

EFICÁCIA ANTI-HIPERTENSIVA E TOLERABILIDADE DO CLORIDRATO DE PRAZOSINA DE LIBERAÇÃO LENTA. ESTUDO MULTICÊNTRICO BRASILEIRO

NELSON SPRITZER (Coordenador)
Porto Alegre, RS

Objetivo: Avaliar o efeito anti-hipertensivo e a tolerabilidade de dose única diária de cloridrato de prazosina de liberação lenta (SR).

Casuística e Métodos: 1393 portadores de hipertensão arterial sistêmica primária (HAS) leve 644 pacientes e moderada (749 pacientes), com média etária de 47,63 anos, sendo 745 (53,52%) do sexo masculino, 1011 (72,84%) brancos e 279 (20,1%) negros. De acordo com protocolo multicêntrico aberto não comparativo, os pacientes receberam cloridrato de prazosina SR em dose inicial de 1 mg, ajustada até máximo de 6 mg, de acordo com a resposta (objetivo = pressão arterial diastólica (PAD) \leq 90 mmHg), por prazo de 4 semanas.

Resultados: A dose média diária foi de 2,08 mg, em tomada única. Ao final do estudo, 1274 (91,46%) pacientes atingiram PAD \leq 90 mmHg, sendo 624 do grupo HAS leve e 650 do HAS moderada. O número de pacientes sob controle nas 3 primeiras semanas foi de 426 (1ª semana), 844 (2ª semana) e 1147 (3ª semana). A PAD reduziu-se da média de 104 ± 5 mmHg para a de 88 ± 8 mmHg ($p < 0,05$). A frequência cardíaca variou da média de 82 ± 9 bpm pré-tratamento para 80 ± 8 bpm na 4ª semana. Reações adversas foram reconhecidas em 377 (27,06%) pacientes, total de 444 eventos, sendo mais freqüente a associação de vertigem, tontura e lipotimia. Apenas 8 (2,12%) pacientes necessitaram reduzir as doses de cloridrato de prazosina SR e 5 (1,32%) tiveram de abandonar o estudo pelos efeitos indesejáveis da droga.

Conclusão: Cloridrato de prazosina SR em tomada única diária parece ser real avanço no tratamento da HAS leve e moderada, facilitando-o sem perda da eficácia e com boa tolerabilidade.

Palavras-chave: hipertensão arterial Cloridrato de prazosina, bloqueador alfa-adrenérgico.

ANTI-HYPERTENSIVE EFFICACY AND TOLERABILITY OF SUSTAINED-RELEASE PRAZOSIN HYDROCHLORIDE. A BRAZILIAN MULTICENTRIC STUDY.

Purpose: To evaluate the efficacy and tolerability of a single daily dose of sustained-release (SR) formulation of prazosin hydrochloride.

Patients and Methods: 1393 outpatients in a multicenter open comparative trial. 644 patients had mild hypertension and 749 patients had moderate hypertension. The mean age was 47.63 years, 745 (53.52%) were male, 1011 (72.84%) white and 279 (20.1%) black. The patients received prazosin hydrochloride SR during 4 weeks in an initial dose of 1 mg, adjusted to a maximum of 6 mg in order to decrease the diastolic blood pressure (DBP) to 90 mmHg or less.

Results: The mean daily dose was 2.08 mg. At the end of the study, 1274 (91.46%) patients had DBP \leq 90 mmHg or less. 624 patients were in the mild hypertension group and 650 patients were in the moderate hypertension group. The number of patients under DBP control in the first three weeks was 426 (first week), 844 (second week) and 1147 (third week). The DBP decreased from the mean value of 104 ± 5 mmHg to 88 ± 8 mmHg ($p < 0.05$). The mean heart rate ranged from 82 ± 9 beats/min (pre-treatment) to 80 ± 8 beats/min (fourth week). Adverse effects were identified in 377 (27.06%) patients, total of 444 episodes, the more frequent being dizziness. Only 8 (2.12%) patients had to reduce the doses of prazosin hydrochloride SR and 5 (1.32%) had to discontinue the treatment on account of the adverse effects of the drug.

Conclusion: Prazosin hydrochloride SR in a single daily dose seems to be an advance in the treatment of patients with mild and moderate hypertension.

Key words: hypertension, prazosin hydrochloride, alpha-blocking drug.

Arq Bras Cardiol 55/4: 263-266—Outubro 1990

individualizada, que leva em conta, entre outros, mecanismos hemodinâmicos prevalentes, perfil de risco cardiovascular, doenças associadas, aspectos demográficos, qualidade de vida e custo do tratamento^{1,2}. A posologia agora assume papel importante já que drogas tomadas uma única vez ao dia são preferíveis e melhor aceitas². Além disto, drogas que não prejudiquem ou até beneficiem o perfil lipídico são igualmente bem-vindas^{1,2}.

O cloridrato de prazosina, um bloqueador seletivo dos receptores alfa-adrenérgicos pós-sinápticos, tem se mostrado anti-hipertensivo eficiente. Ele age na musculatura lisa vascular, produzindo vasodilatação com queda da resistência vascular^{2,3}, não provocando efeitos adversos sobre os lipídios séricos, em verdade, há, inclusive, relatos sobre efeitos benéficos consistentes^{1,2}. Até, recentemente, o cloridrato de prazosina disponível para uso clínico era uma formulação de vida média curta (cerca de 3 a 4 horas), demandando tomadas freqüentes durante o dia. Nova formulação do cloridrato de prazosina, de liberação lenta (SR), objetiva manutenção dos seus efeitos durante as 24h, com única tomada diária^{4,6}.

O presente estudo multicêntrico avaliou a eficácia terapêutica e a tolerabilidade do cloridrato de prazosina SR, durante período de 4 semanas, em portadores de hipertensão arterial sistêmica leve e moderada.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram selecionados pacientes ambulatoriais, de ambos os sexos, com idades entre 30 e 60 anos, portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS) primária leve (pressão arterial diastólica média de três medições, após duas semanas sem drogas, na posição deitada, entre 91 e 103 mmHg) e moderada (entre 105 e 114 mmHg). Foram excluídos os portadores de HAS secundária, bem como mulheres grávidas ou lactantes, portadores de disfunção hepática ou renal (creatinina sérica acima de 3 mg%) e pacientes em uso de anticoncepcional oral.

O estudo multicêntrico aberto não comparativo abrangeu 1393 pacientes com idade média de 47,63 anos, sendo 745 (53,52%) homens, 1011 (72,84%) brancos, 279 (20,1%) negros, 34 (2,45%) amarelos e 64 (4,61%) de outras classificações. O grupo HAS leve compreendeu 644 (46,23%) pacientes e o HAS moderada 749 (53,77%).

Após período inicial sem drogas, todos os pacientes receberam 1 mg de cloridrato de prazosina de liberação gradual (minipress SR—Pfizer), via oral, em tomada única pela manhã. A avaliação durou 4 semanas, durante as quais houve titulação da dose alcançando até 6 mg/dia, conforme a resposta terapêutica, cuja meta era diminuir a pressão arterial diastólica, na posição deitada, a valores \leq 90 mmHg (média de três medições). Controles clínicos foram feitos semanais.

A análise estatística incluiu medidas de tendência central e de dispersão bem como o teste t de Student

Fisher para dados emparelhados. Os dados obtidos durante a semana 0 foram usados como controle. Nível de 5% foi estabelecido para a significância estatística.

RESULTADOS

Ao final do estudo, 1274 (91,46%) pacientes estavam com pressão arterial diastólica \leq 90 mmHg, sendo 624 do grupo HAS leve (96,89% do mesmo) e 650 do HAS moderada (86,78%). Na 18 semana de tratamento, 426 (30,58%) pacientes obtiveram controle tensional adequado, 319 do grupo HAS leve (49,53%) e 107 do HAS moderada (14,26%); na 2ª semana, 844 (60,59%) pacientes, 525 do grupo HAS leve (81,52%) e 319 do HAS moderada (42,59%); na 3ª semana, 1147 (82,27%), 610 do grupo HAS leve (94,72%) e 536 do HAS moderada (71,56%) (figs. 1, 2 e 3; tab. I).

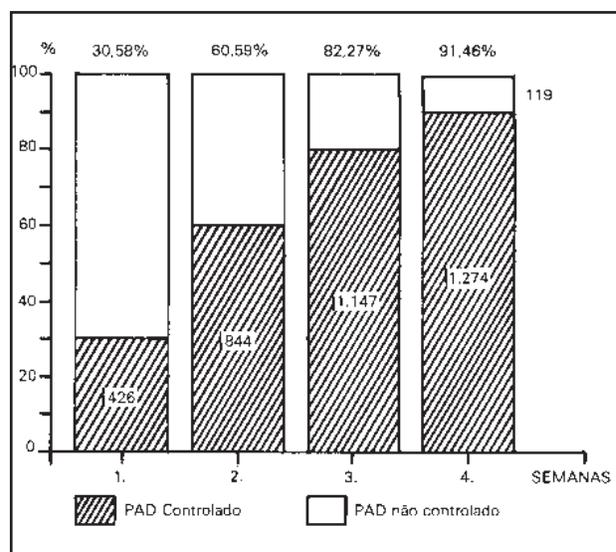


Fig. 1—Número de pacientes sob controle da pressão arterial diastólica (PAD) em cada semana.

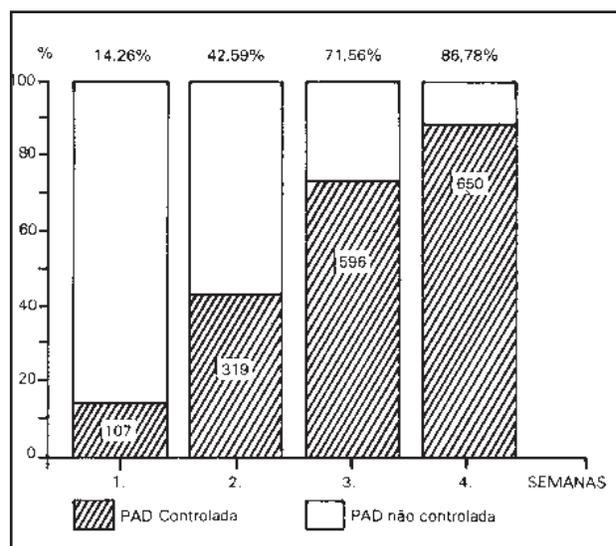


Fig. 2—Número de portadores de hipertensão arterial sistêmica leve sob controle da pressão arterial diastólica (PAD) em cada semana.

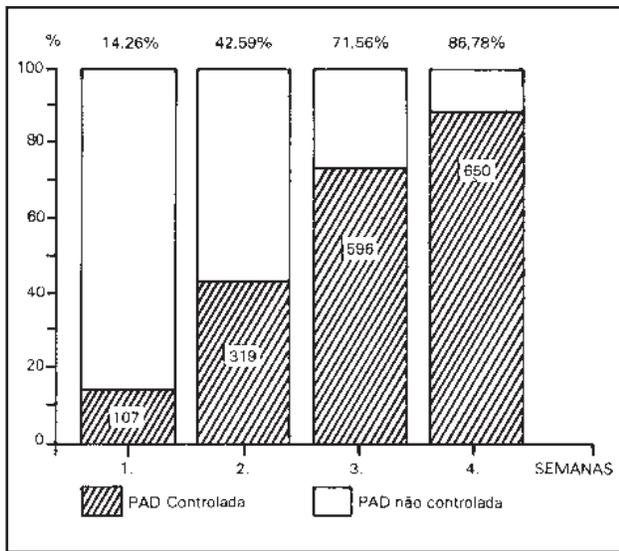


Fig. 3—Número de portadores de hipertensão arterial sistêmica moderada sob controle da pressão arterial diastólica (PAD) em cada semana.

Semanas	HAS leve (n = 644)	HAS moderada (n = 749)	Total (n = 1393)
1	319 (49,53%)	107 (14,29%)	426 (30,58%)
2	206 (31,99%)	212 (28,3%)	418 (30,01%)
3	85 (13,2%)	217 (28,97%)	302 (21,68%)
4	14 (2,17%)	114 (15,22%)	128 (9,19%)
Total	624 (96,89%)	650 (86,78%)	1274 (91,46%)

HAS—hipertensão arterial sistêmica.

A pressão arterial sistólica reduziu-se da média de 166 ± 18 mmHg (n = 1393), sem droga (semana 0) para 155 ± 19 mmHg (n = 1392) na semana 1 (t calculado = 15,8678; gl = 2783; p < 0,05), 146 ± 18 mmHg (n = 1377) na semana 2 (t calc = 29,7676; gl = 2768; p < 0,05), 140 ± 15 mmHg (n = 1369) na semana 3 e 137 ± 13 mmHg (n = 1365) na semana 4. A pressão arterial diastólica mostrou os seguintes valores médios: 104 ± 5 mmHg na semana 0; 98 ± 9 mmHg na semana 1 (t calc = 23,9507; gl = 2783; p < 0,05), 92 ± 10 mmHg na semana 2 (t calc = 43,9699; gl = 2769; p < 0,05), 88 ± 8 mmHg na semana 3 e 86 ± 7 mmHg na semana 4. A frequência cardíaca variou de 82 ± 9 bpm na semana 0; 81 ± 8 bpm na semana 1 (t calc = 2,6656; gl = 2764; p < 0,05), 81 ± 8 bpm na semana 2 (t calc = 4,6851; gl = 2751; p < 0,05); 81 ± 8 bpm na semana 3 e 80 ± 8 bpm na semana 4.

Ao final do estudo, 41,36% dos pacientes estavam usando 1 mg de cloridrato de prazosina SR, 34,61%, 2 mg, 19,85% 4 mg, 2,86% 6 mg, resultando dose média diária de 2,08 ma.

No grupo HAS leve houve controle dos níveis tensionais com doses menores de cloridrato de prazosina

SR do que no HAS moderada. Reações adversas foram relatadas por 377 (27,06%) pacientes, total de 444 eventos, com duração média de 3,99 dias (tab II). Via de regra, elas surgiram no início do tratamento.

Efeito Adverso	Nº de Eventos
Vertigem/Tontura Lipotimia	202
Cefaléia	68
Taquicardia	44
Vômitos/Náusea	29
Sonolência	20
Outros	81
Total	444

Consideraram-se 76,6% das reações relacionadas ao prazosina, 3,7% independentes e 19,7% sem relação estabelecida. A intensidade dos para-efeitos foi classificada como leve em 293 (68,3%) pacientes, moderada em 102 (23,78%) e severa em 34 (7,93%). Mais da metade dos eventos teve resolução espontânea sem necessidade de redução posológica. Apenas 8 (2,12%) pacientes necessitaram diminuição de doses por causa dos efeitos adversos e apenas 5 (1,32%) pacientes tiveram de abandonar o estudo por efeitos indesejáveis severos ou intoleráveis.

DISCUSSÃO

A eficácia do cloridrato de prazosina como anti-hipertensivo é bem conhecida^{1, 2, 6}. Sabe-se ainda que o cloridrato de prazosina pode diminuir a concentração sérica do colesterol, especialmente a fração de lipoproteínas de baixa densidade^{1, 2}, não interfere com o metabolismo de carboidratos e de ácido úrico, preserva a resposta cardiovascular normal ao exercício e reduz a hipertrofia ventricular esquerda e a viscosidade sanguínea². Por outro lado, o cloridrato de prazosina necessitava de várias tomadas diárias e podia acarretar hipotensão arterial à primeira dose. A formulação de liberação lenta surge como alternativa para superar as dificuldades mencionadas proporcionando o mesmo perfil terapêutico favorável.

Verificamos que a formulação SR de cloridrato de prazosina proporciona eficácia anti-hipertensiva. Com dose de 4 mg, 60,59% dos pacientes obtiveram controle da pressão arterial já na 28 semana do estudo. A pressão sistólica mostrou redução de 20 mmHg e a diastólica de 12 mmHg, comparando-se a 2ª semana com o pré-tratamento. Este percentual ampliou-se para 91,45% (1274 pacientes) ao final do estudo. Nossos resultados são semelhantes aos observados em outros estudos multicêntricos ou não, comparativos ou não, usando a mesma formulação SR em hipertensos leves e moderados^{4, 5, 7}.

Como era de se esperar, o grupo HAS leve associou-se a maior percentual de normalização da pressão arterial em relação ao HAS moderada (96,89% vs

86,78%, respectivamente). A dose média diária de prazosin SR necessária ao controle (2,08 mg) assemelhou-se à verificada em outros estudos com a formulação de liberação lenta^{4, 5, 7}.

Curiosamente, observamos redução da frequência cardíaca, discordante dos dados da literatura e para o que não encontramos explicação, pois o presumível seria pouca alteração, ou aumento da frequência cardíaca como reflexo pós-vasodilatação.

A avaliação dos efeitos indesejáveis deve ser considerada com cautela já que se trata de estudo multicêntrico aberto. Notou-se que os problemas ocorreram preferencialmente de modo precoce e tiveram curta duração, tendendo a desaparecer com a continuação do tratamento. Em pequeno (1,32%) percentual impôs-se a interrupção do tratamento, compatível com o relatado na literatura. Deve ser destacado que as queixas mais frequentes—vertigem, tontura e lipotímia—são as mesmas observadas na primeira dose da formulação regular, sugerindo que a SR não os abole, embora os atenua.

A avaliação da eficácia anti-hipertensiva de 24 h seria idealmente feita através da monitorização ambulatorial da pressão arterial. Para os propósitos do presente estudo, porém, a média de várias medições casuais de pressão arterial permite considerar que se o controle tensional é efetivo pela manhã, provavelmente também será à tarde e à noite. É evidente que nossos dados só permitem conjecturar sobre este aspecto, mas a maioria dos estudos com drogas anti-hipertensivas de ação prolongada tem se baseado em tal critério de avaliação, pelo menos em estudos multicêntricos.

Em conclusão, a formulação SR do cloridrato de prazosina parece ser real avanço no tratamento de hipertensos, facilitando-o sem perda das caracterís-

ticas básicas já conhecidas do prazosin, como baixo perfil de risco cardiovascular, boa tolerabilidade e eficácia anti-hipertensiva.

Agradecimentos

A todos os colegas que colaboraram na realização deste estudo multicêntrico, que não nomeamos pelo grande número. A todos manifestamos nosso apreço. Aos Laboratórios Pfizer pelo auxílio técnico e material indispensável e pelo esclarecido apoio profissional dos componentes da Divisão Médica.

REFERÊNCIAS

1. Joint National Committee—The 1988 report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Inter Med.* 1988; 148: 1023-38.
2. Houston MC—New insights and new approaches for the treatment of essential hypertension: selection of therapy based on coronary heart disease risk factor analysis, hemodynamic profiles, quality of life, and subsets of hypertension. *Am Heart J.* 1989; 117: 911-51.
3. Okun R—Effectiveness of prazosin as initial antihypertensive therapy. *Am J Cardiol.* 1983; 51: 54.
4. Mauersberger H—Treatment of essential hypertension monotherapy of mild to moderate hypertension with single daily doses of sustained-release prazosin. *Muench Medizin Wochschr.* 1985; 127: 379-81.
5. Anzman EB—Change-over in prazosin therapy to sustained release prazosin administered in single daily doses. *Therapiewoche.* 1985; 35:46.
6. Saldanha RV, Macruz R, Santana PCL et al—Prazosin na hipertensão arterial essencial moderada e severa não controlada com clortalidona. Estudo multicêntrico. *Arq Bras Cardiol.* 1983; 40: 433-8.
7. Rosenthal J, Gabriel H—24-hour blood pressure profiles during treatment with prazosin—crossover comparison of a sustained release formulation with a non-sustained-release formulation. *Die Medizinische Welt.* 1984; 35: 1534-6.