

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

FLORAMIL CASTILHO, ANTONIO FARIA NETO, FELIPE BENICIO GOMES SANTOS NETO,
JOSÉ EBERIENOS ASSAD, RONALDO MARTIN LEVIAGARD

Foram estudados, durante um período de dez semanas, 18 pacientes, 8 do sexo masculino e 10 do feminino, 12 brancos, 4 mulatos e 2 negros, com hipertensão arterial leve ou moderada, não complicada. A média da pressão arterial, no início do tratamento, era de $158 \pm 20,8/103 \pm 8,1$ mm Hg. Após um período de duas semanas com placebo, iniciou-se o uso de captopril (25 mg duas vezes ao dia, uma hora antes das refeições), e, a seguir captopril e diurético nos pacientes que não responderam ao esquema anterior.

Dez pacientes (56%) utilizaram captopril como droga única, 2 pacientes (11%) utilizaram captopril na mesma dose anterior, associado a 25 mg de hidroclorotiazida, 5 pacientes (38%) utilizaram a mesma dose de captopril, associado a 50 mg de hidroclorotiazida e 1 paciente (5%) utilizou 75mg de captopril (25mg, três vezes ao dia, uma hora antes das refeições), associado a 50 mg de hidroclorotiazida.

No final da décima semana, todos os 18 pacientes reduziram sua pressão arterial para valores normais ($133 \pm 13/81 \pm 13,5$ mm Hg). A frequência cardíaca não sofreu variação estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

Não foram observadas alterações na contagem total e diferencial dos leucócitos, na taxa de hemoglobina, no hematócrito, na glicose e creatinina séricas, assim como não se observou proteinúria. As drogas foram bem toleradas, sem efeitos colaterais.

A prescrição de baixas doses de captopril pode ser uma alternativa útil no tratamento de pacientes com hipertensão arterial leve ou moderada.

O captopril é um potente inibidor da enzima que converte angiotensina I em angiotensina II e tem sido usado com sucesso na redução da pressão arterial tanto em pacientes com hipertensão essencial quanto com hipertensão renal¹⁶. Sua ação hipotensora decorre da inibição da síntese de angiotensina II, altamente vasoconstrictora, o que acarreta redução da resistência vascular periférica total. A frequência cardíaca e o débito cardíaco não são significativamente alterados⁷.

Embora estas características tornem o captopril uma droga bastante atraente para o tratamento da hipertensão arterial, alguns efeitos colaterais têm sido descritos, como proteinúria⁸⁻⁹, neutropenia^{10,11} e "rash" cutâneo¹². Em virtude disso, a droga tem sido reservada para o tratamento da hipertensão arterial refratária a outros medicamentos.

O objetivo deste estudo é investigar a eficácia e a

segurança de doses diárias baixas de captopril no tratamento da hipertensão leve ou moderada, como monoterapia ou associado a diurético.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 18 pacientes, 8 do sexo masculino e 10 do feminino, com idades que variaram entre 28 e 64 anos, 12 brancos, 4 mestiços e 2 negros, cuja pressão arterial diastólica na posição supina pertencesse ao intervalo 96 - 119 mm Hg, portanto, com hipertensão leve ou moderada.

Não foram incluídos no estudo pacientes com alergia grave, dermatoses recidivantes, antecedentes de hipersensibilidade a drogas, afecções gastrintestinal que pudesse dificultar a absorção da medicação oral, distúrbios renais (proteinúria maior que 1g/24 horas), pacientes com neutropenia (menor que 1.500

neutrófitos/mm), pacientes com lupus, esclerodermia ou outras enfermidades do colágeno, pacientes com feocromocitoma, outras afecções endócrinas ou hipertensão induzida por drogas, mulheres grávidas, mulheres em período de lactação.

No início do estudo, após 6 semanas e no final do mesmo, foram realizados os seguintes exames de laboratório: hemoglobina, hematócrito, contagem total e diferencial dos leucócitos, proteinúria, creatinina e glicose séricas.

No início da pesquisa, além do exame físico, foi realizado, em todos os pacientes, eletrocardiograma de rotina.

Em todas as visitas subseqüentes, foram examinados os possíveis efeitos colaterais da droga, como manifestações cutâneas, perda do paladar, náuseas, vômitos, e analisados, nos prazos estabelecidos pelo protocolo, o hemograma e o exame de urina, a fim de detectarmos neutropenia ou proteinúria.

A comparação de médias foi feita utilizando-se a distribuição t de Student.

Todos os pacientes foram submetidos a um período de 2 semanas com placebo (1 comprimido, 2 vezes ao dia, uma hora antes das refeições). Após esse período, receberam captopril * como droga única (25 mg, duas vezes ao dia, uma hora antes das refeições) durante duas semanas. Se nesse período se observasse uma queda na pressão arterial diastólica na posição supina para valores menores que 95 mm Hg ou redução de pelo menos 10 mm Hg da pressão arterial diastólica, a mesma dose era mantida por mais 2 semanas.

Os pacientes que não apresentaram essa resposta receberam a mesma dose do captopril, acrescida

de 25 mg de hidroclorotiazida, uma vez ao dia, durante mais duas semanas. Os pacientes que apresentaram pressão arterial diastólica em posição supina menor que 95 mm Hg no final desse período permaneceram com a mesma dose de captopril e a hidroclorotiazida foi aumentada para 25 mg, duas vezes ao dia, por um prazo de 2 semanas.

Se a pressão arterial estivesse sob controle após 2 semanas, as doses eram mantidas. Caso contrário, a dose de captopril era aumentada para 25 mg, 3 vezes ao dia, 1 hora antes das refeições, mantendo-se a dose de diurético que estavam recebendo, por mais 2 semanas.

Ao finalizar o último período, todos os pacientes que tiveram sua pressão arterial diastólica em posição supina menor que 95 mm Hg, em qualquer etapa foram considerados casos de resultado satisfatório com o tratamento com captopril em baixas doses.

RESULTADOS

Os 18 pacientes que foram incluídos no estudo apresentavam média de pressão arterial igual a $158 \pm 20,8/103 \pm 8,1$ mm Hg e média de frequência cardíaca de $78 \pm 8,2$ bpm. Ao final da 2.^a semana, a pressão arterial era $160 \pm 13,4/103 \pm 8,8$ mm Hg e a frequência cardíaca $76 \pm 15,5$ bpm, o que demonstra ausência de resposta ao placebo. Comparando-se os resultados entre o final da 2.^a e da 10.^o semana, observamos uma redução da pressão arterial para $103 \pm 13/81 \pm 13,5$ mm Hg ($p < 0,001$), sem que a frequência cardíaca apresentasse variação significativa ($p > 0,05$). Isso demonstra que o esquema proposto apresentou resultado satisfatório (quadro I).

* Capoten - Squibb S/A.

Quadro I – Pressão arterial e frequência cardíaca conforme o tempo de observação

Casos	Semana 0		Semana 2		Semana 4		Semana 6		Semana 8		Semana 10	
	FC	PA	FC	PA	FC	PA	FC	PA	FC	PA	FC	PA
1	84	160/105	80	150/105	72	140/90	76	140/90	76	140/85	76	140/85
2	72	170/110	72	160/110	76	160/100	76	140/85	80	140/80	72	140/85
3	76	160/105	80	160/105	72	130/85	72	120/85	76	135/85	80	135/85
4	68	150/100	64	150/100	68	150/95	76	130/90	76	130/82	72	130/80
5	72	150/100	76	180/120	72	150/100	76	150/100	80	130/90	72	130/90
6	88	140/100	76	160/100	92	130/85	92	140/95	88	130/85	88	135/85
7	64	180/110	68	165/105	68	165/105	68	150/105	68	110/80	68	130/85
8	72	150/100	88	160/100	84	150/98	84	130/80	84	130/80	80	130/85
9	68	165/110	64	140/100	68	115/80	64	110/75	68	120/80	72	110/70
10	72	140/98	88	150/100	88	135/85	80	130/80	76	120/80	72	120/80
11	76	160/100	68	170/110	68	150/105	72	125/90	72	135/90	72	130/80
12	92	170/100	84	175/100	84	140/80	76	150/80	76	150/80	76	140/80
13	84	140/100	100	170/100	82	130/80	80	130/80	96	140/90	96	140/90
14	88	180/100	80	160/100	72	170/100	76	130/80	76	130/8	72	130/70
15	80	140/100	72	145/100	76	140/80	68	120/80	68	120/80	68	120/80
16	80	140/100	68	130/100	72	130/82	68	140/90	72	120/80	68	120/80
17	92	190/110	92	180/100	104	170/95	92	180/100	104	180/95	100	170/85
18	76	170/100	64	170/98	72	155/90	76	150/80	72	145/80	72	145/80
Média	78,0	158/103	76,0	160/103	77,0	145/90	76,0	136/86	78,0	133/83	76,0	133/81
Desv. Padrão	8,2	20,8/8,1	15,5	134/8,8	14,9	15,0/15,0	9,4	22,2/15,3	11,0	19,7/9,8	12,2	13,0/13,5

Dez pacientes tiveram a pressão arterial normalizada com a dose de 50 mg por dia de captopril como droga única (56%). Nos 8 pacientes restantes (44%) foram acrescentados à dose inicial de captopril 25 mg de hidroclorotiazida, havendo normalização da pressão arterial em 2 pacientes (11%). Os 6 pacientes que não tiveram a pressão arterial normalizada, prosseguiram o tratamento com a mesma dose de captopril, aumentando-se a dose de hidroclorotiazida para 50 mg por dia, em duas tomadas de 25 mg. Houve normalização da pressão arterial em 5 pacientes (28%). Apenas 1 paciente (5%) necessitou de 3 comprimidos por dia de captopril (75 mg/ dia) associado a 50mg de hidroclorotiazida para normalização de sua pressão arterial.

Os efeitos colaterais habitualmente citados, não foram observados. Não houve alterações no hemograma e nas dosagens de creatinina e glicose sérica. Não houve ocorrência de proteinúria antes, durante e após o estudo.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

O inibidor da enzima conversora, impedindo a transformação de angiotensina I em angiotensina II, substância de grande potência vasoconstrictora, constitui uma opção terapêutica valiosa na hipertensão arterial. Nosso trabalho revelou que, como única droga, ele provocou redução da pressão arterial, o que se intensifica quando associamos diurético tiazídico ou aumentamos a dose para 75 mg ao dia.

Resultados similares foram obtidos^{13,14} em estudo multicêntrico, embora o tempo de emprego dessa droga tenha sido bem menor em nosso ensaio.

Estudos anteriores, usando doses mais elevadas de captopril para o tratamento da hipertensão severa, refratária e complicada, têm relatado a ocorrência de efeitos colaterais como "rash" cutâneo, perda do paladar e proteinúria^{3,4,6,12,15,16}.

A ausência de efeitos colaterais no presente ensaio, no qual usamos doses menores de captopril do que as usadas no tratamento da hipertensão arterial severa, confirma a hipótese de estudos prévios que considera os efeitos colaterais dependentes da dose.

Em conclusão, a prescrição de baixas doses de captopril pode ser uma alternativa terapêutica muito útil em pacientes com hipertensão arterial leve ou moderada.

SUMMARY

Eighteen patients, 8 males and 10 females racially 12 caucasian, 4 mulattoes, 2 blacks, with noncomplicated mild to moderate hypertension, were studied during a 10 week period. At the beginning of the treatment the mean values of arterial pressure were $158 \pm 1: 20,8/103 \pm 8,1$ mmHg. After a 2-week placebo period, the proposed schedule began, initially with captopril

(25 mg twice a day, one hour before the meals) and then captopril plus diuretics in patients who did not respond to the previous schedule. At the end of 10th week, the arterial pressure of all 18 patients was reduced to normal values ($133 \pm 13/81 \pm 13,5$ mmHg).

The following schedule has been used: 10 patients (56%) used captopril as a single drug in the dose of 25 mg twice a day, one hour before the meals; two patients (11%) used captopril in the same previous dose, associated with 25 mg of hydrochlorothiazide; five patients (28%) used the same dose of captopril, combined with 50 mg of hydrochlorothiazide; one patient (5%) used 75 mg of captopril (25 mg t.i.d., one hour before meals) associated with 50 mg of hydrochlorothiazide.

The heart rate did not show any statistically significant alteration ($p > 0,05$).

Alterations in the total and differential count of leukocytes, hemoglobin, hematocrit, glucose and serum creatinine values were not observed, nor was proteinuria in the study group.

The drugs were well tolerated, without observation of side effects. The prescription of low doses of captopril may be a useful alternative in the treatment of patients with mild to moderate hypertension.

REFERÊNCIAS

1. Atkinson, A. B.; Robertson, J. I. S. - Captopril in the treatment of clinical hypertension and cardiac failure. *Lancet*, 2: 836, 1979.
2. Atlas, S. A.; Case, D. B.; Sealey, J. E.; Laragh, J. H.; McKinstry, D. N. - Interruption of the renin-angiotensin system in hypertension patients by captopril induces sustained reduction in aldosterone secretion, potassium and natriuresis. *Hypertension*, 1: 274, 1979.
3. Bravo, E. L.; Tarazim, R. C. - Converting-enzyme inhibition with an orally active compound in hypertensive man. *Hypertension*, 1: 39, 1979.
4. Gavras, H.; Brunner, H. R.; Turini, G. A.; Kershaw, G. R.; Tiffit, C. P.; Cuttelod, S.; Gavras, I.; Vukovich, R. A.; McKinstry, D. N. - Antihypertensive effect of the oral angiotensin converting enzyme inhibitor SQ 14,255 in man. *N. Engl. J. Med.* 298: 991, 1978.
5. Overlack, A.; Stumpe, K. O.; Heck, I.; Kruck, F. - Neues Prinzip in der Langzeitbehandlung der essentiellen Hypertension. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 15: 505, 1980.
6. Raine, A. E. G.; Ledinghan, J. G. C. - Clinical experience with captopril in the treatment of severe drug-resistant hypertension. *Am. J. Cardiol.* 49: 1475, 1982.
7. Cody, R. J., Jr.; Tarazi, R. C.; Bravo, E. L.; Fouad, F. M. - Hemodynamics of orally active converting-enzyme inhibitor (SQ 14, 225) in hypertensive patients. *Clin. Sci. Mol. Med.* 55: 453, 1978.
8. Hoorntje, S. J.; Weening, J. J.; Kallenberg, C. G. M.; Prins, E. J. C.; Donker, A. J. M. - Serum sickness-like syndrome with membranous glomerulopathy in a patient on captopril. *Lancet*, 2: 1297, 1979.
9. Prins, E. J. L.; Hoorntje, S. J.; Weening, J. J.; Donker, A. J. M. - Nephrotic syndrome in a patient on captopril. *Lancet*, 2: 306, 1979.
10. Amann, F. W.; Buhler, F. R.; Conen, D.; Brunner, F.; Ritz, R.; Speck, B. - Captopril - associated agranulocytosis. *Lancet*. 1: 150, 1980.
11. Staessen, J.; Fagard, R.; Lijnen, P.; Amery, A. - Captopril and agranulocytosis. *Lancet*, 1: 926, 1980.

12. Weinberger, M. H. - Role of sympathetic nervous system activity in the blood pressure response to long-term captopril therapy in severely hypertensive patients. *Am. J. Cardiol.* 49: 1542, 1982.
13. Stumpe, K. O.; Overlvack, A.; Kolloch, R.; Schreyer, S. - Long-term efficacy of angiotensin-converting-enzyme inhibition with captopril in mild-to-moderate essential hypertension. *Br. J. Clin. Pharmac.* 14: 1215, 1982.
14. Weiberg, M. H. - Comparison of captopril and hydrochlorothiazide alone and in combination in mild-to-moderate essential hypertension. *Br. J. Clin. Pharmac.* 14: 1276, 1982.
15. Case, D. B.; Atlas, S. A.; Laragh, J. H.; Sealy, J. E.; Sullivan, P. A.; McKinstry, D. N. - Clinical experience with blockade of the renin-angiotensin aldosterone system by an oral converting-enzyme inhibitor (SQ 14,225. captopril) in hypertensive patients. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 21: 195, 1978.
16. Havelka, J.; Vetter, H.; Studer, A.; Greminger, P.; Luscher, T.; Wollnik, S.; Siegenthaler, W.; Vetter, W. - Acute and chronic effects of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor captopril in severe hypertension. *Am. J. Cardiol.* 49: 1467, 1982.