

## Efeito Anti-Hipertensivo de Urapidil em Hipertensão Arterial Leve a Moderada. Estudo Randomizado, Duplo-Cego, Contra Placebo

Celso Amodeo, Lena Maria de Souza Barros, Michel Batlouni, J. Eduardo M. R. Sousa  
São Paulo, SP

**Objetivo** - Estudar a eficácia e tolerabilidade de urapidil (anti-hipertensivo de ação central e periférica) em portadores de hipertensão arterial leve a moderada sem lesões importantes de órgãos alvos.

**Métodos** - Trinta e um pacientes foram randomizados, de forma duplo- cega, para receberem urapidil (16 pacientes) ou placebo (15 pacientes) por um período de 3 meses. A dose inicial de urapidil (30mg, via oral 2x/dia) foi aumentada progressivamente até o controle adequado da pressão arterial, não ultrapassando a dose máxima de 60mg, 3x/dia.

**Resultados** - Em 70% dos pacientes que receberam urapidil houve sucesso terapêutico (definido como pressão diastólica final menor que 90mmHg ou redução de mais de 10 mmHg na pressão arterial diastólica em relação ao valor inicial pré-tratamento). Tal sucesso terapêutico no grupo placebo foi atingido somente em 30% dos pacientes. Houve 3 casos de crise hipertensiva (2 no grupo urapidil e 1 no grupo placebo) no início do tratamento. Os efeitos adversos com urapidil foram infreqüentes, sendo restritos a cefaléia e tonturas. Não houve modificações nos níveis lipídicos nem na glicemia.

**Conclusão** - Urapidil demonstrou ser um agente anti-hipertensivo eficaz no tratamento da hipertensão arterial primária leve a moderada sem interferência, clinicamente detectável, no perfil lipídico e no metabolismo dos carboidratos.

**Palavras-chave:** hipertensão arterial, urapidil, adrenoreceptores centrais e periféricos

### Antihypertensive Effect of Urapidil in Mild and Moderate Arterial Hypertension. Randomized, Double-Blind Versus Placebo Study

**Purpose** - To evaluate the efficacy and tolerability of urapidil (a new central and peripheral antihypertensive agent) in patients with mild to moderate essential hypertension.

**Methods** - Thirty-one patients were randomized, double-blindly, to receive either placebo (15 patients) or urapidil (16 patients) for 3 months. The initial dose of urapidil was 30mg twice daily, per oral. The dose was increased progressively till achievement of good blood pressure control or the dose of 60mg three times a day.

**Results** - Seventy percent of the patients on urapidil group responded to therapy against 30% on the placebo group. There were 3 cases of hypertensive crises (2 on urapidil and 1 on placebo) on the early therapy. The adverse events with urapidil were unfrequent and the most common were headache and dizziness. There were no modification on blood sugar and lipids level.

**Conclusion** - Urapidil appears to be a safe antihypertensive agent in the treatment of mild to moderate essential hypertension. It also did not demonstrate any clinical effect on the carbohydrates and lipids profile.

**Key-words:** hypertension, urapidil, central and peripheral adrenoreceptors

Arq Bras Cardiol, volume 61, n° 2,127-130, 1993

Hemodinamicamente, a pressão arterial é definida como o produto do débito cardíaco pela resistência periférica total. Vários sistemas modulam estes parâmetros hemodinâmicos. Dentre eles, o sistema nervoso simpático é um dos mais importantes. Este sistema simpático

é constituído de fibras aferentes e eferentes, que se integram para constantemente transmitir informações a centros nervosos superiores do estado de contração vascular e conseqüentemente da pressão arterial. Essas informações são transmitidas através da ação dos chamados neurotransmissores, que atuam sobre adrenoreceptores específicos, determinando a resposta nervosa.

Existem dois tipos principais de adreno-receptores: a e b, que apresentam propriedades farmacológicas diferentes. Qualquer órgão pode ter mais de um tipo de receptor. Os adrenoreceptores são divididos em a e b, de acordo com as suas potências de respostas à epinetrina

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo

Correspondência: Celso Amodeo - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 - CEP 04012 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 15/5/93

Aceito em 17/6/93

(EPI), noradrenalina (NE) e isoproterenol (ISO). A seqüência de resposta para os receptores a é: EPI > NE > ISO.

Para receptores b a seqüência é ISO > EPI > NE. Os receptores b são divididos em  $b_1$  e  $b_2$  pois, para os receptores  $b_1$  a EPI e NE são equi-potentes (produzem resposta cardíaca inotrópica e lipólise). Já, os receptores  $b_2$  respondem mais à EPI do que à NE (produzem resposta predominante broncodilatadora). Também os receptores a são divididos em  $a_1$  e  $a_2$  baseados no desenvolvimento de agonistas e antagonistas seletivos. Os receptores  $a_1$  são classicamente pós-juncionais e produzem vasoconstrição. O prazosin é um antagonista  $a$ -seletivo. Receptores a são encontrados nas terminações pré-sinápticas e inibem a liberação de NE, isto é, modulam um mecanismo de *feedback* negativo. Portanto a NE liberada, após atingir determinado nível, estimula receptores pré-sinápticos  $a_2$  que, por sua vez, inibem a liberação adicional de NE. A clonidina é um agonista  $a_2$  parcial e, portanto, inibe a liberação de NE.

Outros moduladores pré-sinápticos são os dopaminérgicos ( $DA_2$ ) e os serotoninérgicos ( $5-HT_1$ ) que, respectivamente, inibem e estimulam a liberação da NE. O urapidil é um anti-hipertensivo com ação central e periférica. Perifericamente ele se comporta como o prazosin, com ação bloqueadora sobre os receptores adrenérgicos alfa. Centralmente, o urapidil inibe as fibras serotoninérgicas  $5-HT_1$ , com conseqüente inibição na liberação de norepinefrina. Trabalhos anteriores em animais<sup>1,2</sup> e em humanos<sup>3</sup> têm demonstrado ação anti-hipertensiva de urapidil quando administrado endovenosamente<sup>3</sup> ou por via oral em hipertensão arterial<sup>4</sup>.

O objetivo deste trabalho é estudar a eficácia e tolerabilidade de urapidil bem como os efeitos sobre os lípidos e glicemia, em portadores de hipertensão arterial leve a moderada.

## Métodos

Após aprovação do protocolo pelo comitê de ética de nossa instituição, 31 pacientes (11 homens, 20 mulheres) com idade entre 30 e 70 ( $x = 50$ ) anos, portadores de hipertensão arterial leve a moderada, definida com níveis pressóricos diastólicos maiores que 95mmHg e menores que 114mmHg foram selecionados. O estudo foi duplo-cego, contínuo, randomizado, comparativo de urapidil contra placebo. Além destes critérios de inclusão também foi observado a ausência de lesões importantes de órgãos alvos. Pacientes com suspeita de hipertensão arterial secundária, doença maligna, hipertensão arterial severa e/ou maligna, insuficiência cardíaca e/ou renal, hepatopatia grave, alcoolismo, arritmia cardíaca e história de acidente vascular cerebral e/ou infarto agudo do miocárdio, há menos de 6 meses, foram excluídos do estudo.

Após o consentimento para participação no ensaio clínico, os pacientes foram submetidos a exames laboratoriais de hemograma, bioquímica completa, colesterol total e frações, triglicérides, urina tipo I, eletrocardiograma, ecocardiograma e radiografia de tórax. Uma vez selecionados, os pacientes iniciaram uma fase de 2 semanas de washout para, em seguida, serem randomizado a receberem placebo ou droga ativa. O tratamento foi iniciado com 60mg/dia (30mg 2x/dia). Esta dosagem foi aumentada a cada 15 dias, se necessária, para 120mg/dia (60mg 2x/dia) ou 180mg/dia (60mg 3x/dia) até se obter resposta satisfatória da pressão arterial diastólica ou se atingir a dose máxima de 180mg/dia.

Como resposta satisfatória, consideraram os casos cuja pressão arterial diastólica ficou abaixo de 90mmHg ou aqueles que demonstraram uma redução na pressão arterial diastólica maior do que 10mmHg. Uma vez atingida a dose ideal ou a dose máxima, esta foi mantida por um período de 90 dias. Após esse período, os pacientes submeteram-se aos mesmos exames clínico-laboratoriais.

## Resultados

As características clínicas do grupo em estudo estão apresentadas na tabela I. Dos pacientes selecionados para o estudo, 9 foram excluídos devido à falta de aderência ao protocolo. Desta forma, 31 pacientes completaram o estudo, sendo 16 no grupo droga ativa e 15 no grupo placebo. O uso oral de urapidil na dose média de 60mg, duas vezes ao dia, reduziu a média das pressões arteriais de  $157 \pm 16 / 105 \pm 7$  mmHg para  $135 \pm 17 / 91 \pm 10$  mmHg sem provocar alteração significativa na frequência cardíaca (fig. 1).

Na dose acima mencionada, urapidil não provocou alterações significativas nos níveis de glicemia, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides. Os outros parâmetros bioquímicos e hematimétricos observados, também não foram alterados. No grupo urapidil, 2 pacientes apresentaram quadro clínico de crise hipertensiva, quando ainda estavam na dose de 30mg 2x/dia. Para maior segurança, como o estudo era duplo-cego, optamos por excluir tais pacientes, ao invés de aumen-

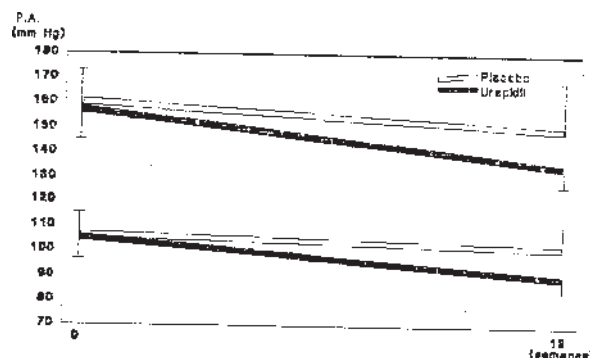


Fig. 1 - Efeitos de urapidil (n=16) e placebo (n=15) sobre as pressões arteriais sistólica e diastólica após 12 semanas de tratamento.

	Placebo	Urapidil
(n)	15	16
Fem: Masc	11: 4	9: 7
Idade (anos)	52,4	48,3
Raça (B/NB)	8/7	8/8
Peso (kg)	73	69,8
pressão sistólica (x em mmHg)	160 ±16	157±16
pressão diastólica (x em mmHg)	106±7	105±7
FC (bpm)	73	79

n= número de pacientes; B/NB= brancos/não brancos; x= média em mmHg; FC= frequência cardíaca; bpm= batimentos por minuto

	Urapidil	Placebo
Respondedores	1 (68,8%)	5 (33,3%)
Não respondedores	5 (31,2%)	10 (66,7%)

tar a dosagem do medicamento. Um paciente do grupo placebo também apresentou quadro clínico de crise hipertensiva e, nesse caso, também adotamos a mesma conduta. Outros 3 pacientes também tiveram seu tratamento interrompido por efeitos adversos. Em dois do grupo urapidil, houve associação da tomada do medicamento com o aparecimento de sintomas de tonturas e cefaléia. No 3° paciente, o estudo foi interrompido pela presença de extra-sístoles ventriculares frequentes, sendo que este paciente estava randomizado para o grupo placebo.

### Discussão

O presente estudo foi projetado para se avaliar a eficácia, tolerabilidade e os efeitos metabólicos de urapidil, em pacientes hipertensos leve a moderados, sem lesões de órgãos alvos importantes. O período de tratamento totalizou 90 dias.

Diante dos critérios rígidos estabelecidos neste protocolo, o pequeno número de pacientes estudados não permitiu uma demonstração estatística evidente do efeito anti-hipertensivo de urapidil, quando comparado com placebo. Entretanto, observa-se que houve uma tendência bastante expressiva de eficácia terapêutica de urapidil visto que 70% dos pacientes do grupo droga ativa preencheram os requisitos para sucesso terapêutico, contra somente 30% dos pacientes no grupo placebo (tab II). O teste do chi-quadrado, que analisou os casos de sucessos e insucessos de urapidil e placebo, mostrou uma diferença significativa ( $p < 0,05$ ) em favor do número de sucessos terapêuticos com urapidil. Entretanto, diante do tamanho

da amostra ( $n=16$ ), houve necessidade de se aplicar os testes estatísticos de correção de Yates e Fisher para amostras pequenas. Diante desses testes houve perda da significância estatística. Análise posterior dos dados demonstrou que haveria necessidade de se duplicar o número de pacientes em cada amostra, para demonstração de manutenção de significância estatística. Entretanto diante dos números encontrados neste estudo e dos dados de literatura, o trabalho foi terminado.

Volpe e col<sup>4</sup>, em estudo com o mesmo esquema que o nosso, porém com duração de 3 semanas de tratamento, demonstraram que urapidil reduziu a pressão arterial de 157/106mmHg para 136/86mmHg em 17 pacientes hipertensos leve a moderados, resultados estes que atingiram significância estatística ( $p < 0,05$ ) diante do teste de Fisher. Kaneko e col<sup>5</sup>, no Japão, em um estudo multicêntrico, com 264 pacientes com hipertensão arterial leve a moderada, observaram que urapidil na dose de 15 a 30mg 2x/dia por 12 semanas, satisfatoriamente reduziu a pressão arterial em 52,6% dos pacientes em monoterapia e em 69,9% dos pacientes que receberam urapidil associado a diurético (156 pacientes). Em concordância com o nosso estudo, Liebau e col<sup>6</sup> demonstraram que urapidil é seguro e bem tolerado como um medicamento anti-hipertensivo. No estudo de Liebau, a queda da pressão arterial aconteceu já na 1ª semana, com o máximo de efeito, ocorrendo por volta de 1 mês, permanecendo constante a partir daí até a complementação do estudo, que se constituiu de 3 meses.

O mecanismo de ação de urapidil é duplo, apresentando uma ação periférica semelhante ao prazosin, com antagonismo dos receptores  $\alpha_1$  pós-juncionais. A outra ação de urapidil é a nível central e através do bloqueio de fibras serotoninérgicas 5-HT<sub>1</sub>, que estimulam a liberação de noradrenalina das fibras adrenérgicas. A inibição de estimuladores adrenérgicos, conseqüentemente, reduz a descarga adrenérgica, com redução dos níveis pressóricos.

Os efeitos hemodinâmicos de urapidil prendem-se, principalmente, à redução na resistência periférica total. Em um estudo hemodinâmico agudo com urapidil<sup>3</sup>, demonstramos que a infusão endovenosa de urapidil diminuiu a pressão arterial, através de queda nas resistências renais, esplânicas e periférica total, associada a um aumento no fluxo sanguíneo renal e esplânico. Com a queda da resistência periférica total, houve estimulação reflexa com aumento do débito e da frequência cardíaca.

Concluindo, baseado em nosso trabalho e nos dados de literatura, podemos postular que urapidil, na dose inicial de 30mg duas vezes ao dia, com aumento progressivo até 60mg três vezes ao dia, é uma opção terapêutica eficaz e segura no tratamento da hipertensão arterial primária leve a moderada. Urapidil também não tem interferência sobre o perfil lipídico e nem sobre o metabolismo dos carboidratos.

---

## Referências

1. Kellar KJ, Quest JA, Spera AC et al - Comparative effects of urapidil, prazosin and clonidina on ligand binding to central nervous system receptors, arterial pressure, and heart rate in experimental animals. *Am J Med*, 1984; 44(suppl 4A): 87-95.
  2. Zeigler DW, Shebuski RJ, Zimmerman BG - Central and peripheral cardiovascular actions of urapidil in normotensive and Goldblatt-hypertensive animals. *Am J Med*, 1984; 77(suppl 4A): 81-6.
  3. Kobrin I, Amodeo C, Ventura HO, Messerli FH, Frohlich ED - Immediate hemodynamic effects of urapidil in patients with essential hypertension. *Am J Cardiol*, 1985; 55: 722-5.
  4. Volpe M, Trimarco B, Rosiello G et al - Antihypertensive effect of urapidil: a randomized, double-blind study in mild or moderate hypertensive patients in treatment of hypertension with urapidil: preclinical and clinical update. In Amery A (ed) - Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium. Royal Society of Medicine Services Limited. 1986, series 1: 135-150.
  5. Kaneko Y et al - Experience with urapidil in Japan: Results of a multicentre open study in hypertensive patients in treatment of hypertension with urapidil: preclinical and clinical update. In Amery A (ed) - Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium. Royal Society of Medicine Services Limited. 1986, series 1: 155-164.
  6. Liebau H, Haehn KD, Behr H, Wurst W - Antihypertensive action of urapidil: Results of a multicentre trial in treatment of hypertensive with urapidil: preclinical and clinical update. In Amery A (ed) - Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium. Royal Society of Medicine Services Limited. 1986, series 1: 165-175.
-