

Efeito anti-hipertensivo do captopril em portadores de hipertensão arterial sistêmica leve ou moderada

Roque Marcos Savioli, Eduardo Villaça Lima, Luiz Alexandre Estrella, Ernesto José Franze Puppi, José Nery Praxedes, Miguel Nassif, Gerd Henrique Stoeber, Ermelindo Del Nero Jr.

Foram estudados 20 portadores de hipertensão arterial sistêmica de grau leve ou moderado (14 do sexo masculino) com idade entre 33 e 69 anos (média 50,25 anos), sendo 12 da raça negra.

Todos os pacientes foram mantidos sem quaisquer medicamentos anti-hipertensivos durante duas semanas antes do início do estudo (condição A), nas duas semanas seguintes, foram administradas doses diárias de placebo (condição B). Ao término dessas condições foram incluídos no estudo apenas os indivíduos que apresentavam níveis de pressão arterial diastólica (PAD) entre 100 e 120 mm Hg e sistólica (PAS) acima de 150 mm Hg. A seguir, foram prescritos a todos os pacientes 50 mg diários de captopril, divididos em duas doses de 25 mg (condição C). Duas semanas após, aos pacientes que haviam mantido níveis tensionais elevados, foi acrescentada uma dose diária de 50 mg de hidroclorotiazida (condições D). Se os níveis da pressão arterial permaneciam elevados, nas duas semanas seguintes eram acrescentados mais 50 mg diários de hidroclorotiazida (condição E). Nas duas semanas seguintes, para os indivíduos que ainda mostravam níveis anormalmente elevados de pressão arterial, a dose de captopril era aumentada para 75 mg/dia (condição F).

Em todos os pacientes, foram realizados os seguintes exames subsidiários: eletrocardiograma, hemograma, creatininemia, glicemia e proteinúria nas condições A, D e F.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores da PAD na condição B em relação à condição A, na condição B em relação à condição C e na condição C em relação à condição A ($p > 0,05$). Os valores da PAS foram significativamente menores na condição C em relação às condições A e B ($p < 0,05$), não ocorrendo variação dos mesmos entre as condições A e B ($p > 0,05$). Os valores da PAS e PAD diminuíram significativamente nas condições D, E e F, em relação às condições C, B e A ($p < 0,05$). Não houve variação dos valores da frequência cardíaca, da creatininemia, da glicemia e do leucograma nas diferentes condições do estudo. Cinco pacientes reduziram espontaneamente a dose de captopril prescrita (de 50 mg para 25 mg/dia) e, após 30 dias, apresentavam níveis tensionais controlados.

Os autores discutem os efeitos anti-hipertensivos do captopril, ressaltando sua eficácia em baixas dosagens para o controle da hipertensão leve ou moderada.

A terapêutica medicamentosa da hipertensão arterial sistêmica sofreu grandes modificações nas últimas décadas, em virtude da introdução de novos medicamentos anti-hipertensivos¹⁻⁴.

Os diuréticos e os betabloqueadores, na ausência de contra-indicações, podem ser considerados como drogas de escolha no tratamento da hipertensão arterial, sendo os primeiros preferencialmente indicados para tratamento de pacientes de idade mais avançadas¹⁻⁴.

O captopril (D 3 mercapto 2 metilpropranoil L-prolina), droga inibidora da enzima de conversão da angiotensina

1, tem demonstrado ser o medicamento mais indicado para o tratamento de portadores de hipertensão arterial grave, devendo ser considerado, porém, como recurso de terceira instância no controle das outras formas de hipertensão arterial sistêmica¹⁻⁷. Estudos recentes, no entanto, têm demonstrado a conveniência de seu emprego, associado ou não a diuréticos, no tratamento da hipertensão arterial de grau leve e/ou moderado⁸⁻¹⁰. A indicação de captopril, nessas circunstâncias, tem sido defendida por alguns investigadores, tendo em vista a manutenção do seu eficiente efeito hipotensor ao longo do

tratamento anti-hipertensivo crônico, mesmo quando se diminuem as doses inicialmente prescritas⁸⁻¹⁰.

Deve-se, também, ressaltar a menor incidência de efeitos colaterais, quando essa droga é empregada em doses mais reduzidas que as utilizadas no tratamento da hipertensão arterial grave⁸⁻¹⁰.

O propósito da presente investigação foi analisar o efeito anti-hipertensivo do captopril, associado ou não a diuréticos, em portadores de hipertensão arterial primária de grau leve a moderado, a ocorrência de possíveis efeitos indesejáveis, particularmente: as alterações de paladar, manifestações cutâneas, leucopenia, proteinúria, elevação dos níveis de creatina sérica, câibras, dores musculares e astenia.

Material e métodos

Foram estudados 20 portadores de hipertensão arterial sistêmica primária de grau leve a moderado, 14 do sexo masculino, com idades entre 33 e 69 anos (média 50, 25 anos), sendo 12 da raça negra.

Todos os pacientes foram mantidos sem quaisquer medicamentos anti-hipertensivos durante duas semanas antes do início do estudo (condição A). Nas duas semanas seguintes, foram administradas doses diárias de placebo (condição B). Ao término dessa condição, foram incluídos no estudo apenas os indivíduos que apresentavam níveis de pressão arterial sistêmica diastólica entre 100 e 120 mm Hg e sistólica acima de 150 mm Hg.

A seguir, foram prescritos a todos os pacientes 50 mg diários de captopril, divididos em duas doses de 25 mg (condição C). Duas semanas após, aos pacientes que haviam mantido níveis tensionais elevados, foi acrescentada uma dose diária de 50 mg de hidroclorotiazida (condição D). Se os níveis de pressão arterial permaneciam elevados nas duas semanas seguintes, eram acrescentados mais 50 mg diários de hidroclorotiazida (condição E). Nas duas semanas seguintes, para os indivíduos que ainda mostravam níveis anormalmente elevados de pressão arterial, a dose de captopril era aumentada para 75 mg/dia (condição F).

Ao final da 10.ª semana, foram excluídos os pacientes que não mostravam normalização dos seus níveis de pressão arterial sistêmica.

Em todas as condições de investigação, foi realizado exame clínico minucioso, com determinação da pressão arterial sistêmica na posição de decúbito dorsal horizontal. Em todos os pacientes foram realizados os seguintes exames subsidiários: eletrocardiograma, hemograma, dosagem de creatinina sérica, de glicemia e da proteinúria (método qualitativo), nas condições A, D e F. Foi considerado como objetivo terapêutico a redução dos níveis de pressão arterial sistólica abaixo de 150 mm Hg e da diastólica até 90 mm Hg.

O tratamento estatístico consistiu no cálculo das médias e desvios-padrão das variáveis estudadas nas várias

condições de investigação. A comparação entre as médias foi realizada por meio do teste "t" de Student, adotando-se como nível de significância valores $p < 0,05$.

Resultados

Nenhum paciente foi excluído do estudo em consequência do aparecimento de efeitos indesejáveis importantes atribuíveis às drogas utilizadas ou por falha terapêutica; 90% dos casos (18 pacientes) mostraram valores normais da pressão arterial sistólica e diastólica ao final da condição D.

Em 10% dos pacientes (2 casos) houve necessidade de aumento das doses iniciais de diurético e captopril para o adequado controle dos níveis de pressão arterial (condição E e F). Em apenas (5% dos casos) houve controle de pressão arterial com a administração isolada de 50 mg de captopril diários.

Os valores da pressão arterial sistólica foram significativamente menores na condição C em relação aos obtidos nas condições A e B, não ocorrendo variação significativa dos mesmos entre as condições A e B. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores da pressão arterial diastólica na condição B em relação à condição A e na condição C em relação à condição A (tab. I e II). Os valores da pressão arterial (sistólica e diastólica) diminuíram significativamente nas condições D, E e F, em relação às condições C, B e A e na condição B em relação à C (tab. I e II).

A frequência cardíaca não mostrou variação significativa nas diferentes condições de investigação. Não ocorreram diferenças estatisticamente significativas nos valores da creatinemia, da glicemia e do leucograma, nas diferentes condições de estudo.

Em apenas 2 casos (10%), verificou-se diminuição do paladar; outros 2 pacientes (10%) queixaram-se de câibras, dores musculares e astenia. Após o término do estudo, 5 pacientes diminuíram espontaneamente a dose de captopril prescrita (de 50 mg para 25 mg/dia), apresentando níveis controlados de pressão arterial após 30 dias.

Comentários

O emprego de captopril na terapêutica da hipertensão arterial sistêmica tem sido preconizado principalmente para os portadores de níveis de pressão mais elevados ou quando a hipertensão é consequência de disfunção do sistema renina-angiotensina-aldosterona¹¹⁻¹⁴.

Recentemente, no entanto, tendo em vista a boa resposta terapêutica ao referido medicamento nos casos de hipertensão arterial que não demonstram alterações no sistema de controle renina aldosterona-angiotensina e a baixa incidência de efeitos indesejáveis quando se administra o captopril em doses reduzidas, tem-se apregoado seu uso em portadores de hipertensão arterial sistêmica de grau leve ou moderado⁸⁻¹⁰.

Tabela I - Médias (\bar{X}), desvios-padrão (Sx) e valores de estatística "t" dos valores da pressão arterial sistólica (em mm Hg) nas condições da investigação

CONDIÇÃO	\bar{X}	Sx	t
A	180,75	16,41	
B	184,75	15,34	NS
C	166,50	18,79	3,47*
D	156,00	17,59	6,84*
E	149,75	12,19	11,78*
F	142,25	7,34	12,33*

* = valores significativos $p < 0,05$

Tabela II - Médias (\bar{X}), desvios-padrão (Sx) e valores de estatística "t" dos valores da pressão arterial diastólica (em mm Hg) nas diferentes condições de investigação

CONDIÇÃO	\bar{X}	Sx	t
A	110,25	6,78	
B	113,75	4,83	NS
C	106,25	7,41	NS
D	91,00	8,97	8,16*
E	88,25	7,83	9,31*
F	84,00	3,48	21,94*

* = valores significativos $p < 0,05$

De modo esquemático, admite-se que a normalidade da pressão arterial é o resultado do equilíbrio entre mecanismos reguladores de origem neu-

rogênica e humoral^{15,16}. A regulação humoral da pressão arterial sistêmica é representada pela interação entre o sistema renina-angiotensina-aldostero-

na que, ao ser estimulado, determina a liberação de angiotensina II (potente vasoconstritor periférico), aldosterona (que ocasiona aumento de volemia, com conseqüente elevação dos níveis da pressão arterial) e o sistema das prostaglandinas, cuja liberação provoca redução importante da resistência vascular periférica^{15,16}.

Admite-se que o captopril, enzima de conversão da angiotensina I em angiotensina II, atua através do seguinte mecanismo anti-hipertensivo: a) inibição da liberação de angiotensina II e aldosterona; b) estimulação do sistema calcireína-cininas-prostaglandinas. Desta forma o captopril determina diminuição dos níveis de resistência periférica, com conseqüente redução dos níveis da pressão arterial sistêmica^{5-14,17-19}.

No presente estudo, verificou-se a eficácia anti-hipertensiva do captopril, administrado na dose de 50 mg/dia associado a 50 mg de hidroclorotiazida, tendo em vista que a administração isolada do captopril na dose de 50 mg/dia só foi eficiente em um paciente, embora houvesse diferença estatisticamente significativa entre a condição B e a condição C, estando ainda elevados os valores médios da pressão arterial nessa última condição. Os resultados obtidos estão de acordo com os referidos por outros autores, que admitem ser a hipervolemia fator importante na gênese da hipertensão arterial sistêmica^{15,16}. Esse seria o motivo porque pequenas doses de captopril associadas a diuréticos determinariam resposta terapêutica mais evidente que o uso do medicamento, refletindo o sinergismo de ação dos componentes dessa associação.

Deve-se ressaltar que tem-se descrito que, na raça negra, ocorre resposta terapêutica mais evidente às diferentes drogas anti-hipertensivas, principalmente quando a elas se associam diuréticos¹⁷. Embora o motivo dessa diferença racial não tenha sido ainda esclarecido, alguns autores acreditam que, na raça negra, existe maior incidência de hipertensão volume dependente, acompanhada de pouca atividade de renina plasmática. Esses dois fatores parecem ser importantes para explicar a menor eficácia terapêutica do captopril, quando administrado isoladamente no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. No presente estudo, houve grande contingente de indivíduos da raça negra (60%).

É interessante frisar que 5 pacientes (25%) que haviam reduzido espontaneamente a dose diária do captopril prescrita (de 50 mg para 25 mg/dia), após 30 dias, ainda apresentavam níveis de pressão arterial sistêmica controlados. Esse achado concorda com outros da literatura, que mostram manutenção do efeito anti-hipertensivo do captopril, mesmo em doses menores que as previamente administradas, como conseqüência de vários fatores^{9,20}: a) redução do balanço de sódio e do fluido extracelular; b) acúmulo de substâncias vasodilatadores endógenas, como as cininas ou prostaglandinas; c) persistência de bloqueio de angiotensina II ao nível dos tecidos, sem ocorrência de atividade bloqueadora a nível circulante; d) redução da resposta vascular a estímulos vasopressores.

Parece que a redução da dose diária de captopril durante o tratamento crônico da hipertensão realmente beneficia o paciente, principalmente tendo em conta o menor incidência

de efeitos indesejáveis quando se administram quantidade reduzidas da droga⁸⁻¹⁰. Sob esse ponto de vista, é provável que o uso do captopril em doses reduzidas, associado a diuréticos, deva ser considerado como uma opção segura e eficaz para o controle dos portadores de hipertensão arterial primária sistêmica de grau leve ou moderado.

Summary

Twenty patients (14 were males and 12 blacks) with mild and moderate systemic hypertension with ages ranging from 33 to 69 years (mean = 50.25 years), were studied.

All of them were maintained without any antihypertensive medication for two weeks before the start of the study (condition A); during the following two weeks daily doses of placebo were given (condition B). At the end of the latter condition, only individuals with diastolic arterial pressure between 100 and 120 mmHg and systolic pressure higher than 150 mmHg were included in the study. These patients received 50 mg of captopril daily, divided in two 25 mg doses (condition C). After two weeks, a daily dose of 50 mg of hydrochlorothiazide was added to captopril in patients who still exhibited high pressure levels (condition D). If the arterial pressure levels remained high, during the following two weeks 50 mg more of hydrochlorothiazide was added (condition E). In the subsequent two weeks, captopril was increased to 75 mg/day (condition F) in patients whose arterial pressure still remained abnormally high.

In all conditions of the investigation a detailed clinical examination along with control measures of the systemic arterial pressure (systolic and diastolic) was performed in the supine position.

In all of these patients the following supplementary examinations were carried out: ECG, complete blood count, serum creatinine, glycemia and proteinuria during the conditions A, D and F.

The results were as follows: a) there was no statistically significant difference of the values of diastolic pressure in condition B as compared to condition A, in condition B as compared to condition C, and in condition C as compared to condition A ($p > 0.05$); b) the values of systolic pressure were significantly lower in condition C when compared to those obtained in condition A and B ($p < 0.05$), not occurring any variation of the same values between conditions A and B ($p > 0.05$); c) the values of systolic and diastolic pressures decreased significantly in conditions D, E and F when compared to conditions C, B and A ($p < 0.05$); d) there were no variations in the values of heart rate, serum creatinine, glycemia, and white cell blood count in the different conditions of the study; e) five patients reduced

spontaneously the prescribed dose of captopril (from 50 mg to 25 mg/day), and after 30 days had controlled pressure levels.

The authors discuss the antihypertensive effects of captopril emphasizing its effectiveness in low dosages, for the control of mild and moderate hypertension.

Referências

1. Prichard, B. N. C.; Tuckman, J. - Management and mechanism of drug treatment of hypertension. In Genest, J. - Hypertension, Physiopathology and Treatment. McGraw-Hill, New York, 1977. p. 1085.
2. Goldberg, L. I.; Reek, J. H.; Oparil, S. - Pharmacology of anti-hypertensive agents. In Genest, J. - Hypertension, Physiopathology and Treatment. McGraw-Hill, New York, 1977. p. 990.
3. Leme, C. E. - Mecanismo de ação das drogas anti-hipertensivas. In Chiaverini, R.; Silva, H.; Marcondes, M.; Ramos, O. L. - Doença Hipertensiva. Atheneu, Rio de Janeiro, 1980. p. 148.
4. Tarazi, R. C. - Diuretic drugs: mechanisms of anti-hypertensive action. In Onesti, G.; Kim, K. E.; Mayer, J. H. -Hypertension, Mechanisms and Management. Grune & Stratton, New York, 1973. p. 251.
5. Bravo, E. L.; Tarazi, R. C. - Converting - enzyme inhibition with and orally active compound in hypertensive man. Hypertension, 1: 39, 1979.
6. Laragh, J. H. - The renin system in high blood pressure, from disbelief to reality: Converting-enzyme blockade for analysis and treatment. Prog. Cardiovasc. Dis. 21: 159, 1978.
7. Cody, R. J., Jr.; Tarazy, R. C.; Bravo, E. L.; Fouad, F. M. - Hemodynamics of orally - active converting enzyme - inhibitor (SQ 14.225) in hypertensive patients. Clin. Set. Mol. Med. 55: 453, 1978.
8. Mimran, A.; Jover, B. - Maintenance of the antihypertensive efficacy of captopril despite consistent reduction in daily dosage. Br. J. Clin. Pharm. 14: 85, 1982.
9. Cruz, A. F., Jr.; Otero, M. L.; Pinilla, C. F.; Claros, N. M. - Captopril in the treatment of mild essential hypertension. Br. J. Pharmac. 14: 1175, 1982.
10. Weinberg, M. H. - Comparison of captopril and hydrochlorothiazide alone and in combination of mild to moderate essential hypertension. Br. J. Clin. Pharm. 14: 1275, 1982.
11. Case, D. B.; Atlas, S. A.; Marlon, E. E.; Laragh, J. H. - Longterm efficacy of captopril in renovascular and essential hypertension. Am. J. Cardiol. 49: 1440, 1982.
12. Ferguson, R. K.; Vlasses, P. H.; Koplin, J. R.; Shirinian, A.; Benke, J. F.; Alexander, J. C. - Captopril in severe treatment-resistant hypertension. Am. Heart J. 99: 579, 1980.
13. Havelka, J.; Vetter, H.; Studer, A.; Greminger, P.; Luescher, T.; Wollnik, S.; Siegentheler, W.; Vetter, W. - Acute and chronic effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor captopril in severe hypertension. Am. J. Cardiol. 49: 1467, 1982.
14. Heel, R. C.; Brodgen, T. M.; Avery, G. S. - Captopril a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs, 20: 409, 1980.
15. Durão, V. - Bases farmacológicas da utilização dos bloqueadores adrenérgicos beta na terapêutica da hipertensão arterial. Acta Med. Port. 1: 117, 1980.
16. Silva, H. B. - Fisiopatogênese da hipertensão arterial. In Chiaverini, R.; Silva, H. B.; Marcondes, M.; Ramos, O. L. - Doença Hipertensiva, Atheneu, Rio de Janeiro, 1980. p. 8.
17. Swartz, S. L.; Williams, G. H.; Hollenberg, N. K.; Levine, L.; Dluhy, R. G.; Moore, T. L. - Captopril - induced changes in prostaglandin production: Relationship to vascular response in normal man. J. Clin. Invest. 65: 1257, 1980.
18. Silberbauer, K.; Stanek, B.; Templ, H. - Acute hypotensive effects of captopril in man modified by prostaglandin synthesis inhibition. Br. J. Clin. Pharm. 14: 875, 1982.
19. Mimram, A.; Targhetta, R.; Laroche, B. - The antihypertensive effect of captopril. Evidence for an influence of kinins. Hypertension, 2: 732, 1980.
20. Frohlich, E. D. - Arterial pressure responses to discontinuing antihypertensive drugs. Circulation, 37: 370, 1968.