

## ACETATO DE GUANABENZ E LÍPIDES SÉRICOS. AVALIAÇÃO SEQUENCIAL DURANTE UM ANO

NELSON SPRITZER\*, THAYS S. SPRITZER\*\*, RUBEM RODRIGUES\*\*\*

*Avaliou-se a ação anti-hipertensiva do acetato de guanabenz em 20 indivíduos portadores de hipertensão arterial essencial, com especial atenção aos seus efeitos sobre os lípides séricos e frações lipoprotéicas, durante o período de um ano de seguimento.*

*A pressão arterial sistólica caiu de  $176 \pm 9$  para  $136 \pm 14$  ( $p < 0,001$ ), a diastólica de  $113 \pm 10$  para  $82 \pm 3$  mmHg ( $p < 0,001$ ). O colesterol sérico reduziu-se de  $251 \pm 38$  para  $208 \pm 39$  mg% ( $p < 0,001$ ), bem como a lipoproteína beta, na eletroforese; caiu de  $324 \pm 55$  para  $289 \pm 30$  mg% ( $p < 0,05$ ). Os demais lípides e respectivas frações lipoprotéicas séricas não mostraram diferenças significativas com o tratamento. Dezesesseis pacientes terminaram o estudo usando 4 mg*

*de guanabenz, enquanto que os demais 4 usavam 4 mg duas vezes ao dia. Ao final, todos os pacientes estavam com a pressão arterial diastólica  $\leq 90$  mmHg. Em seis pacientes, o soro que era previamente opalescente, converteu-se em límpido. Os efeitos colaterais foram semelhantes aos observados com outros alfa-agonistas centrais, não implicando em redução posológica nem em interrupção precoce do tratamento.*

*Concluiu-se que o acetato de guanabenz é uma opção útil no manejo de hipertensos essenciais, e que sua potencial ação hipolipemiante deve merecer atenção tendo em vista os possíveis benefícios em termos de redução de morbi-mortalidade cardiovascular.*

**Arq. Bras. Cardiol. 51/2:193-197—Agosto 1988**

Qual o tratamento anti-hipertensivo que reúne eficácia e segurança como atributos? Essa questão tem sido muito discutida nos últimos anos. O interesse em analisar a segurança ao lado da eficácia, surge diante da variedade de terapêuticas. As drogas modernas são muito eficazes para reduzir a pressão arterial. Discute-se se, além de eficazes, elas atenuam morbidade e mortalidade ou apenas reduzem a pressão arterial sem outra vantagem<sup>1</sup>.

Estudos recentes demonstraram que o tratamento escalonado clássico, cujas primeiras opções são os diuréticos e os betabloqueadores adrenérgicos, aplicado a indivíduos com hipertensão arterial leve, não parece reduzir substancialmente a morbidade e mortalidade, especialmente em relação à doença coronariana<sup>2-4</sup>. Levantou-se a hipótese de que os efeitos metabólicos e dislipêmicos, induzidos pelas drogas, poderiam ser responsáveis por maior risco coronariano, o que neutralizaria o efeito benéfico de redução da pressão<sup>5-7</sup>.

Por isso buscam-se drogas efetivas mas isentas de efeitos metabólicos indesejáveis.

Os chamados alfa-agonistas centrais são drogas anti-hipertensivas—incluem a clonidina, a metildopa e o guanabenz—consideradas eficazes e seguras. O seu principal mecanismo de ação é o estímulo de receptores alfa-adrenérgicos em nível central, e desta forma diminuem o tônus simpático eferente<sup>8</sup>.

O acetato de guanabenz tem chamado a atenção de alguns pesquisadores. Além da isenção de efeitos metabólicos adversos, observou-se uma ação hipolipemiante benéfica, mesmo em indivíduos normolipêmicos<sup>5,9</sup>. Tem sido sugerido que o guanabenz poderia reduzir o colesterol de baixa (LDL) e muito baixa densidade (VLDL) e elevar o de alta densidade (HDL), produzindo um resultado extremamente desejável<sup>10-12</sup>.

O presente estudo tem por objetivo avaliar o efeito anti-hipertensivo do acetato de guanabenz em portadores de hipertensão arterial essencial leve a moderada,

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia do Rio Grande do Sul

\* Coordenador do Grupo de Hipertensão Arterial do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, mestre em Cardiologia, pesquisador CNPq.

\*\* Assistente do Grupo de Hipertensão do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, médica da Secretaria da Saúde e Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul.

\*\*\* Professor Titular de Cardiologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas, Professor Adjunto de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, diretor presidente da Fundação Universitária de Cardiologia do Rio Grande do Sul.

por período de um ano, com especial atenção para a sua ação sobre as frações lipídicas sanguíneas.

### CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados 20 pacientes que, após quatro semanas isentos de tratamento, permaneceram com pressão arterial diastólica (PAD) acima de 90 mmHg, e abaixo de 114 mmHg. Foram excluídos os portadores de glicemia de jejum acima de 150 mg% de creatinina acima de 2,0 mg%, de infarto miocárdio e/ou de acidente vascular, cerebral há menos de um ano, e insuficiência hepática e de insuficiência cardíaca congestiva.

O grupo de estudo incluiu sete homens e 13 mulheres, e a média de idade foi  $53 \pm 7$  anos; 17 eram brancos e três não brancos (pretos ou mestiços). Apenas quatro pacientes declararam-se fumantes. Todos negaram hábito de ingerir bebidas alcoólicas. O tempo médio de hipertensão arterial na história clínica foi de  $8 \pm 3$  anos. O peso corporal médio foi de  $65 \pm 8$  kg e a altura média de  $160 \pm 12$  cm.

Após a triagem inicial foram realizados exames de sangue que incluíram hemograma, glicemia de jejum, creatinina, potássio, lipidograma completo. Foi colhida urina para exame qualitativo e foi realizado eletrocardiograma de repouso. Os pacientes foram mantidos em suas dietas usuais durante todo o estudo.

Para fins de registro, a pressão arterial foi a média de três medições em posição supina, sendo considerada a fase V dos sons de Korotkoff para a diastólica. A eletroforese das lipoproteínas séricas foi obtida por técnica semi-micro em acetato de celulose através da quantificação das frações lipídicas por diluição. As dosagens de lipídios e eletrólitos plasmáticos foram obtidas por fotometria de chama. A glicemia foi determinada por analisador automático, a creatinina sérica pelo método de Jaffé modificado por Bartel e colt e o hematócrito e a hematimetria através da contagem em câmara de Neubauer.

Os pacientes receberam doses crescentes de acetato de guanabenz\*, iniciando-se com 4 mg via oral em tomada única pela manhã, podendo chegar, se necessário, até 12 mg em três tomadas diárias. O critério de aumento posológico foi diastólica acima de 90 mmHg. A etapa de titulação da droga durou três meses, com visitas bissemanais.

Após a titulação do guanabenz, os pacientes foram seguidos por mais nove meses em visitas mensais. Os exames complementares foram repetidos no fim da titulação, no oitavo mês de tratamento e ao final dos 12 meses do estudo.

Os resultados foram analisados estatisticamente através de análise de variância (ANOVA), correlação de Pearson e teste de Student-Fischer para dados emparelhados, quando apropriados. Foi considerado um alfa de 0,05 para fins de significância estatística.

\* Lisapres (Laboratórios Libbs)

### RESULTADOS

Todos os 20 pacientes obtiveram controle tensional adequado durante o estudo e até o seu final. A pressão arterial sistólica variou de  $176 \pm 9$  para  $136 \pm 14$  ( $p < 0,001$ ) e a diastólica caiu de  $113 \pm 10$  para  $82 \pm 3$  mmHg ( $p < 0,001$ ) (fig. 1 e tab. I). Todos os pacientes, ao final do estudo, ficaram com a diastólica menor ou igual a 90 mmHg. Para tanto, 16 pacientes terminaram o estudo usando apenas 4 mg de guanabenz, enquanto que os demais necessitaram 8 mg. Nenhum paciente necessitou de dose máxima prevista para o estudo. A frequência cardíaca média variou de  $66 \pm 5$  para  $68 \pm 5$  bpm ( $p > 0,05$ ). O peso variou de  $65 \pm 8$  para  $64 \pm 6$  kg ( $p > 0,05$ ).

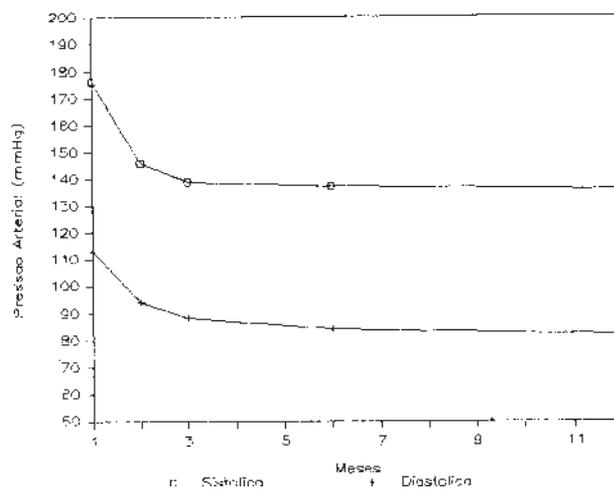


Fig. 1 — Redução da pressão observada em 12 meses nos pacientes submetidos a tratamento com acetato de guanabenz.

TABELA I—Níveis tensionais durante o estudo (n = 20; dados em média ± DP)

Meses	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
1	176 ± 9	113 ± 10
2	146 ± 14**	94 ± 9***
3	139 ± 11**	88 ± 4***
6	137 ± 10**	84 ± 3***
12	136 ± 14***	82 ± 3***

\*\* < 0,01

\*\*\* < 0,001 vs. mês 1

Os resultados dos lipidogramas estão expressos nas tabelas II e III e figuras 2 e 3. Houve redução estatisticamente significativa de colesterol e lipídios totais. A eletroforese de lipoproteínas mostrou redução significativa da fração beta e redução não significativa das frações alfa e pré beta (tab. III). Os demais dados laboratoriais não apresentaram diferenças significativas durante o estudo (tab. IV). Em seis pacientes, o soro que era previamente opalescente tornou-se límpido.

Sete pacientes tinham colesterol sérico acima de 270 mg% ao ingressarem no estudo, o que ficou redu-

zido a dois pacientes no final. Quanto aos triglicerídios, 12 pacientes ingressaram com níveis acima de 135 mg% e, ao final, 14 apresentavam níveis acima daquele padrão. Não houve correlação entre níveis prévios e níveis pós-tratamento, tanto para colesterol, triglicerídios e lipídios totais, bem como em relação às frações lipoprotéicas. Igualmente, não houve correlação significativa entre os níveis basais de pressão arterial e os níveis lipêmicos alcançados no final do estudo. Houve correlação entre peso corporal e níveis séricos de colesterol e de triglicerídios;  $r = 0,64$  e  $r = 0,72$  ( $p < 0.05$ ), respectivamente.

**TABELA II—Taxas de lípides séricos durante o estudo (n = 20: dados em média ± DP)**

Meses	Colesterol mg%	Triglicerídios mg%	Lipídios Totais mg%
1	251 ± 38	193 ± 77	683 ± 70
2	222 ± 29***	156 ± 30	644 ± 64*
6	213 ± 39***	147 ± 31	631 ± 65*
12	208 ± 39***	141 ± 28	621 ± 66*

< 0,05      \*\* < 0,01      \*\*\* < 0,001 vs. mês 1

**TABELA III—Resultados da eletroforese de lipoproteínas séricas ao longo do estudo (n = 20: dados em média ± DP)**

Meses	Beta mg%	Pré-Beta mg%	Alfa mg%
1	324 ± 55	246 ± 59	145 ± 30
2	302 ± 32*	211 ± 29	137 ± 16
6	298 ± 31*	216 ± 34	142 ± 19
12	289 ± 30*	207 ± 35	139 ± 16

\* < 0,05 vs. mês 1

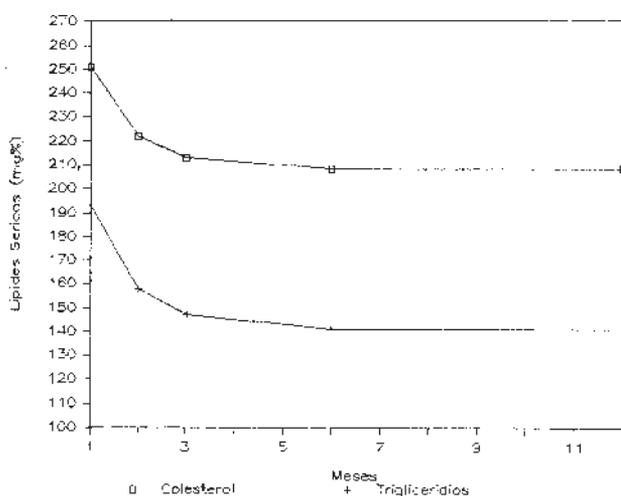


Fig. 2—Curvas representativas das diminuições observadas com o colesterol e triglicérides durante um ano de tratamento com acetato de guanabenz.

Os efeitos adversos mais frequentes foram: boca seca em cinco pacientes (25%), sonolência em quatro (20%), tontura em dois (10%) e náuseas em um (5%). Todos os efeitos colaterais foram de leve intensidade não implicando em redução posológica ou interrupção precoce do tratamento

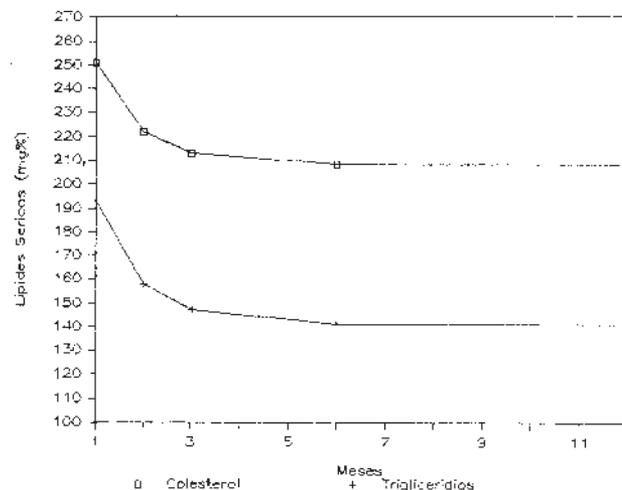


Fig. 3—Comportamento de vários lipidogramas completos durante um ano de tratamento com acetato de guanabenz.

O eletrocardiograma realizado no período de triagem ao estudo revelou-se normal em 10 pacientes e alterado nos demais: cinco com sobrecarga ventricular esquerda, três com atraso da ativação do átrio esquerdo e alterações secundárias da repolarização ventricular em sete pacientes. O exame de urina realizado no mesmo período mostrou-se alterado apenas em seis pacientes, quatro com proteinúria (+ / + + +) e dois com leucocitúria e bacteriúria clinicamente importantes. Esses últimos receberam tratamento para infecção urinária antes de ingressarem no estudo.

**DISCUSSÃO**

Desde que se evidenciou aumento do colesterol e triglicerídios, ou queda no HDL-colesterol, provocados pelos diuréticos e betabloqueadores, aumentou a preocupação com o possível incremento de risco cardiovascular que tais drogas poderiam estar provocando nos hipertensos, a tal ponto que poderiam comprometer os possíveis benefícios da redução tensional<sup>13</sup>. Os vários estudos controlados, envolvendo hipertensos leves só fizeram aumentar tal suspeita diante das evidências de que não há proteção para doença coronariana com o tratamento anti-hipertensivo usual<sup>14</sup>.

**TABELA IV—Outros exames complementares (n = 20: dados em média ± DP)**

* Mês	Glicemia mg/dL	Creatininemia mg/dL	Nível de potássio mEq/L	Ácido úrico mg/dL	Hematócrito %	Taxa de Hemoglobina mg%
1	90 ± 1	0,91 ± 0,1	3,8 ± 0,3	5 ± 1	43 ± 4	14 ± 1
12	91 ± 6	0,95 ± 0,2	3,9 ± 0,2	5 ± 1	42 ± 3	14 ± 2

O grupo dos agentes agonistas alfa centrais, em comum com os antagonistas alfa-1 periféricos, como o prazosin, parecem destituídos da ação hiperlipemiante e, ao contrário, parecem até diminuir níveis de colesterol e triglicerídios, mesmo quando não estando em faixas anormais<sup>12,15,16</sup>.

A primeira destas drogas com potencial utilidade como antihipertensivo/hipolipemiante foi o prazosin. Agindo como alfa-bloqueador periférico específico (alfa-1), o prazosin parece reduzir significativamente os níveis de colesterol e triglicerídios<sup>7,15</sup>. O acetato de guanabenz, por sua vez, parece igualmente reduzir o colesterol sem alterar os níveis de HDL-colesterol<sup>11,14</sup>. Os mecanismos implicados na capacidade hipolipemiante destas drogas não estão completamente esclarecidos. Sabe-se, entretanto que, em ratos, o guanabenz diminui a síntese de colesterol e lipídios totais interferindo com a oxidação hepática do acetato o que diminui a lipogênese<sup>9</sup>. A síntese de VLDL é desta forma diminuída, o que leva a conseqüente diminuição da síntese de LDL. Parece que o guanabenz impede a conversão de acetato em acetyl-coA o que inibe a oxidação e lipogênese hepática<sup>9</sup>. Como se sabe, o fígado recebe inervação do simpático, o que pode sugerir uma ação do guanabenz via SNA e não direta no fígado<sup>17</sup>.

No presente estudo, houve redução significativa dos níveis de colesterol e lipídios totais, tanto nos indivíduos com níveis prévios mais elevados como nos normolipêmicos. A população estudada caracterizou-se, do ponto de vista lipêmico, como indivíduos com altos níveis prévios de colesterol e triglicerídios. O grupo com colesterol anormalmente elevado (acima de 270 mg%) mostrou melhora significativa reduzindo-se de sete para dois pacientes. Já o grupo com hipertrigliceridemia inicial pareceu aumentar, passando de 12 para 14 indivíduos com níveis acima de 135 mg%. Na verdade, em valores absolutos, houve melhora dos triglicerídios com o tratamento experimentado. Ocorreu, entretanto, que em alguns casos houve discreta elevação dos níveis de triglicerídios colocando tais indivíduos pouco acima do padrão de normalidade em nosso meio. Outros autores igualmente não verificaram redução dos triglicerídios<sup>11</sup>, o que parece ir contra o postulado mecanismo de ação hipolipemiante da droga<sup>9</sup>. Quando analisadas as frações lipoprotéicas, verifica-se redução significativa de beta e não significativa de pré beta, o que reflete provavelmente a redução sobre as lipoproteínas LDL e VLDL, respectivamente. A pouca repercussão sobre as alfa-lipoproteínas parece concordar com o dado da literatura de que o guanabenz não parece modificar significativamente os níveis de HDL<sup>9,11,18</sup>. No presente estudo houve uma redução da fração HDL que não foi estatisticamente significativa.

A ação anti-hipertensiva do guanabenz é semelhante a que foi observada por outros autores<sup>10,12,18,19</sup>. O perfil de tolerabilidade igualmente mostra efeitos adversos comuns ao grupo dos agonistas alfa centrais<sup>8,16,20</sup>. O guanabenz foi

útil e eficaz em dose tão baixa quanto 4 mg/dia em tomada única. A facilidade posológica e mais sua ação sobre o metabolismo lipídico fazem desta droga uma opção útil no manejo de hipertensos essenciais, especialmente nas formas leve e moderada. O estudo da potencial utilidade do guanabenz na redução da morbi-mortalidade cardiovascular em populações de hipertensos é justificado<sup>21</sup>. No presente estudo não foi empregado um controle dietético maior, o que limita a análise dos resultados obtidos. De qualquer forma, os dados já obtidos permitem concluir que o guanabenz não parece prejudicar o metabolismo lipídico e, ao contrário, tem potencial hipolipemiante que necessita ser melhor investigado, em condições mais controladas e em grupos distintos quanto aos níveis lipêmicos basais.

## SUMMARY

*Wishing to evaluate the efficacy of guanabenz in hypertension and its possible beneficial effects on blood lipid levels, 20 mild to moderate hypertensive subjects were studied during one year of follow-up.*

*Systolic blood pressure decreased from 176 ± 9 to 136 ± 14 mmHg (p<0.001) and diastolic, from 113 ± 10 to 82 ± 3 mmHg (p<0.001). Serum cholesterol changed from initial 251 ± 38 to 208 ± 39 mg% (p<0.001), serum beta lipoprotein fell from 324 ± 55 to 289 ± 30 mg%. (p<0.05). Remaining blood lipids and their electrophoretic fractions did not show significant differences during the treatment period. Sixteen patients ended the study using 4 mg of guanabenz and the remaining needed 8 mg B.I.D. to achieve adequate blood pressure control (diastolic < 90 mmHg) which was reached by all patients. Six patients whose blood serum was previously opalescent had it turned to clear during the treatment period and it remained so until the end of the study. Adverse effects were similar to those usually seen with central alpha-agonists. There was not any case of dose reduction nor treatment drop out caused by drug intolerance.*

*It was concluded that guanabenz is an useful option to the hypertension treatment and its potential hypolipemic action should deserve a special concern by means of a possible reduction in cardiovascular mortality rate.*

## REFERÊNCIAS

1. Hyman, D.; Kaplan, N.—Treatment of patients with mild hypertension. *Hypertension*, 7: 165, 1985.
2. Helgeland, A.—Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. *Am J Med*, 69: 725, 1980.
3. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five year findings of the hypertension detection and follow-up program. 1. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA*, 242: 2562, 1979.
4. Multiple Risk Intervention Trial Research Group. Multiple risk intervention trial. Risk factors change and mortality results. *JAMA*, 248: 1465, 1982.
5. Ames, R. P.; Hill, P.—Elevation of serum lipid levels during diuretic therapy of hypertension. *Am J Med*, 61: 748, 1976.

6. Kaplan, N. M.—New approaches to the therapy of mild hypertension. *Am J Cardiol*, 51: 621, 1983.
7. Leren, P.; Foss, P. O.; Helgeland, A.; Higermann, I.; Holme, I.; Lund-Larsen, P. G.—Effect of propranolol and prazosin in blood lipids. The Oslo study. *Lancet*, 2: 4, 1980.
8. Timmermans, P. B. M. W. M.; VanZwieten, P. A.—Alpha 2 adrenoceptors: classification, localization, mechanism and targets for drugs *J Med Chem* 25: 1389, 1982.
9. Capuzzi, D. M.; Cevallos, W. H.—Inhibition of hepatic cholesterol and triglyceride synthesis by guanabenz acetate. *J Cardiovasc Pharmacol*, 6 (suppl 5): S847, 1984.
10. Baum, T.; Shropshire, A. T.—Studies on the centrally mediated hypotensive activity of guanabenz. *Eur J Pharmacol*, 37: 31, 1976.
11. Kaplan, N. M.—Effects of guanabenz on plasma lipid levels in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol*, 6 (suppl 5): S841, 1984.
12. Walker, B. R.; Schneider, B. E.; Gold, J. A.—A two-year evaluation of guanabenz in the treatment of hypertension *Curr Ther Res*, 27: 784, 1980.
13. Day, J. L.; McTeal, J.; Simpson, C. N.—Adrenergic mechanisms in control of plasma lipid concentrations. *Clin Res*, 284: 1145, 1982.
14. Editorial—How far to lower blood pressure? *Lancet*, 1: 251, 1987.
15. Kater, H.; Daerr, W.—Effects of prazosin on human fat cell lipolysis and adenylate cyclase activity in vivo. *J Cardiovasc Pharmacol*, 4 (suppl 2): S245, 1982.
16. Weber, M. A.; Drayer, J. I. M.—Centrally acting antihypertensive agents: a brief overview. *J Cardiovasc Pharmacol*, 6 (suppl 5): S803, 1984.
17. Forssmann, W. G.; Ito, S.—Hepatocyte innervation in primates. *J Cell Biol*, 74: 299, 1977.
18. Walker, B. R.; Schneider, B. E.; Hare, L. E.; Gold, J. A.—Longterm therapy of hypertension with guanabenz. *Clin Ther*, 4: 217, 1981.
19. McMahon, F. G.; Ryan, J. R.; Jain, A. K.; Vargas, R.; Vanov, S. K.—Guanabenz in essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 21: 272, 1977.
20. Walker, B. R.; Hare, L. E.; Deitch, M. W.—Comparative antihypertensive effects of guanabenz alone and clonidine. *J. Int. Med. Res.* Vol. 10: pg. 6-14, 1972. Comparative effects of guanabenz alone and in combination with hydrochlorothiazide initial antihypertensive therapy. *Curr Ther Res*, 31: 12, 1982.
21. MacMahon, S. W.; Cutler, J. A.; Furberg, C. D.; Payne, G. H. — The effects of drug treatment for hypertension on morbidity and mortality from cardiovascular disease: a review of random mixed trials. *Prog Cardiovasc Res*, 29 (suppl 1): 99, 1986.