

Efeito do Prazosin sistêmico sobre a pressão intra-ocular de pacientes com hipertensão arterial¹

Myrian Gomes do Amaral²; Rubens Belfort Jr.³; João Brasil Vita⁴; Artur Ribeiro⁵
& José Carlos Reys⁶

INTRODUÇÃO

O Prazosin (Minipress no Brasil), droga que faz parte de uma nova classe de agentes anti-hipertensivos, tem sido usada nos EUA com aprovação do FDA desde 1976, em casos de hipertensão arterial (1).

Recentes evidências indicam que doses relativamente baixas (0,0001-0,1%) desta droga, usadas topicamente em olhos de coelhos, provocam uma redução significativa da pressão intra-ocular (2).

Este estudo clínico, aberto, visou avaliar o efeito ocular hipotensor do Prazosin sistêmico, administrado por 2 semanas, em pacientes portadores de hipertensão arterial e pressão intra-ocular normal.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudamos 16 pacientes (32 olhos) pertencentes ao ambulatório de hipertensão do Serviço de Nefrologia da EPM e submetidos a exame clínico geral e oftalmológico que constou de exame de pálpebras, conjuntiva, córnea, pupila, câmara anterior, cristalino, vítreo e retina, através de exame externo, biomicroscopia e fundoscopia.

Desta forma foi satisfeito o pré-requisito de ausência de:

- 1) Patologia corneana que impedisse a tonometria de aplanção, inflamação ocular, glaucoma, antecedentes de trauma ocular, cirurgia ocular nos 3 meses anteriores, afacia e uso de qualquer medicação ocular;
- 2) Cardiopatia severa ou hipertensão de difícil controle;
- 3) Gravidez ou risco potencial, aleitamento;
- 4) Uso de drogas anti-hipertensivas do grupo dos beta bloqueadores ou depletadores de catecolaminas nos 30 dias precedentes ao estudo, psicotrópicos, nitroglicerina e hipersensibilidade ou Prazosin.

Observados os critérios acima, foi feito um intervalo de 48 horas, sem qualquer medicação (sistêmica ou ocular, inclusive.)

O 1.º dia de estudo foi considerado como Dia 0; as pressões arterial e intra-ocular foram medidas no Dia 0, 3, 7 e 14 respectivamente, com tonômetro de aplanção.

No Dia 0 administraram-se 1 mg de Prazosin às 9:00 e às 15:00 hs. A pressão arterial (sentada) e a pressão intra-ocular foram medidas imediatamente antes da 1.ª e 1 hora após a 1.ª e a 2.ª administrações.

Os pacientes permaneceram na clínica, em observação, as sete horas iniciais para que pudesse ser detectado qualquer efeito indesejável da droga.

Não havendo reação, foi prescrito Prazosin, segundo o mesmo esquema do Dia 0, por um período de 2 semanas.

Nos dias 3, 7 e 14 foram tomadas a pressão arterial e pressão intra-ocular, 1 hora após a primeira administração da droga, ou seja às 10 horas da manhã. No dia 14 foi realizado novamente o exame ocular e os pacientes cuidadosamente orientados para continuarem o tratamento anti-hipertensivo arterial.

Nos dias 3 e 7, após a verificação da pressão arterial e pressão intra-ocular, a dose do Prazosin foi aumentada de 3 para 6 mg diárias nos pacientes que apresentavam ainda, níveis elevados de pressão arterial.

A Tabela 1 resume o protocolo utilizado.

Testes T — pareados foram usados para avaliar as variações da pressão intra-ocular, a partir do valor inicial.

RESULTADOS

Dos pacientes, 13 eram de cor branca e 3 pretos. Todos apresentavam hipertensão arterial, eram do sexo feminino, apresentavam íris de cor castanha e idade entre 34 e 65 anos, com média de 45 anos.

O exame ocular prévio ao início do estudo foi normal, exceto graus leves de opaci-

1 Trabalho apresentado na ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology), National Meeting maio de 1982, Sarasotta, EUA.

2 Aluna do Curso de Especialização em Oftalmologia da EPM (1981).

3 Professor Adjunto — Doutor, Disciplina de Oftalmologia da EPM.

4 Fellow do Departamento de Oftalmologia da Universidade da Califórnia, Irvine (1981).

5 Professor Adjunto — Doutor, Disciplina de Nefrologia da EPM.

6 Professor Assistente, Disciplina de Oftalmologia da EPM.

TABELA 1
Resumo do Protocolo Utilizado

Consulta	Dia do Estudo	Hora	Exame Ocular	Pressão intra-ocular	Pressão arterial
1	pré-estudo	sem horário determinado	+	+	+
2*	0	9:00 h		+	+
2	0	10:00 h		+	+
2	0	16:00 h		+	+
3**	3	10:00 h		+	+
4**	7	10:00 h		+	+
5	14	10:00 h	+	+	+

* Início do Prazosin 1 mg 3 x dia (9:00 h, 15:00 h, 21:00 h).
** Aumento da dose, se necessário, pela hipertensão arterial.

dade cristaliniãna, compatíveis com as respectivas idades, observadas em 2 pacientes.

O exame ocular, 2 semanas depois, foi idêntico ao inicial em todos os pacientes.

Quatro pacientes (25%) tiveram suas doses de Prazosin aumentadas de 3 para 6 mg diárias a partir do dia 7 por apresentarem, ainda, a pressão arterial elevada.

O Gráfico 1 e a Tabela 2 mostram a variação da pressão intra-ocular nos 14 dias em que se administrou o Prazosin. Todas as medidas mostraram queda significativa da pressão intra-ocular em relação à pressão inicial ($p < 0,001$).

Os gráficos 2 e 3 mostram os resultados da variação das pressões sistólica e diastólica durante o experimento. (com exceção do valor observado em relação à pressão diastólica no dia 14) todas as medidas mostram queda da pressão arterial estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

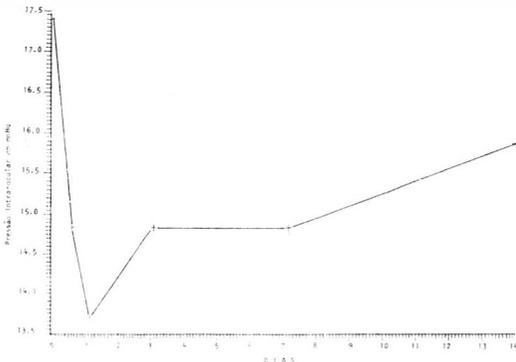


Gráfico 1 — Comportamento da pressão intra-ocular frente à administração de Prazosin.

DISCUSSÃO

A descoberta de drogas alfa e beta agonistas e antagonistas tem se revelado de grande valor terapêutico e de ajuda no entendimento da fisiologia humana (3) e em oftalmologia. Os beta-bloqueadores, como o

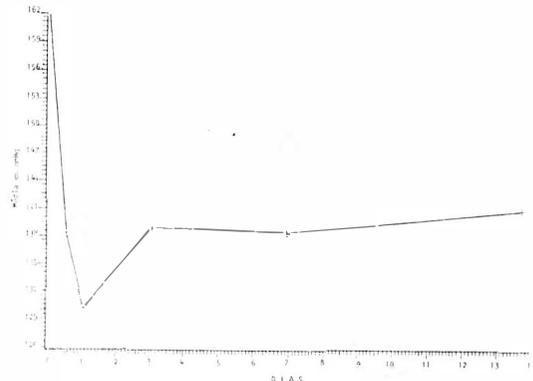


Gráfico 2 — Comportamento da pressão sistólica frente à administração sistêmica de Prazosin.

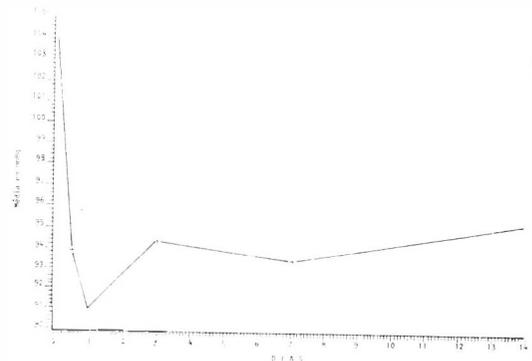


Gráfico 3 — Comportamento da pressão diastólica frente à administração sistêmica de Prazosin.

timolol, fazem parte do arsenal antiglaucomatoso e rotina (4).

O Prazosin é um potente agente anti-hipertensivo arterial, que age através do bloqueio dos receptores pós ganglionares, predominantemente alfa₁, reduzindo o tônus vascular (5).

Recentemente foi apresentado em trabalho clínico com relato de caso de neuropatia

TABELA 2
Comportamento da pressão ocular com a administração sistêmica de Prazosin

Visita	Hora	Pressão intra-ocular média	Média da alteração da pressão ocular	Valor de p.
Pré-estudo		17.2	—	—
Dia 0	9:00 h	17.4	—	—
Dia 0	10:00 h	14.9	-2.53	<.001
Dia 0	16:00 h	13.7	-3.72	<.001
Dia 3		14.8	-2.56	<.001
Dia 7		14.8	-2.59	<.001
Dia 14		15.8	-1.56	<.001

óptica observada em pacientes em uso de Prazosin sistêmico, talvez causado por acentuada diminuição da pressão arterial sistólica (6).

Em coelhos, o uso tópico de Prazosin diminui a pressão intra-ocular normal e artificialmente elevada, atuando mais no 2.º grupo, e portanto, com melhor ação como anti-hipertensivo que como hipotensor ocular (7).

Quando topicamente instilado, em olhos de coelho, o Prazosin causa uma diminuição da pressão intra-ocular que leva de 6 a 8hs e tem efeito máximo nas primeiras duas horas, sem ocorrência de irritação ocular ou alteração pupilar (8).

O mecanismo de ação, reduzindo a pressão intra-ocular em coelhos, talvez decorra de bloqueio de receptor alfa, adrenérgico e inibição da produção de humor aquoso (8, 9). A tonografia demonstrou que o mecanismo de escoamento do humor aquoso não é alterado pela droga e parece não haver ação central, visto que sua administração no 3.º ventrículo cerebral não é seguida de redução da pressão intra-ocular (9).

Neste estudo, Prazosin se mostrou eficiente agente hipotensor ocular, diminuindo significativamente a pressão intra-ocular em todos os casos ($p < 0.001$).

Deve-se realçar que parte da diminuição da pressão das 16:00 hs do dia 0, em relação à pressão neste mesmo dia às 9:00 hs, pode ser devida à variação diurna.

RESUMO

Este trabalho constitui um estudo clínico aberto para investigar as variações da pressão intra-ocular em 16 pacientes com hipertensão arterial moderada, após 3 a 6 mg/dia de Prazosin sistêmico. Comparando-se as medidas basais às outras que se seguem, houve uma redução significativa, que variou de 1,56 mmHg a 3,72 mmHg ($p < 0,001$).

A dose da droga foi aumentada, de 3 para 6 mg/dia, em 25% dos pacientes, até o dia 14. Entretanto, a redução da pressão intra-ocular foi menor no último dia. Isto indica que ocorreu certa tolerância, por parte deste grupo de pacientes, ao Prazosin.

Durante a administração sistêmica do Prazosin ocorreu também redução significativa na pressão arterial sistólica e diastólica ($p < 0,001$).

Após 14 dias de tratamento, não foi observada nenhuma alteração ao exame ocular.

AGRADECIMENTOS

Aos Laboratórios Pfizer, por nos ter fornecido a droga e Allergan-Lok, pela sua contribuição na apresentação do trabalho na ARVO.

SUMMARY

This was an open label study to investigate IOP changes of 16 subjects with moderate hypertension after receiving 3 to 6 mg/day of Prazosin administered systemically.

There was a significant reduction in IOP from baseline to all follow-up exams with the range of reductions from 1.56 mmHg a 3.72 mmHg. The dose in four (25%) of the subjects was increased from 3 mg/day to 6 mg/day at Day 14, however, the IOP reduction was the smallest at Day 14. This may indicate that there was some tolerance to Prazosin in this group of subjects.

There were significant reductions in systolic and diastolic blood pressure from baseline to all follow-up exams.

After 14 days of Prazosin treatment, there were no adverse eye findings and no changes in the cup-to-disk ratios.

REFERÊNCIAS

- GRAHAM, R. M. & PETTINGER, W. A. — Prazosin. *N. England J. Medicine* 300: 232, 1979.
- SMITH, B. R.; MURRAY, D. L. & LEOPOLD, I. N. — Topical Prazosin lowers rabbit intraocular pressure. *Invest. Ophthalmology Vis. Sci* 18 (Alvo Suppl), 24, 1979.
- Handbook of Experimental Pharmacology: Antihypertensive agents. Ed. by F. Gross. Heidelberg, Springer — Verlag, 1977.
- Glaucoma Drug Therapy: New Developments in Clinical Practice. Ed. by I. Leopold, Univ. of California and Allergan Pharmaceut., 1981.
- CAMBRIDGE, D.; DAVEY, M. J. & MASSINGHAM, R. — Prazosin, a selective antagonist of post-synaptic α -adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.* 59: 514, 1977.
- SCHACHAT, A. — Retrobulbar Optic Neuropathy Associated with Prazosin Therapy. *Ophthalmol.* 88: n.º 99 (september Suppl) 1981.
- Rowland, J. M. & POTTER, D. E. — The effect of topical Prazosin on normal and elevated intraocular pressure and blood pressure in rabbits. *Europe J. Pharmacology* 64: 361, 1980.
- SMITH, B. R.; MURRAY, D. L. & LEOPOLD, I. N. — Influence of topically applied Prazosin on the intraocular pressure of experimental animals. *Arch. Ophthalmology* 97: 1933, 1979.
- KRUPIN, T.; FEITL, M. & BECKER, B. — Effect of Prazosin on Aqueous Humor. Dynamics in Rabbits. *Arch. Ophthalmology* 98: 1639, 1980.