

Décio Mion Junior *
Hélio Bernardes Silva **
Marcello Marcondes ***
pesquisadores ****

Captopril na terapêutica da hipertensão resistente. Estudo multicêntrico

O efeito do captopril foi estudado, durante 24 semanas, em 89 hipertensos resistentes a 2 a 4 drogas anti-hipertensivas, sendo 85 portadores de hipertensão arterial essencial e 4, renovascular, classificados na vigência da medicação anterior em 73 hipertensos graves (pressão diastólica em posição supina (Pd) > 120 mm Hg) e 16 hipertensos moderados (Pd entre 105 e 120 mm Hg). O captopril foi associado à medicação anterior em doses crescentes de 25, 50, 75, 100 e 150 mg, três vezes ao dia, enquanto não ocorresse normalização da pressão arterial (Pd < 90 mm Hg) ocasião em que a medicação prévia era reduzida ou retirada. Verificou-se queda significativa da pressão arterial a partir da 2.^a até a 24.^a semana de terapêutica. O captopril determinou normalização da pressão arterial em 61,6% dos pacientes e queda maior do que 10% da pressão diastólica em 28,8%. Observou-se redução do número de drogas utilizadas, de modo que 70% dos pacientes passaram a receber de zero a duas drogas em estudo. O tempo médio para normalização da pressão arterial foi de 13,43 ± 9 semanas. Não foram notadas diferenças importantes no leucograma, na concentração do potássio e da creatinina no soro, nem proteinúria. Houve redução na incidência de efeitos indesejáveis após a introdução de captopril. Conclui-se que o captopril, geralmente associado a diurético ou a diurético e betabloqueador, determinou resposta terapêutica em 90,4% dos pacientes, com redução importante no número de drogas utilizadas e baixa incidência de efeitos colaterais.

A hipertensão arterial resistente ainda constitui importante problema terapêutico apesar dos vários anti-hipertensivos atualmente disponíveis ¹.

O captopril, inibidor da enzima de conversão da angiotensina I em angiotensina II, ativo por via oral, tem sido útil no tratamento de várias formas de hipertensão arterial, particularmente em pacientes que não respondem adequadamente à terapêutica habitual ²⁻⁸. No início de sua utilização, foram relatados efeitos colaterais sérios. Sua relação com a administração da droga não foi bem estabelecida, mas motivou certa reserva ^{9,10} em seu uso. Atualmente, a maior experiência com captopril assinala incidência bastante baixa de efeitos colaterais, o que tem ampliado consideravelmente seu uso.

Face à ação hipotensora do captopril, exercida fundamentalmente através da inibição da formação de

angiotensina II ¹¹, e sabendo que os hipertensos resistentes mantêm resistência periférica elevada na vigência de terapêutica anti-hipertensiva adequada, que pode estar relacionada à elevação da pressão arterial ¹², utilizou-se essa droga no tratamento de hipertensos resistentes a 2 a 4 drogas a fim de avaliar a eficácia terapêutica e a tolerância.

Material e métodos

Foram estudados 89 pacientes de ambulatório em 13 centros de pesquisa, 32 homens, idade entre 9 e 65 anos (média 43,5 + 9,6), 39 brancos, 27 negros e 23 mulatos; 85 portadores de hipertensão arterial essencial (HAE) e 4, de hipertensão renovascular (HRV). Todos os pacientes foram considerados resistentes ao tratamento, visto que recebiam 2 a 4 drogas hipotensoras nas doses máximas toleradas, sem normalização da pressão arterial (PA). Foram

* Médico-Assistente - Coordenador da Liga de Diagnóstico e Tratamento da Hipertensão Arterial, Disciplina de Nefrologia da FMUSP.

** Assistente-Doutor - Coordenador Geral de Hipertensão Arterial da Disciplina de Nefrologia da FMUSP.

*** Professor-Adjunto - Chefe da Disciplina de Nefrologia da FMUSP.

**** Thomaz Ribeiro de Almeida (SP), Tucasa Adachi (SP), Aarão Burlamaqui Benchimol (RJ), Antonio Bezerra F.º (Pe), Luiz V. Décourt (SP), João Evangelista Jr. (Ce), Rafael Leite Luna (RJ), Rubens Maciel (RS), Eduardo Martinelli (SP), Walter Pinheiro Nogueira (SP), Francisco Peltier de Queiroz (Ba), Abraão Salomão Jr. (MG), Eli Toscano Barbosa (DF).

classificados, na vigência da medicação prévia, em 16 (18%) hipertensos moderados (HM), com pressão diastólica (Pd) entre 105 e 120 mm Hg e 73 (82%) hipertensos graves (HG) com Pd > 120 mm Hg. Eram portadores de insuficiência renal (creatinina sérica > 2 mg%) de etiologia não investigada 18 (23%) pacientes. Foram excluídos pacientes com história de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral há menos de 6 meses e mulheres grávidas.

As tomadas de pressão arterial foram efetuadas 3 vezes na posição supina, após 5 min, de repouso, sendo considerada a média das duas últimas tomadas. O método foi auscultatório, utilizando-se manômetro de coluna de mercúrio, considerada a pressão diastólica na fase V de Korotkoff.

O seguimento foi de 24 semanas, com visitas quinzenais até a 12.^a semana e mensais até o final. A cada visita foram determinadas a concentração de potássio e creatininas no soro, a de proteínas na urina e leucograma.

Na primeira visita foi administrada dose única de captopril 25mg por via oral (VO), com determinação de PA a cada 15 min na 1.^a hora e a cada 30 min até 3 horas, a fim de excluir os pacientes que apresentassem hipotensão grave (Pd < 60 mm Hg). Os pacientes não excluídos após a dose inicial receberam captopril 25 mg VO, 3 vezes ao dia, além da medicação prévia. Enquanto não ocorresse normalização da PA (Pd < 90 mm Hg) a dose de captopril era elevada a cada visita para 50, 75, 100 e 150mg VO, 3 vezes ao dia. Obtida a normalização da PA, tentou-se diminuir ou retirar a medicação pré via, gradativamente. Nos pacientes com insuficiência renal, o ajuste era realizado de acordo com a resposta, não seguindo a rotina prevista.

No final do tratamento com captopril, o resultado terapêutico foi considerado com resposta (se os pacientes normalizaram a PA (Pd < 90 mm Hg) ou apresentaram queda na Pd superior a 10% em relação à Pd anterior ao tratamento, isto é $\Delta Pd > 10\%$) e sem resposta (se os pacientes não apresentaram redução na Pd ou $\Delta Pd < 10\%$).

Os pacientes foram mantidos em suas dietas habituais. Os efeitos colaterais foram objeto de atenta observação.

Resultados

A amostra selecionada apresentou índice de abandono de 41,5% durante o período de estudo. Nos 52 pacientes que atingiram o final foram mantidas as mesmas proporções verificadas no início, pois 4 eram portadores de HRV e 48 de HAE. Em relação à gravidade da hipertensão, 42 (81%) pacientes apresentaram HG e 10 (19%) HM.

Efeito do captopril sobre a pressão arterial - Foram analisados os dados tensionais de 89 pacientes na semana inicial, 84 na 2.^a semana, 71 na 8.^a semana, 57 na 16.^a semana e 52 na 24.^a semana.

O confronto das determinações anteriores no uso do captopril com os valores correspondentes a 28, 16 e 24 semanas após o uso dele foi feito pelo teste da diferença média de dados emparelhados, recorrendo à distribuição t de Student. O nível de significância foi 0,05.

As médias das pressões sistólicas e diastólicas na posição supina, antes da introdução de captopril, foram de $201,2 \pm 28,8$ mm Hg e $130 \pm 15,3$ mm Hg, respectivamente. Na 2.^a semana de tratamento, houve queda significativa tanto das pressões sistólicas quanto das diastólicas para, respectivamente, $171,7 \pm 31,2$ mm Hg e $112,5 \pm 18,2$ mm Hg. Essa queda se manteve significativa até a 24.^a semana de tratamento, quando foram obtidas médias de $151,4 \pm 31,1$ mm Hg para as pressões sistólicas e $96,4 \pm 15,1$ mm Hg para as diastólicas. Na 16.^a semana, os valores médios das pressões foram: $157,21 \pm 29,6$ mm Hg para a sistólica e $100,2 \pm 18$ mm Hg para a diastólica.

A diferença entre a pressões sistólicas, bem como para as diastólicas foi significativa comparando-se os dados obtidos na 2.^a e 8.^a semanas, não havendo diferença significativa na comparação entre a 8.^a e 16.^a semanas, bem como entre a 16.^a e 24.^a semanas (fig. 1).

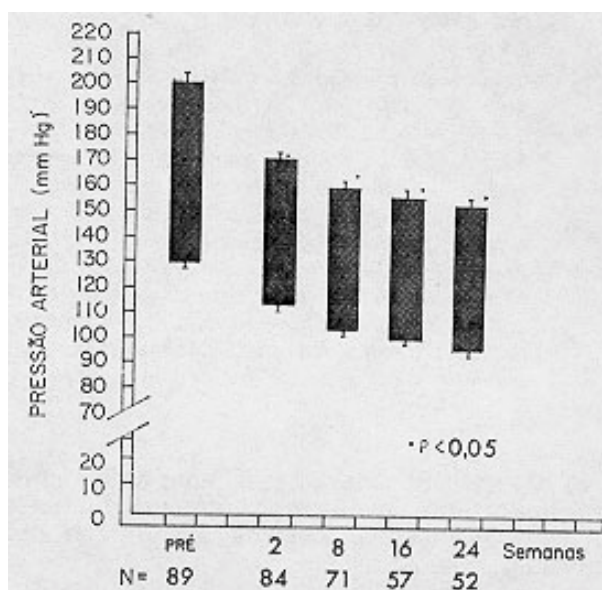


Fig. 1 - Pressão arterial, número de pacientes em observação e resultado da análise estatística das cifras tensionais conforme o tempo de tratamento com captopril.

Resultado terapêutico com captopril - Analisando-se os 52 pacientes que atingiram o final do estudo, observou-se resposta terapêutica em 90,4% dos pacientes (61,6% com Pd < 90 mm Hg e 28,8% com $\Delta Pd > 10\%$). Não ocorreu resposta em 9,6% dos pacientes.

Em relação à gravidade da hipertensão, apresentaram resposta 92,8% dos pacientes de HG e 80% dos HM. Considerando-se a etiologia, 100% dos portadores de HRV mostraram normalização da pressão arterial e 89,6% dos que tinham HAE apresentaram resposta com o tratamento (fig. 2).

Quantidade de captopril utilizada - A dose média diária de captopril necessária para normalização da PA, considerada nos 32 pacientes com Pd < 90 mm Hg, na 24.^a semana de tratamento, foi de $255,5 \pm 150$ mg. Verificou-se que 81,6% dos pacientes em que ocorreu normalização da PA recebiam doses de captopril entre 150 e 450 mg/dia. Assim, 3 dos 7 pacien-

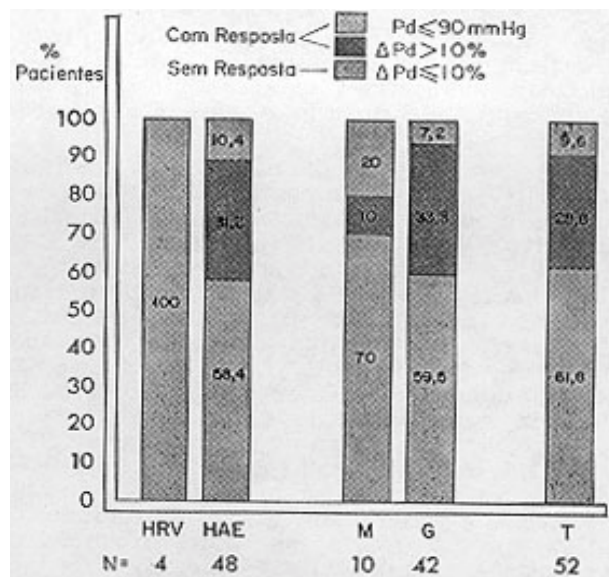


Fig. 2 - Resultado terapêutico com captopril (24.ª semana), HRV = hipertensão renovascular; HAE = hipertensão arterial essencial; M = hipertensão moderada; G = hipertensão grave; T = total.

tes com HM e 10 dos 25 com HG recebiam 450 mg/dia na 24.ª semana.

Tempo em que houve normalização da pressão arterial

- Nos 32 pacientes em que se obteve Pd < 90 mm Hg observou-se que o tempo médio para normalização foi de 13,4 ± 9 semanas. Não foram considerados, para este cálculo, os momentos em que ocorreram normalizações isoladas, mas somente aqueles em que se verificaram normalizações que se mantiveram até o final do estudo. Em 15,6% desses pacientes, a normalização foi observada na 2.ª semana, após introdução de captopril e, em 34,4%, foi obtida na 24.ª semana. Dos 21 portadores de HAE grave, 10 pacientes só normalizaram a PA na 24.ª semana. Entre os que tinham HRV, 2 normalizaram a PA na 2.ª semana.

Número de drogas utilizadas - Dos 52 pacientes que permaneceram até a 24.ª semana de estudo, recebiam, respectivamente, na 1.ª e 24.ª semana, além de captopril: a) nenhuma droga (zero e 4 pacientes); b) 1 droga (zero e 8); c) 2 drogas (20 e 24); d) 3 drogas (22 e 15) e e) 4 drogas (10 e 1). Assim, antes da introdução de captopril, 61,5% dos pacientes recebiam 3 ou 4 drogas e no final do estudo 69,2% recebiam zero, 1 ou 2 drogas e somente 30,7%, 3 ou 4 drogas, além da droga em estudo. No que se refere ao tipo de droga em uso, houve redução importante no número de pacientes que recebiam drogas de ação central, bloqueadoras-alfa ou simpatolíticos de ação na terminação nervosa. No início do estudo, 34 pacientes recebiam o primeiro tipo de droga e no final somente 21 pacientes. Com relação aos dois últimos tipos de anti-hipertensivos, 21 pacientes os recebiam no início, ao passo que somente 8, no final.

Efeitos colaterais e avaliação laboratorial - De acordo com os dados da tabela I, constatou-se nítida redução na incidência da maioria dos efeitos colaterais no final do

tratamento em relação à avaliação anterior à introdução de captopril, exceto em relação a alterações cutâneas: 1 paciente apresentava-as no início e 2 passaram a ter prurido durante o tratamento que desapareceu com a diminuição da dose de captopril. É de se notar que nenhum paciente foi excluído devido a hipotensão (Pd < 60 mm Hg), após a primeira dose de captopril.

Tabela I - Efeitos colaterais observados previamente à introdução de captopril e na 24.ª semana de tratamento (n = 52).

	% Pré	% Semana 24	Δ %
Tontura	23	15	-33
Fadiga	25	7,7	-69
Cãimbras	5,7	5,7	0
Impotência	9,6	0	-100
Sonolência	10	9,6	-50
Obstipação	3,8	2	-50
Diarréia	3,8	0	-100
Secura de boca	23	9,6	-58,3
Alterações cutâneas	2	5,7	+66,6
Diminuição paladar	3,8	3,8	0
Insônia	15	3,8	-75

Não foi observada taquicardia (frequência cardíaca < 60 bpm) no final do tratamento.

Não foram notadas diferenças importantes no leucograma, na proteinúria, nem na concentração de potássio no soro após a introdução de captopril. No início do estudo, 4 pacientes apresentaram entre 3.000 e 4.000 leucócitos por mm³ de sangue, sendo que 2 permaneceram neste intervalo até o final. Durante o estudo 4 pacientes mostraram entre 3.600 e 3.900 leucócitos por mm³ de sangue que se elevaram para níveis normais, antes do final da avaliação. Um paciente apresentou 3.600 leucócitos mm³ na última visita. Havia proteinúria menor do que 2g/1 em 5 pacientes antes do uso de captopril que assim permaneceu em 4 pacientes, mostrando redução em 1 paciente. Não ocorreram casos de síndrome nefrótica. Não se observou hipercalemia durante o período de estudo. Nos pacientes sem insuficiência renal a média de creatinina sérica foi 1,0 ± 0,3 antes e 1,1 ± 0,5 mg% depois da introdução de captopril, enquanto os portadores de insuficiência renal apresentaram redução de valores de 4,7 ± 2 (inicial) para 2,7 ± 1mg%, (final) sem diferença estatística significativa.

Discussão

A hipertensão resistente tem sido definida segundo vários critérios ¹. É considerada primária, caso nunca tenha ocorrido normalização da PA e secundária quando os níveis tensionais escapam ao controle, apesar da manutenção da terapêutica. Há acordo em que o diagnóstico de hipertensão resistente seja estabelecido na vigência de “tratamento adequado”, que pressupõe, de modo geral, administração de 2 a 4 drogas nas doses máximas toleradas e, mais freqüentemente, administração de terapêutica tripla. No que diz respeito ao nível de PA, tem sido admitido que, somente com Pd acima de 100 mm Hg, na vigência de “tratamento adequado”, se poderia estabelecer o diagnóstico de resistência da hipertensão. No entanto, o nível de diastólica só traria subsídios para classificar a resistência em total ou parcial, o que carece

de valor prático. Portanto, aceita-se que não havendo normalização, definida com $Pd < 90$ mm Hg, na vigência de 2 a 4 drogas anti-hipertensivas, em doses máximas toleradas, o paciente será considerado resistente, independentemente da alteração da Pd apresentada. Finalmente, neste diagnóstico, não podem ser incluídos os casos de tratamento inadequado (doses baixas, administração infrequente, excesso de sal, interação de drogas, “hipertensão de consultório”) e aqueles em que existam outros mecanismos que podem interferir com a hipertensão, tais como, hipertensão volume-dependente, feocromocitoma, retenção de fluido devido aos simpatolíticos, aldosteronismo secundário devido a diuréticos e outros ¹. Apesar de todos critérios utilizados, o estabelecimento do diagnóstico de hipertensão resistente esbarra na grande dificuldade de sabermos, com certeza, se os medicamentos estão sendo tomados corretamente. Até o momento não há recurso prático e reprodutível para avaliação da adesão que nos forneça esta indicação. Existem meios indiretos, como o controle da pressão arterial, que, no caso de resistência, perde o valor, ou meios mais imprecisos como a contagem de comprimidos. Portanto, o diagnóstico correto de resistência só poderia ser feito em pacientes internados, sob rigorosa supervisão, o que torna o recurso quase impraticável se considerarmos todos os hipertensos em tratamento e os não controlados, além da internação, por si, introduzir efeitos imponderáveis sobre o controle tensional, como o repouso, alienação em relação ao meio externo, etc.

Levando-se em consideração esses aspectos, procurou-se selecionar a amostra entre pacientes, na maioria, em tratamento há longo prazo, sabidamente resistentes. Além disso, foram escolhidos pacientes com Pd bastante elevadas, na maior parte com HG (81%).

Optou-se por não suspender a medicação anterior e reduzi-la, quando possível, conforme sugerem Raine e Ludingham ⁷, a fim de evitar níveis perigosos de PA.

O efeito da introdução do captopril sobre a PA foi marcante, havendo, já na 2.^a semana de tratamento, queda significativa, conduzindo, no final do estudo à resposta terapêutica em 90,4% dos pacientes. Raine & Ludingham ⁷ estudaram durante 30 meses pacientes com HG (pressão arterial média = 149 ± 4 mm Hg) não controlada com pelo menos 3 drogas e com captopril, associado a outras drogas, verificaram bom controle (pressão arterial média < 110 mm Hg) em 11 pacientes e controle moderado (pressão arterial média de 110 a 120 mm Hg) em 13.

Outros autores têm obtido resultados semelhantes. Assim, White e col.⁸ verificaram controle de PA nos 10 portadores refratários de HG, tratados com captopril associado a furosemide. Alexander ², em estudo multicêntrico de 141 portadores de hipertensão resistente, obteve 57% de resposta (queda média na Pd de 23,3%) e normalização da PA em 1/3 dos pacientes tratados com captopril associado a outras drogas.

Embora tenha havido queda significativa da PA já na 2.^a semana, o tempo necessário para normalização, conside-

rando-se que se manteve até o final, foi bem mais longo ($13,4 \pm 9$ semanas). Essa ocorrência, provavelmente, se deveu à decisão de os pesquisadores tentarem retirar ou reduzir a medicação prévia, conduta que levava a mudanças de pressão e conseqüente perda da normalização.

Apesar do pequeno número de enfermos com HRV, esses pacientes apresentaram, como era de se esperar, maior índice de normalização (100%) do que os portadores de HAE (58,4%). No entanto, houve normalização em 70% dos HM e em 59,5% dos HG, que por sua vez mostraram maior proporção de $\Delta Pd > 10\%$, perfazendo um total de resposta de 92,8% nos HG e 80% nos HM. Esses dados estão de acordo com os de Alexander ² que observou diferença estatisticamente significativa entre as proporções de resposta nos portadores de HRV e HAE. Havelka o col.⁶, analisaram 67 hipertensos resistentes a terapêutica tripla durante 18 meses e observaram que os portadores de HRV apresentaram a mais alta proporção de resposta excelente ($Pd < 95$ mm Hg).

Alexander ² mostrou relação entre a resposta anti-hipertensiva a longo prazo e atividade da renina plasmática antes do tratamento de modo que, 71% dos pacientes resistentes, com renina alta, responderam ao tratamento com captopril, ao passo que este resultado foi obtido em 42% daqueles que apresentavam renina normal e em 31% daqueles com renina baixa.

Tem havido em vários estudos ^{2,6-8} redução importante do número de drogas utilizadas após a introdução de captopril. No presente estudo, também ocorreu este resultado, pois, no final do tratamento 69,2% dos pacientes recebiam uma ou duas drogas, além do captopril.

Observou-se redução importante na incidência de efeitos colaterais. Não se verificaram alterações laboratoriais importantes. Apesar da literatura inicial sobre captopril registrar alguns efeitos colaterais sérios, como síndrome nefrótica, leucopenia, hipercalemia ^{9,10}, as grandes séries atuais sob tratamento com essa droga revelam que 5,995 pacientes sem lesão renal apresentaram 1,1% de proteinúria e leucopenia leve e transitória foi observada em 0,02% de 140.000 pacientes estudados ¹³.

Concluiu-se que o captopril, geralmente associado a diurético ou a diurético e beta-bloqueador, determinou resposta terapêutica em 90,4% dos pacientes (61,6% com $Pd < 90$ mm Hg e 28,8% com $\Delta Pd > 10\%$) com redução importante no número de drogas utilizadas e baixa incidência de efeitos colaterais.

Summary

The action of captopril in the therapy of resistant hypertension has been studied for 24 weeks in 89 patients with hypertension refractory to 2-4 anti-hypertensive drugs. Of these 89 patients, 85 had essential arterial hypertension and in 4 the hypertension anti-hipertensive was renovascular. Based on the effectiveness of the previous medication, the hypertension was classified as severe (supine diastolic pressure > 120 mmHg) in 73 patients, and moderate in 16 (supine diastolic blood pressure between 105 and 120 mmHg). Captopril given in increasing doses of 25, 50, 75, 100 and

150 mg t.i.d. was combined to the previous medication, while no normalization arterial pressure occurred (supine diastolic pressure < 90 mmHg). When this occurred the previous medication was reduced or withdrawn. Captopril diminished in a statistically significant way the arterial pressure as from the 2nd until the 24th week of therapy. Captopril determined arterial pressure normalization in 61,6% of the patients and diminished diastolic blood pressure by 10% in 28,8%. A reduction in the number of the drugs utilized was observed, so that 70% of the patients were given no drug at all, or one or two drugs in addition to the drug in study. The mean time for arterial pressure normalization was 13.43 ± 9 weeks. As to the leukogram, proteinuria, serum potassium and serum creatinine, no significant differences were observed. There was a reduction in the incidence of side effects before and after the introduction of captopril. It was concluded that captopril, usually combined to a diuretic or diuretic and beta-blocker, caused therapeutic response in 90,4% of the patients, with significant reduction in the number of drugs utilized and low incidence of side-effects.

Referências

1. Gifford, R. W.; Tarazi, R. C. - Resistant hypertension: Diagnosis and management. *Ann. Int. Mod.* 88: 661, 1978.
2. Alexander, J. C. - Summary of worldwide captopril experience in patients with severe treatment-resistant hypertension. In: Laragh, J. H., ed. - *Frontiers in Hypertension Research*. F. R. Buhler & D.W. Seldin, 1981. p. 529.
3. Bravo, E. L.; Tarazi, R. C. - Converting enzyme inhibition with an orally active compound in hypertensive patient. *Hypertension*, 1: 138, 1979.
4. Brunner, H. R.; Gavras, H.; Waeber, B.; Kershaw, G. R.; Turini, G. A.; Vukovich, R. A.; McKinstry, D. N.; Gavras, I. - Oral angiotensin-converting enzyme inhibitor in long-term treatment of hypertensive patients. *Ann. Inter. Med.* 90: 19, 1979.
5. Ferguson, R. J.; Vlasses, P. H.; Koplín, J. R.; Shirinian, A.; Burke, J. F.; Alexander, J. C. - Captopril in severe treatment hypertension. *Am. Heart J.* 99: 579, 1980.
6. Havelka, J.; Vetter, H.; Studer, A.; Greminger, P.; Lüscher, T.; Wollnik, S.; Siegenthaler, W.; Vette, W. - Acute and chronic effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril in severe hypertension. *Am. J. Cardiol.* 49: 1467, 1982.
7. Raine, A. E. G.; Ledingham, J. G. G. - Clinical experience with captopril in the treatment of severe drug-resistant hypertension. *Am. J. Cardiol.* 49: 1475, 1982.
8. White, N. J.; Yahaya, H.; Rajagopalan, B.; Ledingham, J. G. G. - Captopril and furosemide in severe drug resistant hypertension. *Lancet*, 2: 108, 1980.
9. Heel, R. C.; Brodgen, R. N.; Speight, T. M.; Avery, G. S. - Captopril: a preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, 20: 409, 1980.
10. Kincaid-Smith, P.; Whitworth, J. A.; Walter, N. M. A.; Dowling, J. P. - Immune complex glomerulopathy and captopril. *Lancet*, 2: 37, 1980.
11. Gavras, H.; Brunner, H. R.; Gavras, I. - A specific orally active inhibitor of angiotensin converting enzyme in man. *Lancet*, 1: 775, 1979.
12. Anderson, O. - Primary hypertensive refractory to triple drug treatment. A study on central and peripheral hemodynamics. *Circulation*, 58: 615, 1978.
13. Dados fornecidos pela "Squibb Research Development Division of Medical Affairs - Princeton. Report n.º 1/14, oct. 1982.