

Eficácia e segurança do captopril em baixas doses, isolado ou associado a diuréticos, no tratamento da hipertensão leve e moderada

Sérgio Alexandre Hatab *, Augusto Guilherme Veloso Constantino dos Santos **

Trinta e três pacientes com hipertensão arterial leve e moderada foram tratados com captopril em baixas doses (50 a 75 mg/dia), isoladamente ou associado a diurético, durante 10 semanas. O captopril isoladamente normalizou a pressão arterial (pressão diastólica 95 mmHg) em 11 (33,3%) pacientes. Em 19 (57,5%) pacientes, a adição de diuréticos proporcionou a normalização dos níveis tensionais. Três (9,2%) pacientes não obtiveram resposta satisfatória ao tratamento. Não foram observadas alterações significativas nos exames laboratoriais realizados, assim como os efeitos adversos relatados foram irrelevantes, com exceção de um paciente que apresentou reação urticariforme, sendo necessário suspender a medicação. Estes dados sugerem que o captopril, em baixas doses, isolado ou associado a diuréticos, constitui uma opção eficaz e segura no tratamento da hipertensão leve e moderada.

O captopril, um inibidor ativo da enzima conversora de angiotensina I em II, administrado por via oral, tem se mostrado muito eficaz na redução dos níveis tensionais em qualquer tipo de hipertensão (essencial, renal ou renovascular), moderada ou severa, inclusive naqueles pacientes com hipertensão refratária à terapêutica convencional, seja tratamento em fase aguda ou a longo prazo¹⁻⁴. Alguns autores mostraram um efeito hipotensor de captopril mais acentuado em pacientes com atividade de renina plasmática elevada, embora tenham observado redução significativa da pressão arterial também em pacientes com baixa atividade de renina plasmática⁵⁻⁷.

Como o captopril exerce seu efeito hipotensor é um aspecto ainda hoje bastante controverso. Ao mesmo tempo que parece indubitável a ação inibitória de captopril sobre a enzima responsável pela conversão de angiotensina I em II⁷⁻⁹, alguns autores relatam também uma redução na degradação de bradicinina decorrente da inibição da cininase II pelo captopril, resultando um acúmulo daquele potente vasodilatador¹⁰⁻¹². Parece haver evidência também de um sistema renina-angiotensina na parede vascular^{8,11,13} e no sistema nervoso central^{11,14,15}. Assim, há vários

possíveis mecanismos pelos quais o captopril poderia reduzir a pressão arterial. No entanto, a importância relativa dos diferentes sistemas renina-angiotensina e da bradicinina nesse aspecto necessitam ainda posterior avaliação.

Em relação aos efeitos adversos de captopril, alguns têm sido descritos como mais freqüente e importantes: "rush" cutâneo, perda do paladar, leucopenia e proteinúria, embora sejam de transitório e provavelmente dependentes da dose.

O presente estudo tem por finalidade testar a eficácia e a segurança do captopril em baixas doses no tratamento da hipertensão leve e moderada, assim como verificar a ocorrência de efeitos colaterais.

Material e métodos

Foram estudados 33 pacientes (28 homens) com idade entre 24 e 60 anos (média 42,9 anos). Todos os pacientes eram seguidos em ambulatório e foram atendidos no serviço médico da Companhia Vale do Rio Doce - Tubarão, no serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Espírito Santo e no Ambulatório de Cardiologia do Sindicato dos Trabalhadores da Construção Civil do Estado de São Paulo. Apenas um paciente foi ex-

* Professor Assistente de Cardiologia - Depto de Clínica Médica. Universidade Federal do Espírito Santo.

** Diretor Clínico do Ambulatório Médico do Sindicato dos Trabalhadores da Construção Civil do Estado de São Paulo.

cluído do estudo por apresentar reações adversas ao medicamento.

Segundo o protocolo estabelecido, os pacientes deveriam ter idade compreendida entre 18 a 75 anos, com diagnóstico de hipertensão arterial leve (pressão arterial diastólica > 96 mmHg e < 105 mmHg) e moderada (pressão arterial diastólica > 106 mmHg e < 119 mmHg) com ou sem tratamento anti-hipertensivo prévio. Foram excluídos do estudo pacientes com alergias graves, antecedentes de hipersensibilidade a drogas, afecção gastrointestinal, insuficiência renal (proteinúria > 0,5 g/24h), neutropenia (1500 neutrófilos/mm³), colagenoses, feocromocitoma, hipertensão induzida por drogas e mulheres grávidas ou em período de lactação.

O estudo foi desenvolvido em 10 semanas, sendo as duas primeiras com placebo e as restantes com droga ativa. Foram utilizadas 6 visitas quinzenais, quando os pacientes eram submetidos a exame físico completo e questionados sobre efeitos adversos observados. Por ocasião da entrada no estudo, após 6 semanas e ao final do mesmo, os pacientes foram submetidos aos seguintes exames laboratoriais: hemograma completo, creatinina sérica, glicemia, proteinúria (Dipstick ®) e proteinúria de 24 horas caso a verificação qualitativa fosse positiva.

Como plano terapêutico após o período com placebo, foi iniciado o tratamento com a droga ativa (captopril) na dose de 25 mg 2 vezes ao dia, isoladamente. Após duas semanas, caso a pressão arterial diastólica (PAD) fosse < 95 mmHg ou apresentasse queda mínima de 10 mmHg em relação aos valores iniciais, o mesmo esquema terapêutico era mantido por mais duas semanas; caso contrário, a mesma dose de captopril (25 mg 2 vezes ao dia) era acrescida de diurético (hidroclorotiazida 25 mg/dia ou furosemide 20 mg/dia) por mais duas semanas.

Os pacientes que apresentaram ao final deste período PAD < 95 mmHg mantiveram a mesma medicação por mais duas semanas; os outros tiveram a dose de captopril aumentada para 25 mg 3 vezes ao dia mais hidroclorotiazida ou furosemide nas doses anteriores por mais duas semanas. Ao final destas, os pacientes com PAD < 95 mmHg permaneceram com a mesma dosagem por mais duas semanas; os restantes mantiveram captopril 25 mg 3 vezes ao dia, aumentaram a hidroclorotiazida para 50 mg/dia ou furosemide para 40 mg dia por mais duas semanas. Ao final destas, os pacientes que apresentaram PAD < 95 mmHg foram considerados como de resultado satisfatório ao tratamento com captopril em baixas doses; os restantes foram considerados refratários ao tratamento.

Os efeitos adversos encontrados foram classificados quanto à gravidade como leve (desconforto sem efeito significativo sobre a atividade diária), moderado (desconforto que interfere com a atividade diária) e grave (desconforto intenso ou incapacidade para as atividades diárias) e quanto a sua natureza e duração.

A análise estatística foi feita calculando-se os coeficientes t de Student para amostras pareadas ou independentes. O nível de significância foi 5%.

Resultados

Dos 33 pacientes que iniciaram o estudo, apenas um foi afastado por apresentar reações adversas ao medicamento. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: hipertensão arterial leve (HAL) e moderada (HAM). Não houve diferença significativa nos 2 grupos em relação a idade, cor, peso e altura; em relação a sexo, havia 4 mulheres no grupo HAL e 1 no grupo HAM (tab. I).

Tabela I - Grau de hipertensão arterial (leve ou moderada), sexo e média de idade, peso corporal, altura e pressão arterial média da entrada de 33 pacientes submetidos a tratamento com captopril em baixas doses, isolado ou associado a diurético.

	Números
Hipertensão arterial	
Leve	19
Moderada	14
Sexo	
Masculino	28
Feminino	5
Idade (média/anos)	
Hipertensão arterial Leve	43,5
Hipertensão arterial moderada	42,3
Cor	
Branca	20
Parda	5
Negra	8
Peso (média/Kg)	
Hipertensão arterial leve	70,8
Hipertensão arterial moderada	73,3
Altura (média/m)	
Hipertensão arterial leve	1,66
Hipertensão arterial moderada	1,68
Pressão arterial média (mmHg) p 0,01	
Leve	120,5 (entrada)
Moderada	136,5 (entrada)

As figuras 1 e 2 mostram nitidamente a queda nos valores da pressão arterial média (PAM) e dos níveis tensionais sistólico e diastólico nos 2 grupos, ao longo das 10 semanas de tratamento. Na 1.ª quinzena, correspondente ao período placebo, observou-se uma queda na PAM nos 2 grupos, mais acentuada no grupo HAM (p < 0,01), principalmente devido à variação dos níveis sistólicos (fig. 2). Na 2.ª quinzena do tratamento e já sob droga ativa nota-se clara redução nos níveis tensionais, principalmente no grupo HAL, ambos estatisticamente significantes (p < 0,01).

Na 3.ª quinzena, período no qual os pacientes que permaneciam com níveis tensionais elevados (8 no grupo HAL e 14 no grupo HAM) receberam diurético em adição ao captopril, observamos queda significativa no grupo HAL. Na 4.ª e 5.ª quinzenas não foram observadas alterações significativas nos níveis tensionais dos 2 grupos.

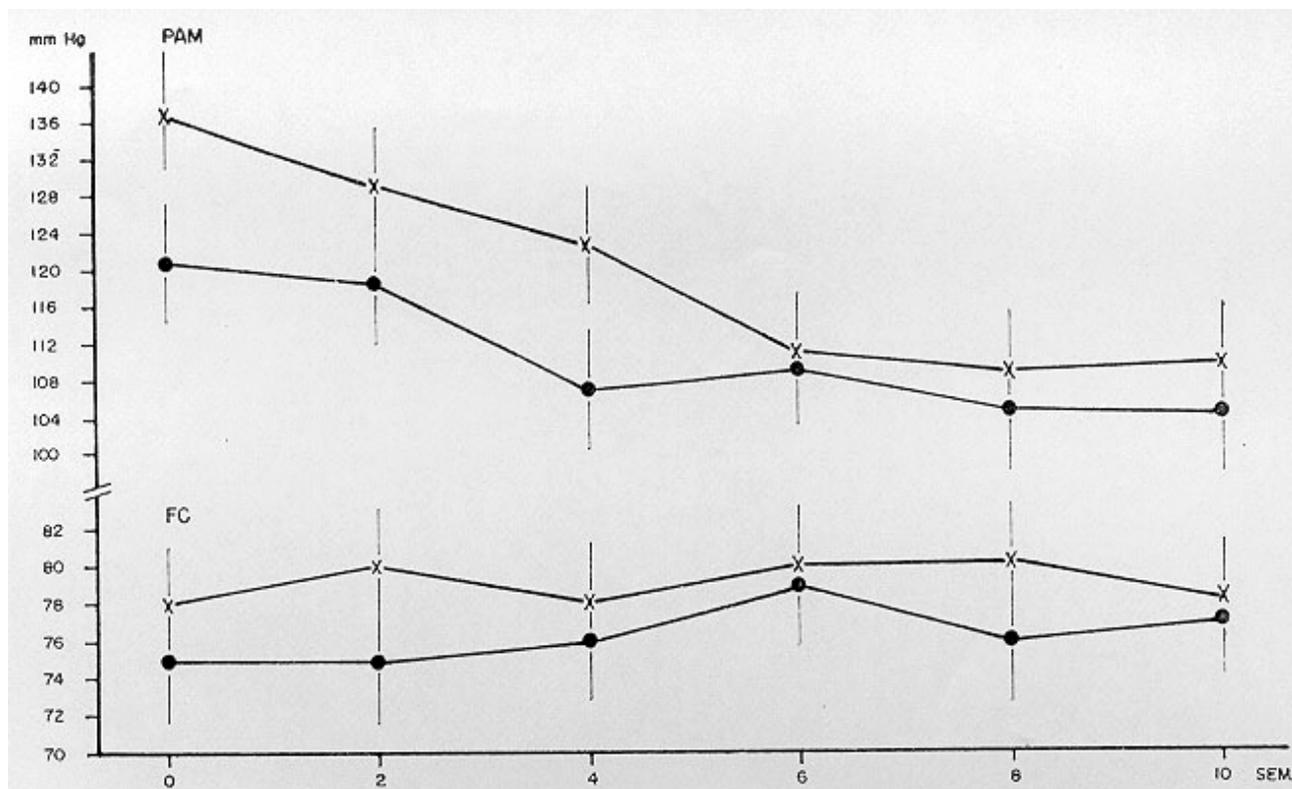


Fig. 1 - Evolução da pressão arterial média (PAM) e da frequência cardíaca (FC) de pacientes com hipertensão arterial leve (●—●) e moderada (x—x) durante o período de tratamento com captopril.

No grupo HAM, 4 pacientes sofreram elevação da dose de captopril e diurético, conforme protocolo; destes, 3 terminaram o estudo com níveis tensionais considerados elevados e se constituíram nos 3 resultados insatisfatórios, embora 2 tenham apresentado redução da PAD de 120 para 110 mmHg e 1 paciente, de 118 para 105 mmHg ao final do estudo. O outro paciente teve sua pressão arterial normalizada após elevação da dose de captopril.

A frequência cardíaca em ambos os grupos não mostrou alteração significativa durante o estudo (fig. 1)

Os exames laboratoriais realizados não mostraram variação significativa nas 3 amostras analisadas (tab. II). Como a grande maioria dos pacientes estudados (30 pacientes) submeteram-se à pesquisa qualitativa de proteínas na urina (apenas 3 pacientes necessitaram dosar proteinúria em 24 horas), não há resultado quantitativo. As 3 proteinúrias de 24 horas realizadas mostraram valores sempre inferiores a 500 mg/24 h.

Os efeitos adversos observados foram na quase totalidade dos casos, de gravidade leve e natureza transitória, não sendo necessário interromper ou mesmo reduzir a medicação empregada. Apenas 1 paciente apresentou reação urticariforme na 2.ª quinzena com droga ativa, tendo sido necessário interromper o tratamento (tab. III).

Discussão

Este estudo proporcionou evidência que o captopril, um ativo inibidor da enzima conversora de angiotensina I em II, administrado por via oral, é eficaz na redução da pressão arterial em pacientes portadores de HAL e HAM, principalmente quando associado a diuréticos. Esta conclusão vem ao encontro de vários trabalhos recentemente publicados com resultados semelhantes ^{4,8,9,11,16-18}.

Dos 33 pacientes estudados, apenas 3 (9%) não alcançaram níveis tensionais considerados normais, embora tenham apresentado significativa redução da pressão arterial em relação aos níveis basais.

No grupo HAL (n = 19), 11 pacientes (58%) utilizaram captopril isoladamente e 8 pacientes (42%) necessitaram do efeito adicional do diurético para alcançarem a normalização da pressão arterial. É interessante notar que a sensível queda dos níveis sistólico e diastólico, principalmente deste último, observada na 1.ª quinzena em uso de captopril não mais se repetiu ao longo do tratamento apesar da adição do diurético. Entretanto, no grupo HAM a adição de diurético foi acompanhada de sensível queda nos níveis tensionais. Estes dados sugerem que na HAL, o uso de captopril, isoladamente, é geralmente suficiente para normalizar a pressão arterial, sendo poucas vezes necessária a utilização de diurético.

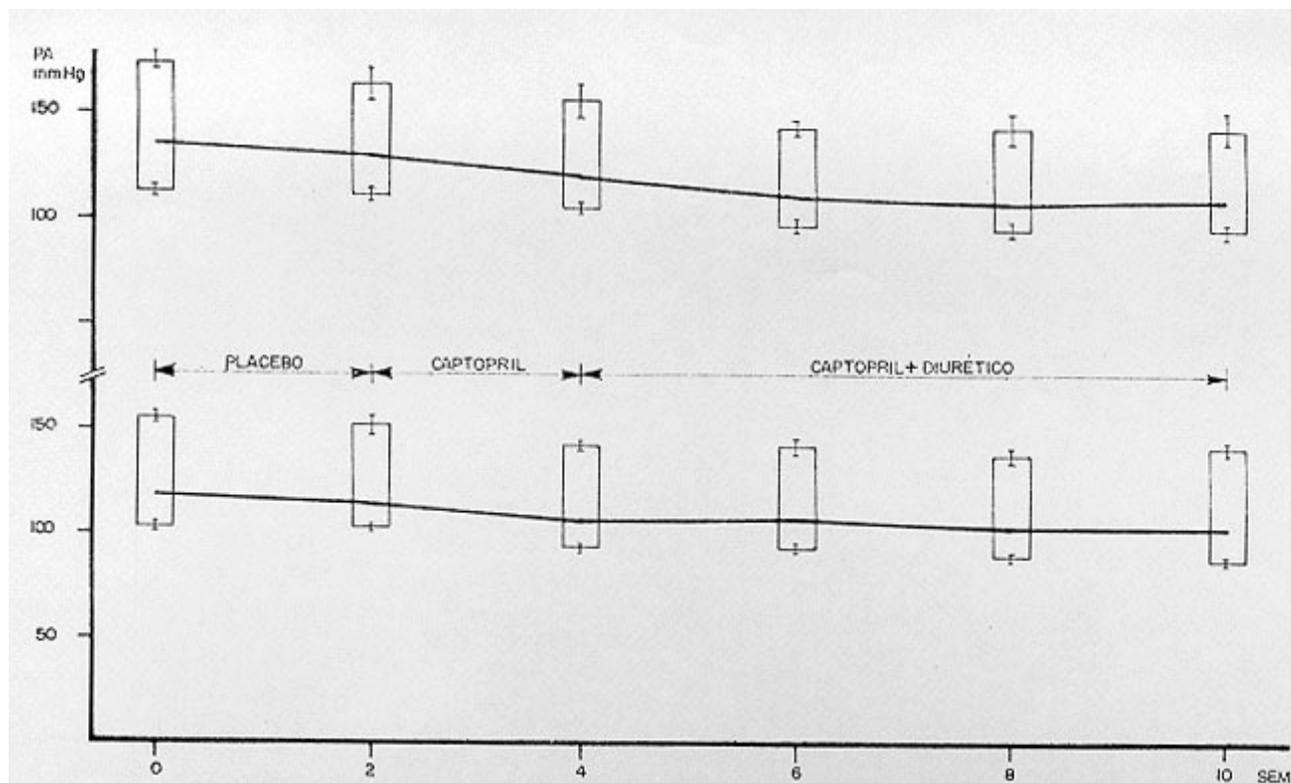


Fig. 2 - Evolução da pressão arterial (PA), durante tratamento com captopril. No painel superior estão dados dos pacientes com hipertensão arterial moderada (M = 14), no inferior, os com pressão arterial leve (M = 19). Em cada coluna, o limite superior corresponde à PA sistólica, e o inferior à PA diastólica. As barras verticais correspondem a \pm o padrão da média. O ponto interno em cada coluna corresponde à PA média.

Tabela II - Variações encontradas nos exames laboratoriais (p < 0,01) de 33 pacientes submetidos a tratamento de hipertensão arterial com baixas doses de captopril, Isolado ou associado a diurético.

Exames	1.º visita	4.º visita	6.º visita
Hemoglobina (g%)	14,6 \pm 1,5	14,8 \pm 1,8	14,8 \pm 1,7
Leucócitos (mm ³)	6460 \pm 1460	6820 \pm 1980	6980 \pm 1220
Creatinina, sérica (mg%)	1,2 \pm 1,1	1,1 \pm 0,3	1,0 \pm 0,2
Glicemia (mg%)	88 \pm 13	87 \pm 10	88 \pm 11
Proteinúria (positivo se > 0,5 g/24h)	Negativo	Negativo	Negativo

Tabela III - Especificação, freqüência e gravidade, observados em 33 hipertensos leves ou moderados tratados com baixas doses de captopril isolado ou associado a diurético

Efeitos adversos	Número de pacientes	Leve	Gravidade moderada	Grave
Reação urticariforme	1	+		+
Astenia	2	+		
Fadiga	1	+		
Vertigem	4	+	+	
Cefaléia	4	+	+	
Lombalgia	2	+		
Sudoreso	1	+		
Palpita	4	+		
Sonolência	2	+		
Insônia	1	+		
Zumbido	1	+		
Náuseas	2	+		

+ = Número de pacientes com efeitos adversos e diferentes níveis.

No grupo HAM, a queda significativa (p < 0,05) da PAM observada na 1.ª quinzena, correspondente ao período placebo, deveu-se principalmente à variação dos níveis sistólicos (6,17%) em relação aos diastólicos (2,60%), o que sugere fortemente a influência de fatores psicológicos na queda tensional verificada.

Por outro lado, na 2.ª quinzena observou-se queda semelhante, porém a variação dos níveis sistólicos (4,79%) em relação aos diastólicos (6,25%) sugere provável efeito predominante da droga utilizada, principalmente na redução da resistência periférica. Na 3.ª quinzena o efeito adicional hipotensor do diurético foi claramente observado, principalmente nos níveis tensionais sistólicos, ao contrário do verificado no grupo HAL conforme já discutimos. Estes dados sugerem que em pacientes portadores de HAM, a associação de captopril e diurético tiazídico constitui terapêutica eficaz para a normalização da pressão arterial.

A freqüência cardíaca não mostrou alteração significativa durante o estudo com captopril em nenhum dos 2 grupos, o que está em acordo com os dados da literatura. Este dado reveste-se de importância ao considerarmos que várias drogas anti-hipertensivas possuem ação significativa sobre o cronotropismo e inotropismo cardíaco.

Os exames laboratoriais realizados não mostraram variação anormal significativa. A literatura menciona a algumas alterações importantes e freqüen-

tes tais como leucopenia e proteinúria, em trabalhos onde foram utilizadas doses relativamente altas de captopril (acima de 300 mg/dia) e geralmente após período de tempo não inferior a 3 meses de tratamento¹⁹. Como as doses utilizadas em nosso estudo foram muito mais baixas e por período de tempo mais curto, não há propriamente divergência de dados, mas sim comprovação de que captopril em baixas doses, mesmo em tratamento mais duradouro^{8,20}, não apresenta efeitos adversos significativos, o que reforça a hipótese de que tais efeitos são principalmente dependentes da dose.

Em relação aos sintomas houve uma aceitação geral do tratamento e todos sentiram-se muito bem durante o uso de captopril, exceto um paciente que apresentou severa manifestação urticariforme e teve a medicação suspensa após 20 dias de uso de 50 mg/dia de captopril. Os mais freqüentes foram: vertigem, cefaléia e palpitações, todos de leve intensidade e regressão espontânea, não tendo sido necessário suspender ou mesmo reduzir a medicação em nenhum caso.

Podemos concluir que captopril em baixas doses, isolado ou associado a diurético, reduz a pressão arterial de modo seguro e eficaz em portadores de HAL e HAM. A droga é muito bem tolerada e sua associação a um diurético potencializa seu efeito hipotensor, permitindo o uso de menores doses com conseqüente redução do risco de efeitos colaterais.

Summary

Thirty three patients with mild to moderate arterial hypertension were treated with captopril in low doses (50 to 75 mg/day) alone or combined with diuretics for 10 weeks.

Captopril alone returned arterial pressure to normal (DAP >95 mmHg) in 11 patients (33,3%). In 19 patients (57,5%) the addition of diuretics provided returning of pressure levels to normal. Three patients (9,2%) didn't obtain satisfactory response to the treatment.

Significant alterations have not been observed in the laboratory tests performed and the reported adverse effects were irrelevant, except for 1 patient who showed an urticariform reaction requiring discontinuation of the medication.

These data suggest that captopril in low-doses, alone or combined with diuretics, is an efficient and safe option in the treatment of mild to moderate hypertension.

Referências

1. Case, D. B.; Marion, R. E.; Laragh, J. R. - Long-term efficacy of captopril in renovascular and essential hypertension. *AM. J. Cardiol.* 49: 1440, 1982.

2. Brunner, H. R.; Gavras, H.; Waeber, B.; Turini, G. A.; Vukovich, R. A.; McKinstry, D. N. - Inibidor oral da enzima conversora de angiotensina no tratamento a longo prazo de pacientes hipertensos. *Ann. Int. Med.* 90: 19, 1979.

3. Havelka, J.; Boerlin, H. J.; Stunder, A.; Greminger, P.; Tenschert, W.; Luescher, T.; Vetter, W.; Walger, P.; Vetter, H. - Long-term experience with captopril in severe hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 14: 71S, 1982.

4. Santucci, A.; Aguglia, F.; De Mattia, Q.; Ficara, C.; Balsano, F. - Long-term captopril treatment in moderate to severe hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 14: 77S, 1982.

5. Bravo, E.; Tarazi R. C. - Converting-enzyme inhibition with an orally compound in hypertensive man. *Hypertension*, 1: 39, 1979.

6. Gavras, H.; Brunner, H. R.; Turini, G. R.; Tiffet, C. P.; Cuttelod, S. - Antihypertensive effect of the oral angiotensin, converting enzyme SQ 14225 in man. *N. Engl. J. Med.* 298: 891, 1979.

7. Johnston, C. J.; McGrath, B. P.; Millar, J. A.; Matthews, P. G. - Long-term effects of captopril (SQ 14225) on blood pressure and hormone levels in essential hypertension. *Lancet*, 8: 493, 1979.

8. Stumpe, K. O.; Overlack, A.; Kolloch, R.; Schreyer, S. - Long-term efficacy of angiotensin-converting-enzyme inhibition with captopril in mild to moderate essential hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 14: 121S, 1982.

9. Fernandes-Cruz, A., Jr.; Otero, M. L.; Pinilla, C. F.; Claros, N. M. - Captopril in treatment of mild essential hypertension. *Et. J. Clin. Pharmacol.* 14, 117S, 1982.

10. Fox, R. H.; Goldsmith, R.; Kidd, D. J.; Lewis, G. P. - Bradykinin as a vasodilator in man. *J. Physiol.* 4: 157, 1961.

11. Andren, L.; Karlberg, B.; Ohman, P.; Asplund, J.; Hansson, L. - Captopril and atenolol combined with hydrochlorothiazide in essential hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 14: 107S, 1982.

12. Silberbauer, K.; Stanek, B.; Templ, H. - Acute hypertensive effect of captopril in man modified by prostaglandin synthesis inhibition. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 14: 87S, 1982.

13. Haber, E. - Specific inhibitors of renin. *Clin. Sci.* 59: 7S, 1980.

14. Scholkens, B. A.; Jung, W.; Roscher, W.; Schomig, A.; Ganten, D. - Brain angiotensin II stimulates release of pituitary hormones, plasma catecholamines and increases blood pressure in dogs. *Clin. Sci.* 59: 53S, 1980.

15. Ganten, D.; Fuxe, K.; Phillips, M. I.; Mann, J. F. L.; Ganten, V. - The brain isorenin-angiotensin system. Biochemistry, localization and possible role in drinking and blood pressure regulation. In Gaugoug, W. F.; Martini, L. P., ed. - *Frontiers in Neuroendocrinology*. Raven Press, New York. 1978. p. 61.

16. Estrada, E. R.; Morin, M. I.; Amenos, A. M.; Elsin, J.; Gorina, A. B. - Captopril in essential hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 14: 117S, 1982.

17. Weinberger, M. H. - Comparison of captopril and hydrochlorothiazide alone in moderate essential hypertension. *Br. J. Pharmacol.* 14: 127S, 1982.

18. Veterans Administration Co-operative Study Group on Antihypertensive Agents - Racial differences in response to long-dose captopril are abolished by the addition of hydrochlorothiazide. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 14: 97S, 1982.

19. Kalberg, B. E.; Asplund, J.; Wettre, S.; Ohman, J. P.; Nilsson, O. R. - Long-term experience with captopril in the treatment of primary (essential) hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 14: 133S, 1982.

20. Mimran, A.; Jover, B. - Maintenance of the anti-hypertensive efficacy of captopril despite consistent reduction in daily dosage. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 14: 85S, 1982.