: 5,0 mg, 2 vezes ao dia. A primeira dose de prazosin (0,5 mg) era administrada ao paciente ao deitar, seguindo-se a partir daí o esquema acima.

Os pacientes que, ao final da fase II, estavam em uso regular de 10,0 mg/dia de prazosin e que não obtiveram o controle de suas pressões arteriais, passaram para a fase III (4 semanas) sendo adicionados, de forma randomizada, clortalidona (50 mg/dia) ou propranolol (80 240 mg/dia).

A pressão arterial foi medida na posição supina e ortostática, sempre pelo mesmo investigador, por três vezes e a média anotada na ficha clínica. Na posição supina foi anotada a pressão após o paciente ter permanecido em repouso por 10 minutos, e na ortostática 2 minutos após estar nessa posição. A pressão arterial foi obtida por método auscultatório, sendo a sistólica aquela obtida na fase I e a diastólica na fase V dos sons de Korotkoff.

O controle da pressão arterial foi considerado somente para aqueles pacientes que apresentassem valores iguais ou menores que 90 mmHg na pressão diastólica, tanto na posição supina como na ortostática.

Os pacientes foram submetidos a avaliação laboratorial, ao final de cada fase do estudo, sendo realizados os seguintes exames: dosagem da uréia, creatinina, potássio plasmático, ácido úrico sérico, colesterol, triglicérides e urina tipo I. Em 5 centros também foram dosados os níveis de HDL-col, LDL-col e VLDL-col^{14,15}.

As reações adversas, referidas pelos pacientes, durante todo o período de estudo foram anotadas e classificadas de acordo com o tipo, intensidade e evolução.

Foram utilizados os testes estatísticos de análise de variância a um critério e teste de Tuckey para o estudo dos contrastes.

RESULTADOS

Dos 420 pacientes que iniciaram o estudo, 24 (5,7%) interromperam a terapêutica devido a reações adversas e 396 completaram o tratamento.

As figuras 1 e 2 mostram os valores médios das pressões arteriais sistólica e diastólica, nas posições

supina e ortostática. Pode-se observar uma nítida redução tanto da pressão arterial sistólica e diastólica em ambas as posições, a partir da 2.^a semana.

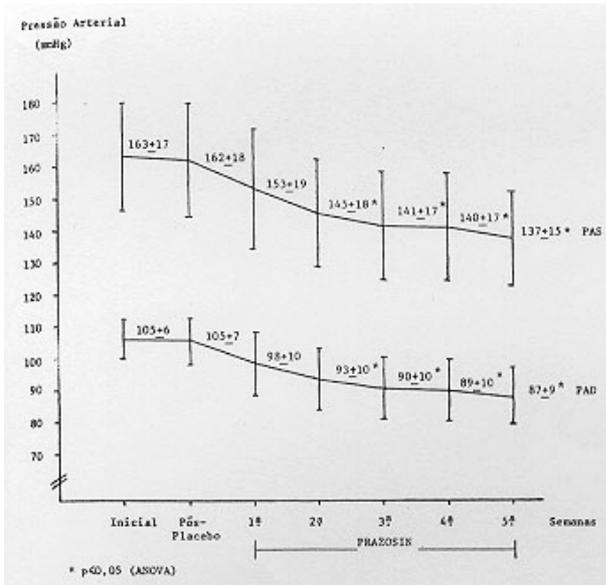


Fig. 1 - comportamento da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) na posição supina em 396 pacientes (x ± DP).

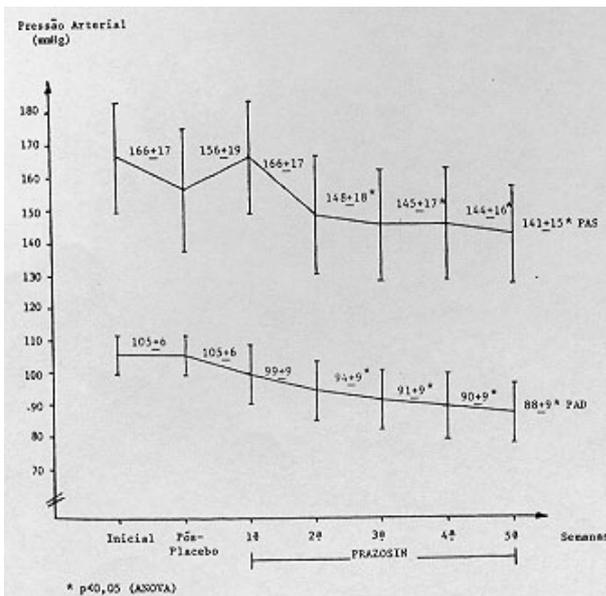


Fig. 2 - Comportamento da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) na posição ortostática em 396 pacientes (x ± DP).

Ao analisar a distribuição dos 396 pacientes avaliados quanto à gravidade da pressão arterial podemos observar que, após o uso de placebo, 202 (51%) pacientes apresentavam hipertensão arterial leve e 194 (49%) moderada. Na 3.^a semana após o início do prazosin, notamos normalização da pressão em 234 (59%) pacientes; 119 (30%) evidenciavam ainda hipertensão leve e 43 (11%) moderada. Com o decorrer do tratamento, observamos um progressivo aumento no número de pacientes controlados, para, ao

final da 5.^a semana, evidenciarmos que 313 (79%) pacientes apresentavam pressão arterial diastólica supina e ortostática menor ou igual a 90 mmHg (fig. 3).

Em relação ao controle pressórico e o grau da pressão arterial inicial, os resultados mostraram que 169 (84%) dos pacientes com hipertensão arterial leve tiveram suas cifras tensionais controladas, tendo esse fato ocorrido também em 144 (74%) dos pacientes com hipertensão arterial moderada (tab. I).

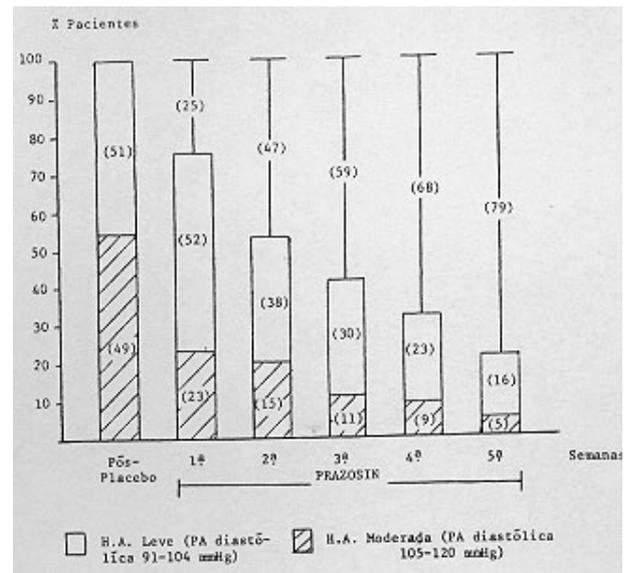


Fig. 3 - Distribuição percentual dos 396 pacientes quanto à gravidade e normalização da pressão arterial.

Não foi observada diferença significativa da frequência cardíaca média na posição supina e ortostática durante todo o período de terapêutica com prazosin (fig. 4).

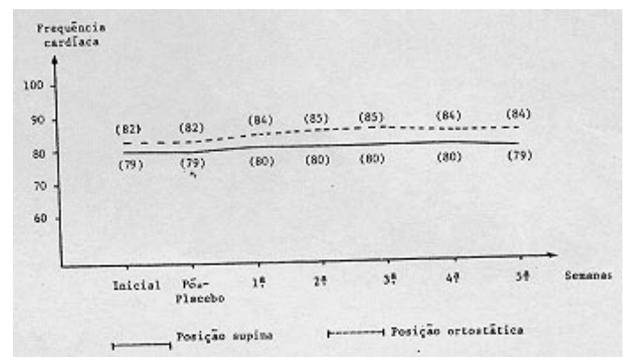


Fig. 4 - Comportamento da frequência cardíaca na posição supina e ortostática em 396 pacientes.

A dose média de prazosin, que permitiu o controle pressórico foi de 4,75 mg/dia. Por outro lado, observou-se que 75% dos pacientes controlados com prazosin necessitaram de no máximo de 5,0 mg/dia. O período médio de controle da pressão arterial foi de 2,7 semanas (fig. 5).

Na tabela II, estão relacionadas as reações adversas referidas pelos pacientes, bem como sua freqüência. Evidencia-se que 168 (40%) pacientes apresentaram reações adversas, sendo que em sua maior parte foram leves, permitindo a continuidade do tratamento e em 24 (5,7%) essas reações foram significativas, obrigando à interrupção do mesmo. A figura 6 mostra o comportamento das reações adversas com o decorrer do tratamento com prazosin.

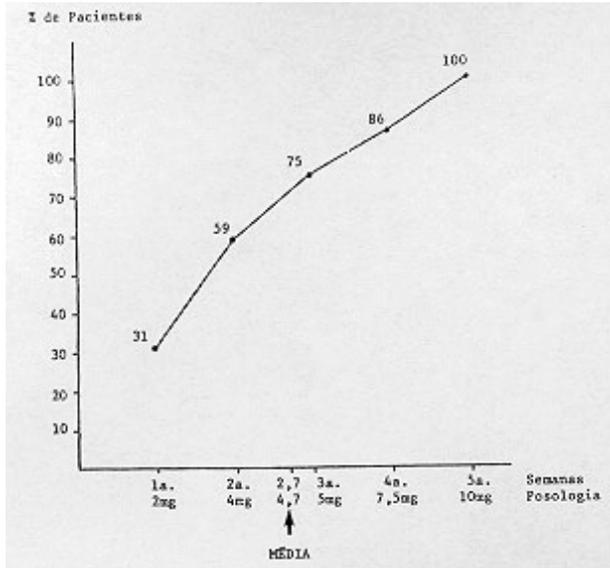


Fig. 5 - Distribuição dos 313 pacientes com pressão arterial normalizada com o uso de prazosin isoladamente.

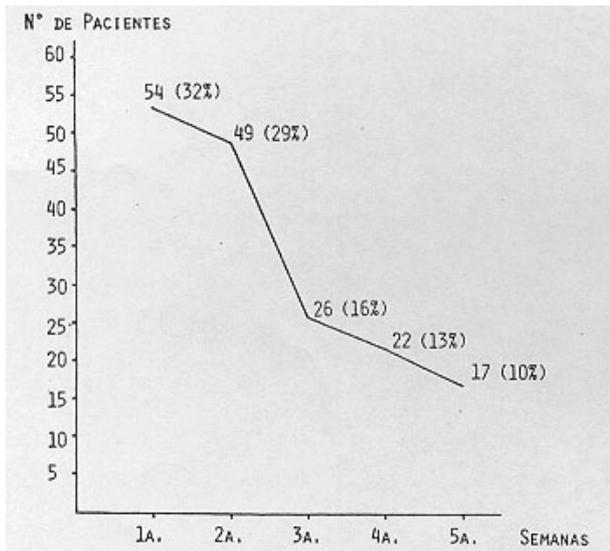


Fig. 6 - Incidência de reações adversas no decorrer do tratamento com prazosin (n = 168).

Quanto aos dados laboratoriais tabela III, não foram observadas alterações significativas nos níveis séricos de uréia, creatinina, potássio e ácido úrico. Nessa mesma tabela observamos também o comportamento do colesterol e triglicérides e na tabela IV o perfil lipoprotéico durante o estudo.

TABELA I - Controle pressórico quanto a gravidade da hipertensão arterial inicial (n = 396).

	Controlados (%)	Não controlados (%)	Total (%)
Leve	169 (84)	33 (16)	202 (51)
Moderada	144 (74)	50 (26)	194 (49)
Total	313 (79)	83 (21)	396(100)

TABELA II - Tolerabilidade (n = 420)

Reação adversa	N.º de R. A.	Intensidade			Evolução *			
		LEV	MOD	SEV	1	2	3	4
Tontura	67	36	19	12	37	18	-	12
Cefaléia	20	11	6	3	12	4	-	4
Sonolência	12	5	6	1	4	7	-	1
Palpitação	37	16	17	4	20	12	1	4
Hipotensão	1	-	-	1	-	-	-	1
Edema	2	2	-	-	-	2	-	-
Náusea	3	3	-	-	1	1	1	-
Boca seca	4	1	3	-	-	3	1	-
Diarréia	2	-	2	-	1	-	1	-
Formigamento	2	2	-	-	-	2	-	-
Outros	18	11	7	-	7	9	-	2
N.º de pacientes com R. A.	168 (40%)	87	60	21	82	58	4	24

N.º de pacientes que descontinuaram tratamento devido R. A.

* 1. Desapareceu com a manutenção do tratamento sem medicação sintomática; 2. Tolerada com a manutenção do tratamento sem medicação sintomática; 3. Tolerada com a manutenção do tratamento requerendo medicação sintomática; 4. Obrigou a interrupção do tratamento.

TABELA III - Dados laboratoriais (x * DP).

	Pós-Placebo (n = 396)	Pós-Prazosin (n = 398)
Uréia	28 ± 9	28 ± 8
Creatinina	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,3
Potássio	4,1 ± 0,5	4,2 ± 0,4
Ácido, úrico	215 ± 1,4	5,3 ± 1,3
Colesterol	215 ± 47	210 ± 43
Triglicérides	126 ± 57	120 ± 53

TABELA IV - Efeitos do prazosin sobre o perfil lipoprotéico (mg%).

	Pós-Placebo (n=87)	Pós-Prazosin (n=87)
HDL	54 ± 15	54 ± 14
LDL	121 ± 40	118 ± 38
VLDL	24 ± 16	23 ± 14

COMENTÁRIOS

Até há pouco tempo, quando se apreciava o comportamento de um agente anti-hipertensivo, levava-se em consideração, principalmente, a sua eficácia e tolerabilidade. De alguns anos para cá, descobriu-se que esses agentes podem ter um “custo metabólico”, isto é, podem ser capazes de alterar o perfil metabólico do indivíduo de tal forma que essa modificação anule os benefícios que a redução da pressão arterial costuma trazer.

Como o intuito de se diminuir o “custo metabólico” durante o tratamento anti-hipertensivo, uma série de agentes têm sido avaliados. Para tal, ultimamente têm-se estudado os alfabloqueadores, dentre os quais se destaca o prazosin, pois inúmeras pesquisas têm demonstrado que o mesmo pode levar a uma redução do risco cardiovascular durante o tratamento anti-hipertensivo.

A realização de um estudo multicêntrico como este em hipertensão arterial apresenta como principal vantagem a avaliação de um grande número de pacientes, permitindo melhor apreciação do agente em estudo. Neste ensaio com prazosin foram avaliados 420 pacientes, número que nos parece adequado para observação dos efeitos de um agente anti-hipertensivo.

Tem-se como agente anti-hipertensivo eficaz aquele que produz uma redução de 15%, tanto na posição supina quanto ortostática observada na pressão arterial sistólica e diastólica.

Em nosso estudo, conforme foi evidenciado nas figuras 1 e 2, esse efeito foi alcançado, comprovando assim o seu primeiro objetivo.

Em termos porcentuais, o prazosin no tratamento inicial da hipertensão arterial proporcionou, nas primeiras 5 semanas de uso, uma redução da pressão arterial semelhante àquela produzida pelos tiazídicos e betabloqueadores, os quais eram, até os dias de hoje, por várias razões, os agentes anti-hipertensivos mais eficazes e mais bem tolerados pelos pacientes.

Outros autores, tais como Okun¹⁶ Kincaid-Smith¹⁷ também observaram, em grande número de pacientes hipertensos tratados com prazosin, os mesmos resultados encontrados em nosso estudo, sendo que esse último demonstrou sua eficácia num prazo maior que 5 anos.

A frequência cardíaca, diferentemente do que ocorre com outros vasodilatadores, não se alterou significativamente com o uso de prazosin. Esse comportamento o diferencia da hidralazina, que causa comumente taquicardia reflexa nos pacientes. Segundo Colucci¹⁸, essa característica do prazosin é uma real vantagem, pois, não aumentando o trabalho cardíaco, esse agente pode ser usado sem restrição nos pacientes portadores de doença coronária.

Outro dado demonstrado por esse trabalho foi o alto número de pacientes hipertensos controlados com o uso isolado de prazosin. Após 5 semanas de tratamento evidenciou-se 79% de controle na pressão arterial dos pacientes tratados. O percentual de normalização aqui descrito é mais alto que o referido por Okun¹⁶, porém devemos considerar que, em nosso estudo, não foram incluídos pacientes portadores de hipertensão severa. Na revisão de Okun, 65% dos pacientes normalizaram a pressão arterial.

O prazo e a dose de prazosin com que a pressão arterial foi normalizada podem servir de base para uma programação de tratamento. Assim, 75% dos pacientes controlados tiveram sua pressão arterial normalizada, entre a 2.^a e a 3.^a semana de tratamento, com uma dose média de

4,75 mg/dia de prazosin. Essa posologia está um pouco abaixo daquela observada por O'Connor e col.¹⁹, que obtiveram controle pressórico em 12 pacientes com uma dose média de 5,8 mg/dia.

Estando comprovada a eficácia do prazosin, devemos agora discutir a tolerabilidade desse agente, que é também um dos objetivos deste estudo. A tontura foi a reação adversa mais comum, tendo ocorrido em 67 (15,9%) dos 420 pacientes estudados, em 36 desses pacientes essa foi leve e em 37 ela desapareceu com a manutenção do tratamento, sem necessidade de medicação sintomática; nenhum desses pacientes estava em uso de diurético, associação que leva, na maioria dos casos, à presença dessa reação. De acordo com Okun¹⁶, aparentemente os pacientes que fazem uso de diuréticos apresentam um volume plasmático baixo, estando, por conseguinte, mais propensos a ter tonturas.

A 2.^a reação adversa mais freqüente foi a palpitação, que apareceu em 37 (8,8%) pacientes; desses, 17 referiram palpitações de intensidade moderada e em 20, elas desapareceram com a continuidade do tratamento e sem nenhuma medicação sintomática. Provavelmente a palpitação com o uso de prazosin estaria ligada à redução da pós-carga. Apesar de os pacientes se queixarem, a palpitação não se constitui num problema terapêutico, pois somente 4 pacientes, portanto menos de 1%, tiveram necessidade de suspender a medicação pela presença dessa.

A 3.^a reação adversa mais freqüente foi a cefaléia, que apareceu em menos de 5% dos pacientes, só havendo necessidade da suspensão do medicamento em 4 (0,9%) deles. Já que a ação do prazosin é periférica, fica difícil explicar a cefaléia por uma ação central, podendo ser atribuída à vasodilatação cerebral.

Ao analisarmos as reações adversas como um todo, observamos uma redução progressiva na incidência de reações adversas com o decorrer do tratamento, sugerindo que inicialmente haja um ajuste hemodinâmico ao prazosin, havendo a seguir uma estabilização nesse parâmetro, justificando a diminuição no índice de reações adversas. Verificamos, também, que 24 (5,7%) pacientes interromperam a terapêutica com prazosin devido às mesmas, o que constitui um percentual bastante aceitável no tratamento da hipertensão arterial.

Durante as duas últimas décadas, os médicos basearam o tratamento do paciente hipertenso em dois medicamentos: os diuréticos tiazídicos e os agentes betabloqueadores adrenérgicos, pois os mesmos eram drogas eficazes, bem toleradas, baratas e não deflagravam neuromecanismos hipertensivos importantes²⁰. Tinham assim eles todas as qualidades que, a nosso ver, fazem um medicamento ser escolhido em primeiro lugar no tratamento da hipertensão arterial. Contudo, nos últimos 5 anos vêm aparecendo, de maneira cada vez mais convincente, provas de que, na realidade, esses medicamentos podem aumentar

o risco coronário. Como já vimos, desde o Estudo Cooperativo do Veterans Administration com Drogas Anti-hipertensivas²¹, a coronariopatia não era prevenida pelo tratamento anti-hipertensivo, quando esse era realizado com um diurético ou com um beta-bloqueador. Esses dados foram confirmados, entre outros, pelos ensaios de Oslo e MRFIT que, com mais ênfase e clareza, mostraram que, com aqueles medicamentos, não houve redução das complicações coronárias representadas pela angina, infarto do miocárdio e morte súbita^{3,4}. Em nosso estudo em particular, verificamos que o prazosin não promoveu nenhuma alteração significativa sobre o perfil bioquímico, bem como não produziu alterações deletérias sobre o metabolismo lipídico e lipoprotéico. E é fato, é bastante desejável e de grande valia, pois representa vantagem em relação à provável redução do risco cardiovascular no tratamento, a longo prazo, da hipertensão arterial.

SUMMARY

An open non comparative multicenter study was conducted to assess the efficacy and toleration of prazosin as first step therapy in 420 patients with mild to moderate arterial hypertension. The purpose of this study was also to evaluate metabolic changes that might occur due to this drug, since recently lipid and lipoprotein disturbances were observed during the treatment of arterial hypertension using diuretic or beta blockers as first step therapy.

The trial consisted of 3 phases: phase I - placebo (2 weeks); phase II - prazosin (5 weeks) 0.5-5.0 mg/ bid; phase III - prazosin plus chlorthalidone 50 mg/day or propranolol 80 240 mg/day (4 weeks). Clinical evaluations were performed weekly, and by the end of phases I, II and III laboratory tests were made, including a lipid and lipoprotein profile in five centers.

A significant ($p < 0.05$) reduction of diastolic and systolic blood pressure was observed both in supine and orthostatic position.

After 5 weeks with prazosin, 79% of the patients had their blood pressure levels controlled. The average daily dose given was 4.75 mg, and the average period for blood pressure control was 2.7 weeks.

Laboratory tests made by the end of phase II reported no significant alteration on biochemical or lipid profiles. Dizziness, palpitation and headache were the most common adverse reactions. Only 5.7% of the patients discontinued treatment due to significant adverse reactions.

The author concluded that prazosin, when administered alone and as a drug of first choice, is effective and safe in the treatment of mild to moderate hypertension and has no deleterious effect on lipid and lipoprotein metabolism.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a colaboração dos Drs. Abrahão Salomão Filho (Belo Horizonte); Artur Beltrame Ribeiro (São Paulo); Carlos de Brito Pereira (São Paulo); Demostenes Gonçalves Ribeiro (Fortaleza); Edmundo José Nassri Camara (Salvador); Elisabete Viana de Freitas (Rio de Janeiro); Fernando Jorge Gusmão Viana (Recife); Francisco Manes Albanese Filho (Rio de Janeiro); Humberto Jorge Isaac (Ribeirão Preto); Ivan Sergio Baddini (São Paulo); José Alberto Martins da Mota (Salvador); José Orlando Campos Santos (São Paulo); Lazaro Claudovino Garcia (Curitiba); Luiz José Martins Romêo Filho (Rio de Janeiro); Manuel Ignácio Andrade Miranda (São Paulo); Maria das Dores Acioli de Lima (Salvador); Mario Thadeu Penna Lopes (Rio de Janeiro); Miguel Moyses Neto (Ribeirão Preto); Nagib Assi (Recife); Oswaldo Kohlmann Junior (São Paulo); Ricardo João Westphal (Curitiba); Roberto Hugo da Costa Lins (Rio de Janeiro); Rui Luiz Peixoto (Porto Alegre); Salvador Sebastião Ramos (Porto Alegre); Tania Leme da Rocha Martinez (São Paulo); Walter Pinheiro Nogueira (São Paulo) pela participação no estudo multicêntrico, e da Divisão Médica da Pfizer S/A na discussão da metodologia do estudo, tabulação dos dados e análise estatística.

REFERÊNCIAS

1. Ames, R. P.; Hill, P. - Elevation of serum lipid levels during diuretics therapy of hypertension. *Am. J. Med.* 61: 748, 1976.
2. Day, J. L.; Simpson, N.; Mecalf, J. - Metabolic consequences of atenolol and propranolol in treatment of essential hypertension. *Br. Med. J.* 1: 77, 1979.
3. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group - Multiple Risk Factor Intervention Trial: Risk factor changes and mortality results. *JAMA*, 248: 1465, 1982.
4. Helgeland, A. - Treatment of mild hypertension: A five year controlled drug trials: The Oslo Study. *Am. J. Med.* 69: 725, 1980.
5. Lowenstein, J.; Neusy, A. J. - Efeitos bioquímicos dos agentes anti-hipertensivos e o impacto sobre a aterosclerose. *Rev. Bras. Clin. Terap.* 12(6): 267, 1982.
6. Cutler, R. - Effect of antihypertensive agents on lipid metabolism. *Am. J. Cardiol.* 51: 628, 1983.
7. Roach, A. G.; Lefevre, F.; Cavero, I. - Effects of prazosin and phentolamine on cardiac pre-synaptic α -adrenoceptors in cat, dog and rat. *Clin. Exp. Hypertension*, 1: 87, 1978.
8. Lowenstein, J.; Steele, J. M. - Prazosin: mechanism of action and role in antihypertensive therapy. *Cardiovasc. Med.* 4: 885, 1979.
9. Stokes, G. S.; Oates, H. F. - Prazosin new alpha-adrenergic blocking agent in treatment of hypertensive. *Cardiovasc. Med.* 3: 41, 1978.
10. Freis, E. D.; Rose, J. C.; Higgins, T. F.; Finnerty, F. A.; Kelley, R. T.; Portenope, E. A. - The hemodynamic effects of antihypertensive drugs in man: IV. 1 hydrazinophthalazine. *Circulation*, 8: 199, 1953.
11. Kather, H.; Daerr, W. - Effects of prazosin on human fat-cell lipolysis and adenylate cyclase activity. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 4 (2): 245, 1982.
12. Kaplan, N. M. - Summary. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 4: 265, 1982.

13. Leren, P.; Foss, P. O.; Helgeland, A.; Hjedmann, I.; Holme, I.; Lund-Larsen, P. G. - Effect of propranolol and prazosin on blood lipids: The Oslo Study. *Lancet*, 2: 4, 1980.
14. Kostner, G. M. - Enzymatic determination of cholesterol in high density lipoprotein fractions prepared by polyanion precipitation. *Clinical Chemistry*, 22: 695, 1976.
15. Friedewald, W. T. - Estimation of the concentration of LDL-Cholesterol in plasma. *Clinical Chemistry*, 18: 499, 1972.
16. Okun, R.; Maxwell, M. - Long term antihypertensive therapy with prazosin plus a diuretic. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1: 521, 1976.
17. Kinkaid-Smith, P. - Prazosin in the treatment of hypertension. *Med. J. Aust.* 2: 27, 1977.
18. Colluci, W. S. - Alpha-adrenergic receptor blockade with prazosin: consideration of hypertention, heart failure and potencial new application. *Ann. Intern. Med.* 97: 67, 1982.
19. O'Connor, D. T.; Preston, R. A.; Sarso, S. H. - Renal perfusion changes during treatment of essential hypertension: prazosin versus propranolol. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1: 38: 1979.
20. Luna, R. L. e col. - Padronização da conduta laboratorial da hipertensão arterial. Hospital Central do IASERJ - Rio de Janeiro. *Arq. Bras. Med.* 57: 205, 1983.
21. Veterans Administration Study Group on Antihypertensive Agents - Effects of treatment on morbidity in hypertension. *JAMA*, 202: 116, 1967.