

## EFICÁCIA E SEGURANÇA DE CAPTOPRIL EM BAIXAS DOSES, ISOLADO OU ASSOCIADO A DIURÉTICOS, NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL LEVE OU MODERADA

GILBERTO CORRÊA DIAS \*

---

*Quatorze pacientes (57,14% de negros ou mulatos), portadores de hipertensão essencial leve ou moderada, com pressão arterial (PA) diastólica em posição supina entre 96 e 119 mmHg, foram tratados com captopril em baixas doses como monoterapia ou associado a diurético (hidroclorotiazida ou furosemide) durante um período de 10 semanas, após um período inicial de placebo.*

*O captopril mostrou-se eficaz na dose de 25 mg duas vezes ao dia, empregado como droga isolada em três pacientes. Nos demais, após a adição de diurético, obteve-se normalização da PA.*

*Não foram observadas alterações nos exames laboratoriais realizados durante o estudo. Os poucos efeitos colaterais observados foram de natureza leve e transitória, não determinando, em nenhum caso, a interrupção do tratamento.*

*Nos 14 pacientes, o captopril mostrou-se eficaz no controle da PA em todos os pacientes e nas doses empregadas a droga foi bem tolerada.*

---

O captopril (D-3 mercapto-2 metilpropanoil L prolina), droga inibidora da enzima de conversão da angiotensina, demonstrou ser uma droga eficaz para o controle da hipertensão arterial grave<sup>1-7</sup>.

Presentemente, alguns autores têm-se dedicado à avaliação do emprego de captopril, em doses menores para pacientes portadores de hipertensão leve ou moderada. Uma série de publicações tem sublinhado esse aspecto<sup>8-12</sup> salientando o efeito anti-hipertensivo a longo prazo e efeitos colaterais de importância e frequência mínimas. Digno de menção é o estudo de Materson e col.<sup>13</sup>, que engloba cerca de 400 pacientes portadores de hipertensão leve ou moderada tratados com captopril em baixas doses, isolado ou em associação com diuréticos, com resultados considerados satisfatórios.

A finalidade deste trabalho é observar a eficácia, segurança e tolerância do captopril em baixas doses no tratamento da hipertensão leve ou moderada, quer como droga isolada, quer em associação com um diurético.

### MATERIAL E MÉTODOS

Foram tratados 14 pacientes, 9 mulheres (64,3%) e 5 homens (35,7%) com idades variando entre 46 e

68 anos (média =  $53,5 \pm 6$  anos), sendo 6 brancos, 2 negros e 6 mulatos. Cinco eram portadores de hipertensão arterial leve ( $96 \leq$  4: pressão arterial diastólica (PAD)  $\leq 105$  mmHg) e 9, de moderada ( $106 \leq$  PAD  $\leq 110$  mmHg).

Dez dos 14 pacientes sabiam ser hipertensos há mais de 1 ano e 7 deles estavam em tratamento com drogas anti-hipertensivas por ocasião da inclusão no estudo. O peso dos pacientes variou de 61 a 90 kg (média =  $71,8 \pm 9,5$  kg). Seis apresentavam obesidade.

O protocolo de estudo exigia que todos os pacientes fossem submetidos a um período preliminar com placebo por duas semanas. Ao final desse período, somente seriam aproveitados para iniciar o tratamento com droga ativa, os pacientes com PAD entre 96 e 119 mmHg.

Nessa fase, os pacientes receberam captopril, na dose de 25 mg, 2 vezes ao dia, 1 hora antes das refeições. Após 2 semanas, os pacientes cuja PAD fosse  $\leq 95$  mmHg, eram mantidos com a mesma dose. Em contrário, receberam em adição, um diurético administrado, 1 vez ao dia (hidroclorotiazida ou furosemide) por 2 semanas. Caso a PAD fosse

---

\* Cardiologista do Hospital Felício Rocha, Belo Horizonte, MG.

$\leq 95$  mmHg eram mantidos com essa dose. Naqueles em que esse não fosse o resultado, a dose de captopril era mantida em 25 mg 2 vezes ao dia, enquanto a do diurético era aumentada para 2 vezes ao dia.

Esse esquema foi mantido por 2 semanas, após as quais os pacientes que apresentassem PAD  $\leq 95$  mmHg mantiveram a mesma dose; os demais tiveram a dose de captopril aumentada para 25 mg, 3 vezes ao dia acrescida do diurético, 2 vezes ao dia.

Por ocasião do término do estudo (após 10 semanas), considerou-se como resultado satisfatório, PAD na posição supina  $95 \leq$  mmHg e o caso contrário, como falha terapêutica.

Realizou-se exame físico completo em cada visita, com especial atenção quanto ao aparecimento de efeitos colaterais. No início do estudo, após 6 semanas e no término, foi realizado um estudo laboratorial que compreendeu: hemograma completo, dosagem da glicose e da creatinina sérica e pesquisa de proteinúria.

Todos os pacientes eram de ambulatório, em bom estado geral e sem lesões renais evidentes. Um paciente digitalizado referia história de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) tratada e mostrava sinais de cardiopatia hipertensiva compensada.

Nos 6 pacientes obesos, foi instituída dieta hipossódica e hipocalórica. Os demais mantiveram a mesma dieta hipossódica anterior a este estudo.

A análise estatística foi feita através do teste da diferença média entre dados emparelhados por meio da distribuição t de Student.

## RESULTADOS

Todos os 14 pacientes permaneceram até o final do estudo.

Apenas 3 tiveram sua PAD normalizada com o emprego isolado de captopril na dose de 25 mg, 2 vezes ao dia (PAD média =  $93,3 \pm 2,8$  mmHg) ( $p < 0,01$ ). Os outros 11 pacientes receberam também diurético para normalização da PAD. Em 4, adicionaram-se 25 mg de hidroclorotiazida à dose inicial de captopril, 6 necessitaram de captopril, na dose de 25 mg 3 vezes ao dia, associada a 25 mg de hidroclorotiazida ou 20 mg de furosemide, uma vez ao dia, para obtenção de valores normais (PAD média =  $83,6 \pm 3,9$  mmHg) ( $p < 0,001$ ). Apenas 1 paciente necessitou o emprego de captopril 25 mg 3 vezes ao dia, acrescido de furosemide 20 mg 2 vezes ao dia.

Os valores da pressão arterial e os resultados dos testes estatísticos encontram-se na tabela I.

Houve discreta tendência à taquicardia, mesmo após o período de placebo, porém, sem repercussão clínica e as diferenças não foram estatisticamente significativas.

TABELA I — Valores médios da pressão arterial e resultados dos testes estatísticos conforme o período do estudo.

Período	N	PAS	Valor de P	PAD	Valor de P
Placebo	14	202,5 ± 18,8	—	101,9 ± 4,8	—
SQ 25 mg BID	3	166,6 ± 5,7	< 0,05	83,3 ± 2,8	< 0,001
SQ 25 mg BID/TID +	11	140 ± 4,5	< 0,001	83,6 ± 3,9	< 0,001
Diurético					

Não houve alteração ponderal importante. Um dos pacientes obesos, instruído a fazer dieta hipocalórica, perdeu peso durante o tratamento.

Igualmente não foram observadas alterações laboratoriais. As glicemias e as creatinínias permaneceram dentro dos limites da normalidade. As variáveis hematológicas também não se alteraram. Não se observou proteinúria em nenhum caso durante todo o estudo.

No que se refere a efeitos colaterais, em 4 pacientes não houve queixas de sintomas devido ao tratamento. Os outros pacientes relataram sintomas leves que não exigiram a suspensão do tratamento e tais sintomas tornaram-se mais brandos ou desapareceram com a seqüência do estudo.

Ocorreram 5 casos de astenia, todos em pacientes tomando diuréticos (3 desses tomavam furosemide). O sintoma desapareceu após a redução da dose de furosemide (em 2 pacientes) ou substituição do furosemide por hidroclorotiazida (1 paciente).

Um paciente apresentou lesão urticariforme no dorso da mão direita, que desapareceu espontaneamente após 2 semanas, sem que houvessem sido alteradas as doses dos medicamentos em uso.

## DISCUSSÃO

Um grande número de trabalhos já foi publicado ressaltando a eficácia do emprego de captopril na hipertensão, porém, a grande maioria deles empregando doses elevadas. Da mesma forma trabalhos de autores nacionais já abordaram o mesmo aspecto<sup>14,15</sup>.

Trabalhos mais recentes<sup>13,16</sup> têm demonstrado, entretanto, a eficácia terapêutica de captopril em formas mais brandas de hipertensão, empregando-se doses baixas, administradas 3 ou mesmo 2 vezes ao dia.

Observamos, em nosso estudo, o efeito anti-hipertensivo do captopril em doses baixas (25 mg, 2 vezes ao dia), empregado de forma isolada em 3 pacientes, com normalização da PAD (médias de  $93,3 \pm 2,8$  mmHg) ( $p < 0,001$ ).

A associação com diurético (hidroclorotiazida ou furosemide) permitiu a complementação do efeito anti-hipertensivo inicial obtido com captopril, normalizando os valores da PAD nos outros 11 pacientes. Foram obtidos valores médios da PAD, após tratamento, de  $83,6 \pm 3,9$  mmHg ( $p < 0,001$ ).

Salientamos que 7 desses 11 pacientes, antes do presente estudo, já tomavam medicação anti-hipertensiva sem conseguir controle adequado da pressão arterial (4 tomavam diurético tiazídico, 2 furo-semide e 1 tiazídico + metildopa).

Já está bem documentada na literatura a influência do fator racial nos resultados obtidos no tratamento da hipertensão: pacientes de raça negra, sabidamente mais resistentes ao tratamento anti-hipertensivo, exigem quase sempre a associação de um diurético para que valores satisfatórios da pressão sejam alcançados.

Apesar do limitado tamanho da presente série, acreditamos ter observado uma variação da resposta tensional dependente do fator racial, já que dos 14 pacientes estudados, 8 (57,14%) eram negros ou mulatos.

Dos 3 pacientes em que se obteve resultado satisfatório do captopril, como monoterapia, 2 eram brancos. Por outro lado, dos 11 restantes que necessitaram as doses máximas de captopril do protocolo (25 mg, 3 vezes ao dia) associadas a diurético, em algumas vezes até 2 vezes ao dia, 6 eram mulatos e 1, negro.

Nossos resultados sugerem que o captopril, em baixas doses, de forma isolada ou associada a um diurético, é útil no tratamento de pacientes com hipertensão arterial leve ou moderada.

#### SUMMARY

Fourteen patients with mild to moderate essential hypertension, with supine diastolic blood pressure (SDBP) values between 96 and 119 mmHg, were treated with captopril in low-doses, as monotherapy or associated with a diuretic (hydrochlorothiazide or furosemide) during a 10 week-period, after an initial placebo period

Captopril has demonstrated efficacy at a 25 mg BID dosage as monotherapy in 3 patients; normalization of pressure values was obtained for the other patients after addition of a diuretic. The relatively high percentage of black and mulatto patients in this study (57,14%) is emphasized, since it has determined a necessity of diuretic addition beyond expectation.

Alterations of laboratory examinations performed during the study were not observed. Few side effects observed were of a mild and transitory nature not leading, to discontinuance of treatment in any case.

Hematologic or urinary alterations were not observed, in accordance with studies emphasizing the low incidence

of such alterations when low doses of this antihypertensive are used.

In the fourteen mild to moderate hypertensive patients of this study, captopril was effective in obtaining blood pressure control in all of them, and the drug tolerance was good.

#### REFERÊNCIAS

1. Havelka, J.; Boerlin, H. J.; Studer A.; Greminger P.; Tenschert, W.; Luescher, T.; Siegenthaler, W.; Vetter, W.; Walger, P.; Vatter, H. - Long-term experience with captopril in severe hypertension Br. J. Clin. Pharmacol. 14: 71S, 1982.
2. Santucci, A.; Aguglia, F.; Demattia, G.; Ficara, C.; Balsano - Long-term captopril treatment in moderate to severe hypertension. Br. J. Clin. Pharmacol. 14: 77S, 1982.
3. Mimran, A.; Bernard, J. - Maintenance of the antihypertensive efficacy of captopril despite consistent reduction in daily dosage. Br. J. Clin. Pharmacol. 14: 81S, 1982.
4. Schlesinger, P. - Panorama atual da hipertensão arterial no Brasil e recentes avanços no seu tratamento. Simpósio sobre Hipertensão Arterial, Itapema, Santa Catarina, 1981.
5. Biollaz, J.; Brunner, D. B.; Gavras, H.; Brunner, H. R. - An overview of clinical experience with captopril. Recent Advances in Hypertension Therapy Captopril. Excerpta Médica Hamburgo 1980.
6. Fernandez-Cruz Jr. A.; Luque Otero, M.; Fernandez Pinilla C.; Matell Claros, N. - Captopril in the treatment of mild essential hypertension. Br. J. Clin. Pharmacol. 14: 117S, 1982.
7. Cohen, R.; Francis, B. - Critérios pré-terapêuticos de eficácia de três monoterapias anti-hipertensivas. N. Pres. Medica (Ed. brasileira), 2: 17, 1983.
8. Mion, D. Jr.; Silva H. B.; Marcondes, M.; Almeida, T. R.; Adachi, T.; Benchinol, A. B.; Bezerra, A., F.; 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.
9. 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.
10. Weinberger, M. H. - Comparison of captopril and hydrochlorothiazide alone and in combination in mild to moderate essential hypertension. Br. J. Clin. Pharmacol. 14: 127S, 1982.
11. Assad J. E. - Crise hipertensiva. JBM 44: 103, 1983.
12. Wajngarten, M. - Hipertensão arterial diagnóstico e tratamento. Ver. Bras. Med. 38: 4 1981.
13. Materson, B. J.; Freis E. D.; Neal, W. W. et al. - Captopril: evaluation of low-doses, twice-daily doses and the addition of diuretic for the treatment of mild to moderate hypertension: Clinical Science 63: 443S, 1982.
14. Kohlmann Jr., O.; Alves F., G.; Figueiredo J. F.; Marson O.; Almeida, F. A.; Ribeiro, A. B. - Tratamento da hipertensão arterial com captopril. Rev. Ass. Med. Brasil. 26: 223, 1980.
15. Ribeiro A. B.; Alves F., G.; Almeida, F. A.; Xchlmann Jr. O.; Stella, S. R.; Ramos, O. L. - Captopril no tratamento clínico da hipertensão renovascular. Rev. Ass. Med. Brasil. 26: 153, 1980.
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: 133, 1982.