

Captopril na hipertensão arterial sistêmica leve ou moderada

*Nelson Spritzer *, Hilário Wolmeister **, Thays S. Spritzer ***, Rubens Maciel *****

Treze pacientes portadores de hipertensão arterial essencial de leve a moderada, após um período inicial de duas semanas com placebo, foram tratados com captopril isolado ou associado à hidroclorotiazida por um período de dez semanas.

Oito pacientes (61%) obtiveram normalização dos valores tensionais com captopril isolado na dose de 50 mg/dia. Os demais necessitaram da dose de 75 mg/dia. Desses últimos, apenas dois tiveram necessidade da associação de hidroclorotiazida para normalização dos valores tensionais.

Os exames laboratoriais realizados não evidenciaram variações significativas durante todo o período de estudo.

A tolerância do medicamento foi satisfatória. Observou-se apenas leve cefaléia em dois casos e zumbido em um caso.

Os resultados obtidos sugerem que o captopril, em baixas doses, associado ou não a um diurético, tem indicação no tratamento de pacientes portadores de hipertensão leve a moderada.

O reconhecimento de que a integração das áreas e processos orgânicos envolvidos na regulação da tensão arterial sistêmica e na fisiopatogenia da hipertensão se faz, em boa parte, graças ao sistema renina-angiotensina-aldosterona induziu os pesquisadores a concentrarem nesse último uma parcela crescente de suas investigações. Os estudos a respeito iniciaram-se em 1960, quando Laragh e col. demonstraram que pacientes com hipertensão maligna segregam doses muito elevadas de aldosterona¹ e que isso era devido à hiperplasia bilateral difusa das supra-renais e não a tumor, como no aldosteronismo primário². Conhecidas as etapas de transformação do hipertensionogênio em angiotensina I e dessa em angiotensina II, começou a busca de substâncias que inibissem a ação da renina ou da enzima conversora que intervêm, respectivamente, no primeiro ou no segundo daqueles processos.

A primeira substância com capacidade inibitória sobre a enzima conversora foi um componente do veneno da jararaca, inicialmente descrito pelo brasileiro Ferreira³⁻⁵. Vários peptídeos com ação similar foram sintetizados a seguir⁶.

Foi somente em 1976, porém, que se obteve uma substância sintética não peptídica, ativa por via oral, com

a mesma capacidade inibitória sobre a enzima de conversão, que foi denominada captopril⁷. Depois disso, cerca de dois mil trabalhos foram publicados, tanto sobre a parte experimental como sobre a eficiência da droga em várias situações clínicas de hipertensão renovascular⁸ resistente⁹, crise hipertensiva¹⁰ e hipertensão arterial sistêmica (HAS) grave a longo prazo¹¹.

A experiência brasileira também é considerável quanto à eficácia e segurança da droga, em geral confirmando os resultados observados mundialmente^{12,18}.

Recentemente, alguns pesquisadores interessaram-se pela investigação do uso do captopril, em dose baixas, em portadores de HAS leve ou moderadas. Destaca-se um estudo multicêntrico coordenado por Freis¹⁹, no qual foram observados cerca de 400 pacientes. A dose diária média de captopril foi de 37,5 mg, isolado ou associado a diurético. Os resultados foram satisfatórios, na maioria dos casos.

O propósito do presente estudo é avaliar a eficácia do captopril, em baixas doses, com ou sem uso concomitante de diurético, em pacientes de ambulatório de nossa unidade, portadores de HAS leve ou moderada.

Trabalho realizado na Unidade de Hipertensão Arterial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (UHA-HCPA).

* Mestrando do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna (Cardiologia), UFRGS. Médico da UHA-HCPA.

** Médico da UHA-HCPA.

*** Médico-Residente do HCPA (Medicina Interna).

**** Professor-Titular de Medicina Interna da UPRGS, Chefe da UHA-UCPA.

Material e métodos

De um grupo de pacientes de nosso ambulatório, portadores de hipertensão arterial sistêmica leve ou moderada, foram excluídos os com idade acima de 70 anos e os portadores de insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal (creatininemia > 2mg/100ml) e diabetes melitus insulino-dependente. Os restantes receberam placebo na dose de um comprimido duas vezes ao dia. Após duas semanas, foram selecionados aqueles cuja pressão arterial diastólica (PAD) permaneceu acima de 95 mm Hg e abaixo de 120 mm Hg.

Formou-se assim um grupo de 13 pacientes (6 homens e 7 mulheres), em que predominavam os de raça branca (9 pacientes). Apenas 4 eram fumantes. A altura média era de 1,58 m e o peso 69 ± 8 Kg. Sabiam-se hipertensos há cerca de 6 ± 5 anos. Quatro pacientes não usavam medicação anti-hipertensiva prévia, três usavam apenas uma droga e seis usavam duas drogas associadas. O grupo todo passou a tomar um comprimido de 25 mg de captopril 2 vezes por dia. A meta era baixar a PAD a valores < 90 mm Hg. Após duas semanas, a revisão separou os que alcançaram a meta, os quais continuaram com a mesma dose por igual prazo, dos que permaneceram com PAD > 90 mm Hg, para os quais a dose passou a um comprimido de 25 mg de captopril 3 vezes ao dia, também por 2 semanas. Ao final dessas, os que haviam alcançado a meta prosseguiram com a dose de 3 comprimidos por mais 2 semanas. Os restantes receberam, além dessa dose, 25 mg de hidroclorotiazida (HTZ) uma vez ao dia, durante o mesmo prazo. De novo, a obtenção da meta proposta levou à manutenção da dose ligada ao sucesso. A fase só com placebo foi usada como controle.

Em cada revisão clínica, eram obtidas as cifras tensionais e a frequência cardíaca em posição supina e em pé e registrados os efeitos adversos ou possíveis reações de intolerância. Hemograma, eletrólitos séricos, creatinina e glicose no sangue e exame comum de urina eram solicitados na fase de placebo e 2 semanas após o controle tensional adequado com o uso de captopril.

As médias das amostras correlatas foram comparadas pelo teste de diferença média através de distribuição t de Student.

Resultados

A evolução das cifras tensionais durante o estudo está registrada na tabela I, juntamente com o resultado do teste.

Oito pacientes (61%) alcançaram PAD < 90 mm Hg usando captopril 50 mg/dia; 5 necessitaram de 75 mg e, destes, 2 usaram diurético adicional. As reduções na PAD foram de 14% com 50 mg de captopril/dia, 12% com 75 mg/dia e 15% com essa dose mais adição de diurético. A evolução da frequência cardíaca não mostrou modificações significativas.

Tabela I - Redução da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), obtida com uso de captopril (CTP) e diurético (HTZ).

Fases	n	PAS	Tc	p	PAD	Tc	p
Placebo	13	173 ± 2			106±3		
CPT25-2x	13	149 ± 2	4,6	<0,01	91 ± 9	5,43	<0,001
CPT25-3x	5	155 ± 1	4,84	<0,01	88 ± 1	4,77	<0,01
CPT25-3x+	2	144 ± 1	3,40	>0,01	87 ± 4	1,48	>0,05

PAD e PAS em mmHg.

Nenhum dos exames complementares realizados mostrou modificações, comparadas as fases de placebo e de tratamento (tab. II).

Tabela II- Resultados dos exames complementares obtidos antes e após o uso de captopril e sua significância.

	Htc.	Hb.	Leucóc.	Neut/Linf.	Creat.	Glic.
Pré	43 ± 5	14 ± 1	6.107 ± 1	1.9 ± 1	0.9 ± 0	84 ± 3
Pós	44 ± 4	14 ± 1	6.107 ± 1	1.7 ± 0	0.9 ± 0	96 ±
p	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

O peso convertido em massa corporal (índice de Quételet) pré-tratamento foi de 24 ± 4 Kg/m² e pós-tratamento foi 28 ± 3 Kg/m² (p > 0,05).

Os efeitos adversos registrados foram: cefaléia leve (2 casos) e zumbido (1 caso). Não houve interrupção ou abandono do tratamento por intolerância às drogas.

Discussão

Após o reconhecimento da participação do sistema renina-angiotensina-aldosterona na patogênese da hipertensão maligna e renovascular, foi aventado por Laragh²⁰ que níveis não tão excessivos de renina, levando a menores aumentos das concentrações de angiotensina II, pudessem estar envolvidos em formas menos graves de hipertensão, como a hipertensão essencial.

Pelo seu mecanismo de ação (bloqueio enzimático da conversão de angiotensina I em angiotensina II) se deveria esperar do captopril, portanto, um efeito anti-hipertensivo não só na hipertensão maligna e renovascular, como também nos vários graus de hipertensão essencial.

Os autores, em trabalhos prévios com captopril na crise hipertensiva e na hipertensão essencial moderada ou severa, já haviam sugerido que baixas dosagens eram tão eficazes quanto as altas, então em uso corrente^{15,16}. A partir do estudo cooperativo da Administração de Veteranos nos EUA¹⁸, comprovou-se a utilidade do uso de captopril em baixa dosagem e em apenas 2 tomadas diárias na hipertensão essencial leve ou moderada.

Por essa razão, no presente estudo tentamos inicialmente obter o controle tensional adequado usando apenas captopril 25 mg 2 vezes ao dia.

Corroborando os achados de Freis e Materson ¹⁹, em nossa série encontramos 61% dos pacientes com controle tensional adequado na dosagem citada. O estudo de Freis e col. teve bons resultados com apenas 37,5 mg de captopril/dia, dose bem menor que os 50 mg aqui utilizados. É importante ressaltar, entretanto, que os critérios de inclusão daquele estudo não permitiam hipertensos com PAD superior a 109 mm Hg, enquanto que nossa avaliação abrangia pacientes com valores de PAD de até 110 mm Hg.

Devido ao pequeno tamanho da presente amostra, não nos foi possível estudar a variabilidade racial na resposta tensional ao captopril, como fizeram Freis e Materson ¹⁹.

O efeito anti-hipertensivo adicional que o acréscimo do diurético provoca foi nítido. Entretanto, apenas 2 pacientes, que chegaram a usar a dose máxima de captopril para o estudo (75 mg/dia), necessitaram de tal acréscimo. Cumpre ressaltar que 6 pacientes estavam em uso de dois anti-hipertensivos ao ingressarem no estudo e, desses, 5 controlaram a HAS usando apenas captopril.

A incidência de efeitos adversos nas dosagens utilizadas foi muito baixa. Tanto a frequência como a intensidade desses efeitos ficaram reduzidas a níveis desprezíveis. Isso igualmente está de acordo com os resultados de Freis e Materson ¹⁹.

O estudo mostra que o captopril em baixa dosagem (50 mg/dia), administrado em apenas 2 tomadas diárias, é útil e suficiente no tratamento da maioria dos hipertensos leves ou moderados. Isso, sem dúvida, deve ser confirmado em estudos com amostras maiores e mais longos, mas parece razoável dizer que o papel do captopril na HAS não mais se restringe ao tratamento da fase severa ou resistente da doença hipertensiva.

Summary

Thirteen patients with mild to moderate essential arterial hypertension, after an initial 2 week placebo period, were treated with captopril as monotherapy or associated to hydrochlorothiazide for 10 weeks.

Eight patients (61%) had normalization of pressure values, by using captopril 50 mg/day as monotherapy; to the other patients a 75mg/day dosage was necessary. Among this latter group, in 2 patients hydrochlorothiazide was added in order to obtain normal blood pressure values.

During the entire study period, laboratory examinations didn't show any significant alteration.

Drug tolerance was considered satisfactory; mild headache was mentioned in 2 cases and tingling in one. No other side effects were observed.

These results suggest that captopril administered in low-doses, associated or not with a diuretic, is indicated for the treatment of mild to moderate hypertensive patients.

Agradecimentos

Agradecemos aos Laboratórios Squibb S/A pelo fornecimento do Captopril.

Referências

1. Laragh, J. H.; Ulick, S.; Januszewicz, V.; Demin, Q. B.; Kelly, W. G.; Lieberman, S. - Aldosterone secretion and primary and malignant hypertension. *J. Clin. Invest.* 39: 1091, 1960.
2. Laragh, J. H.; Angers, M.; Kelly, W. G.; Lieberman, S. - Hypotensive agents and pressor substances: the effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II and others on the secretory rate of aldosterone in man. *JAMA*, 174: 234, 1960.
3. Ferreira, S. H. - A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of *Bothrops jararaca*. *Br. J. Pharmacol.* 24: 163, 1965.
4. Ferreira, S. H.; Greene, L. J.; Alabaster, V. A.; Bakule, Y. S.; Vane, J. R. - Activity of various fractions of bradykinin potentiating factor against angiotensin I converting enzyme. *Nature*, 225: 379, 1970.
5. Greene, L. J.; Camargo, A. C. M.; Krieger, E. M.; Stewart, J. M.; Ferreira, S. H. - Inhibition of the conversion of angiotensin I to II and potentiation of bradykinin by small peptides present in *Bothrops jararaca* venom. *Cite. Res.* 30-31: 11, 1972.
6. Ondeti, M. A.; Williams, N. J.; Sabo, E. F.; Pluscec, J.; Weaver, E. R.; Kocy, O. - Angiotensin converting enzyme inhibitors from the venom of *Bothrops jararaca*: isolation, elucidation of structure and synthesis. *Biochemistry (Wash.)*, 10: 4033, 1971.
7. Ondeti, M. A.; Rubin, B.; Cushman, D. W. - Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active anti-hypertensive agents. *Science*, 196: 441, 1977.
8. Onesti, G.; Klim, K. E. - Blood pressure regulation in end stage renal disease and anephric man. *Circ. Res.* 36-37. (Supl. I): 1, 1975.
9. Case, D. B.; Atlas, S. A.; Laragh, J. H.; Sealey, J. E.; Sullivan, P. A.; McKinstry, D. N. - Clinical experience with blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system with an oral converting enzyme inhibitor (captopril) in hypertensive patients. *Prog. Cardiovas. Dis.* 121: 195, 1978.
10. Tiffet, C. P.; Gavras, H.; Brunner, H. R. - Converting enzyme inhibition in hypertensive emergencies. *Ann. Int. Med.* 90: 43, 1979.
11. 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. *An. Int. Med.* 90: 19, 1979.
12. Ribeiro, A. B.; Kohlmann, O.; Figueiredo, J. F. - Tratamento da hipertensão arterial severa com captopril. *Rev. Ass. Med. Brasil.* 26: 223, 1980.
13. Ribeiro, A. B.; Alves, G. A.; Kohlman, O. J.; Stella, R. R.; Ramos, O. L. - Captopril no tratamento da hipertensão renovascular. *Rev. Ass. Med. Brasil.* 26: 153, 1980.
14. Almeida, F. A.; Ribeiro, A. B.; Marson, O.; Kohlman, O., Jr.; Alves, G.; Saragoça, M. A.; Ramos, O. L. - Tratamento da crise hipertensiva com captopril. *Arq. Bras. Cardiol.* 37: 425, 1981.
15. Maciel, R. M. G.; Spritzer, N.; Albichequer, M. H.; Spritzer, T. S. - Uso de captopril na crise hipertensiva. *Arq. Bras. Cardiol.* 39 (supl. 1): 129, 1982.
16. Spritzer, N.; Maciel, R. M. G.; Abichequer, M. H.; Spritzer, T. S. - Uso de captopril em hipertensos por 6 meses. *Arq. Bras. Cardiol.* 39 (Supl. 1): 133, 1982.
17. Saragoça, M.; Ribeiro, A. B.; Ramos, O. L.; Benchimol, A. B.; Fonseca, A. S.; Campos, A. C. L.; Mitsyia, C. S.; Bar-

- bosa, E. T.; Rocha, H.; Cruz, J., Damascio, J., Evangelista, Jr., J.; Nunes, L. A.; Abreu, M. P.; Machado, M. M.; Espósito, M. A.; Botelho, M. A.; Souza, M. T.; Jorge, P. A. R.; Evora, P. R.; Atab, F.º, P. M.; Bahdur, R.; Maciel, R.; Sant'Angelo, Y. - Crise hipertensiva: tratamento com captopril após insucesso com diurético. Estudo multicêntrico. Arq. Bras. Cardiol. 38: 415, 1982.
18. Mion, D.; Silva, H. B.; Marcondes, M.; Almeida, T. R.; Adachi, T.; Benchimol, A. B.; Bezerra, A. F.º; Décourt, L. V.; Evangelista, J., Jr.; Luna, R. L.; Maciel R.; Martinelli, E. - Nogueira, W. P.; Queiroz, F. P.; Salomão, A., Jr.; Barbosa, E. T. - Captopril na terapêutica da hipertensão resistente - estudo multicêntrico. Arq. Bras. Cardiol. 40: 363, 1983.
19. Freis, E. D.; Materson, B. J. - Captopril: evaluation of low-doses, twice-daily doses and the addition of diuretic for the treatment of mild to moderate hypertension. Clin. Set. (London), 63: 443, 1982.
20. Laragh, J. H. - The renin-angiotensin-aldosterone system for blood pressure regulation and for subdividing patients to reveal and analyze different forms of hypertension. In Laragh, J. H.; Bühler, F. R.; Seldin, D. W. - Frontiers of Hypertension Research. Springer Verlag, New York, 1981, P. 183.