

EFICÁCIA DO CAPTOPRIL NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL LEVE E MODERADA DE PACIENTES COM IDADE SUPERIOR A 60 ANOS

LUIZ OLYMPIO T. NASCIMENTO, JOSÉ ANTONIO F. RAMIRES, DANTE GIORGY, ANTONIO P. MANSUR, JOSÉ CARLOS NICOLAU, MAURÍCIO WAUNGARTEN, HUMBERTO PIERRI, MARIA CECILIA SOLIMENE

A resposta ao emprego de inibidor da enzima conversora (captopril), em uso isolado ou associado à hidroclorotiazida, foi avaliada durante três meses em 128 pacientes com idade superior a 60 anos e portadores de hipertensão arterial (HA) leve (79,7% dos casos) e moderada (20,3%), sendo 64,8% dos pacientes brancos, 33,6% não brancos (mulatos e pretos) e 1,6% orientais. Setenta (55%) pacientes eram do sexo feminino.

Todos os pacientes receberam inicialmente 25 mg de captopril, isoladamente em dose única ou fracionada (12,5 mg duas vezes), e após um mês, aqueles que mantivessem a hipertensão arterial associou-se 25 mg de hidroclorotiazida.

Cento e nove (85%) pacientes tiveram sua pressão arterial normalizada, sendo 78 em uso isolado de captopril e 31 de modo associado à hidroclorotiazida.

Houve redução significativa da pressão arterial, sistólica e diastólica (PAD), em todo o período do estudo, mas com redução mais acentuada no primeiro

mês. Deste modo a PAD reduziu-se de $101,9 \pm 8,8$ para $93,0 \pm 8,7$ no controle do primeiro mês, para $89,6 \pm 8,2$ no segundo e $86,4 \pm 8,2$ no terceiro, todos significantes ($p < 0,001$). Quando analisadas as variações da PAD nos pacientes que receberam captopril isolado ou associado, observou-se diferenças semelhantes às anteriores. Houve pequena, mas significante, queda de peso e da frequência cardíaca nos pacientes em uso isolado com captopril.

Em 79% dos pacientes observou-se redução dos efeitos colaterais, em relação aos apresentados com o tratamento prévio, com relato de nítida melhora, enquanto 21% demonstraram-se sem alteração: Nenhum deles relatou piora da qualidade de vida.

Assim, pode-se concluir que o emprego do Captopril em pacientes idosos com HA demonstrou eficácia no controle da pressão arterial sem deteriorar a qualidade de vida.

Arq. Bras. Cardiol. 53/5: 295-299—Novembro 1989

Admite-se que 6,6% da população brasileira tenha idade superior a 60 anos; estimando-se 8% de crescimento no final da próxima década. Estima-se que cerca de 63% destes são portadores de hipertensão arterial (HA), totalizando cerca de 6 milhões de indivíduos e, no final da próxima década, 9 milhões¹.

Por outro lado, o Brasil, como os demais países intensamente urbanizados, apresenta, há mais de cinco anos, as doenças cardiocirculatórias² como maior causa de mortalidade.

Desta forma, devido a sua alta prevalência, a HA é admitida como fator de risco dominante na doença cardiovascular dos pacientes idosos³⁻⁵. A sua contribuição no desenvolvimento da doença cardiovascular vem sendo sistematicamente avaliada desde os estu-

dos de Framingham. Assim, quando os indivíduos são classificados de acordo com a intensidade da HA, o risco total para os eventos cardiovasculares, fatais ou não, foi duas a três vezes superior ao dos indivíduos com pressão arterial normal. Em relação aos pacientes idosos o risco também foi de duas a três vezes maior, com predominância nos homens em relação às mulheres⁶.

O melhor agente anti-hipertensivo para o tratamento da HA do idoso ainda é objeto de controvérsia. Dentre os de maior uso, os diuréticos estão entre os que mais freqüentemente estão associados a efeitos colaterais na velhice. Certos efeitos colaterais tais como hipocalemia, hiponatremia, confusão mental e sedação são mais freqüentes nos idosos⁷.

Na HA do idoso a utilização dos beta-bloqueadores provoca mais comumente o decréscimo do débito cardíaco, alteração do padrão lipídico e redução da função renal⁸, e menos freqüentemente insônia, perda da capacidade cognitiva e anorexia⁹, dificultando sua indicação como anti-hipertensivo de escolha.

Alguns autores¹⁰⁻¹⁵, sugerem que o uso de bloqueadores de cálcio deve ser cuidadoso nestes pacientes, pois poderia existir atividade reflexa simpática compensatória à vasodilatação.

Recentemente, com a introdução dos inibidores da enzima conversora (ECA), tem sido observado menor número de efeitos colaterais e maior tolerabilidade^{11,12}, incluindo-se os resultados obtidos nos pacientes geriátricos^{13,14}.

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do captopril, isolado ou associado a diurético, em pacientes com hipertensão arterial leve a moderada e idade superior a 60 anos.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados 128 pacientes portadores de HA, sendo que 102 (79,7%) na forma leve, pressão arterial diastólica (90 < PAD ≤ 105 mmHg) e 26 (20,3%) na moderada (105 < PAD ≤ 115 mmHg).

As idades variaram de 60 a 97 anos (média de 66,5 ± 5,8), assim distribuídas: 60 a 69 anos, 97 casos (76%); 70 a 79 anos, 26 casos (20%) e igual ou acima de 80 anos: 5 casos (4%).

A distribuição por sexo foi 58 (45%) do masculino e 70 (55%) do feminino. Havia 83 (64,8%) pacientes brancos, 43 (33,6%) mulatos ou pretos e 2 (1,6%) amarelos.

Somente 44 pacientes (34%) não recebiam nenhuma terapêutica prévia, os restantes 84 (66%) diuréticos, beta-bloqueadores ou alfa-metildopa, sendo que 10 (14,7%) eram tratados com pelo menos duas medicações anti-hipertensivas.

Os critérios de exclusão foram hipersensibilidade a captopril ou hidroclorotiazida, comprometimento renal com creatinina plasmática ³ 2,0 mg/dl, doenças que causassem má absorção da droga, insuficiência cardíaca ou qualquer afecção severa que pudesse intervir com o perfil do estudo.

A pressão arterial foi medida com esfigmomanômetro aneróide, em mmHg, com o paciente deitado durante cinco minutos. No mesmo momento era determinada a freqüência cardíaca, em batimentos por minuto, contando-se o pulso durante um minuto.

A eficácia das drogas utilizadas foi avaliada por medidas da pressão arterial, freqüência cardíaca e peso (kg) em medidas mensais durante três meses. No primeiro mês os pacientes receberam somente captopril 25 mg/dia em uma ou duas tomadas. Após este período os pacientes que apresentaram PAD < 90 mmHg ou redução > 10% foram admitidos como controlados e mantidos na mesma terapêutica; para os que não apresentaram tal resposta a terapêutica foi

complementada por 25 mg de hidroclorotiazida, uma vez ao dia. Tanto os pacientes em tratamento isolado com captopril como aqueles em uso associado de diurético, foram avaliados a cada 30 dias por mais de 60 dias.

A análise estatística foi feita através do teste t Student com nível de significância ≤ 0,05.

Através de questionários suplementares foi estudada a incidência dos efeitos colaterais ligados à terapêutica anti-hipertensiva utilizada antes do estudo, assim como dos sinais e sintomas relacionados com o quadro anti-hipertensivo prévio em relação à incidência observada ao final do estudo.

RESULTADOS

Da população de 128 pacientes tratados durante três meses, 109 tiveram sua pressão arterial normalizada. Destes, 78 (71,5%) receberam captopril em uso isolado e 31 (28,5%) necessitaram da adição de hidroclorotiazida. Dois pacientes mostraram redução da PAD maior que 10% em relação ao valor inicial e os restantes 17 pacientes foram considerados sem resposta à terapêutica preconizada (tabela I).

TABELA I - Resposta da Pressão Arterial Diastólica (PAD)

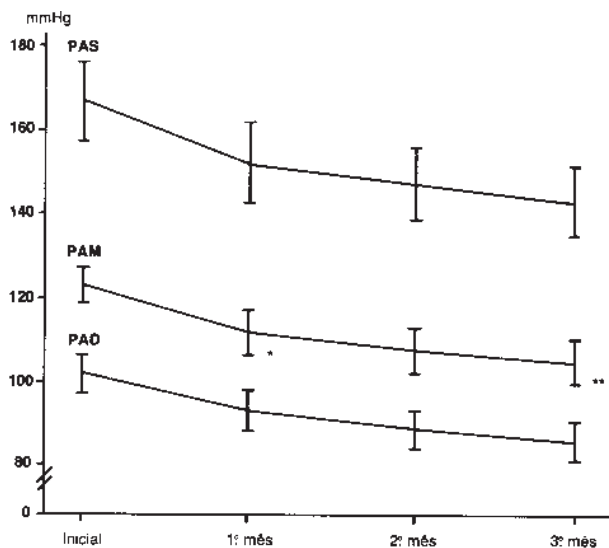
	Redução para abaixo R de 90 mmHg	Redução a > 10%	Ausência
Captopril Isolado	78	01	09
Captopril + HCTZ	31	01	08
TOTAL	109	02	17

HCTZ-hidroclorotiazida

TABELA II - Incidência dos Sinais e Sintomas Antes e Após a Terapêutica (n = 128)

Sinais e Sintomas	Prévio	Tratamento Captopril e/ou Captopril-HCTZ
Cefaléia	64,0%	2,1%
Zumbido	43,0%	0,6%
Insônia	35,0%	3,2%
Câimbras	51,6%	5,3%
Edema	28,0%	0,7%
Taquicardia	18,0%	3,2%
Impotência	12,0%	4,5%

A queda de pressão foi gradual durante os três meses de tratamento, sendo mais acentuada no primeiro mês (figura 1). A PAM reduziu significativamente (p < 0,001) entre o controle inicial e o último controle, após três meses de tratamento, à semelhança da pressão sistólica (p < 0,001) e da pressão diastólica (p < 0,001) (figura 1).



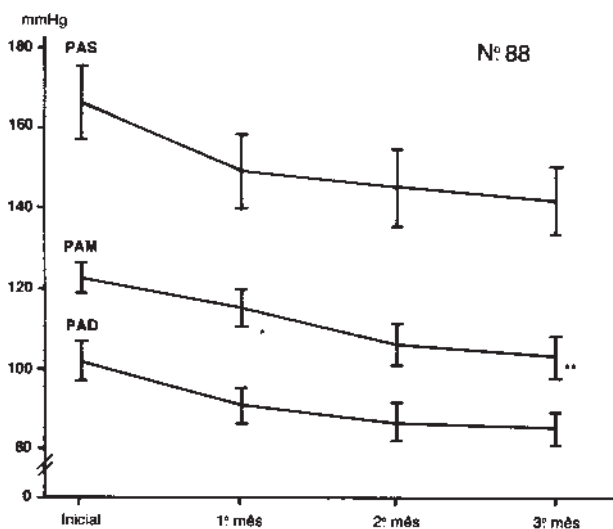
	INICIAL	1º CONTROLE	2º CONTROLE	3º CONTROLE
PAS	167,4 ± 19,63	151,8 ± 18,8	147,6 ± 17,9	142,8 ± 15,8
PAM	123,4 ± 8,2	112,4 ± 10,3	108,5 ± 10,9	104,9 ± 9,8
PAD	101,9 ± 8,8	93,0 ± 8,7	89,6 ± 8,2	86,4 ± 8,2

* t = 18,6 P<0,001

** t = 19,3 P<0,001

Fig. 1—Resposta da pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) dos 128 pacientes após uso de captopril isolado e associado a hidroclorotiazida.

OS 88 pacientes que foram tratados com captopril isoladamente apresentaram PAM inicial (122,9 ± 7,6 mmHg) estatisticamente não diferente da PAM inicial (124,6 ± 9,5 mmHg) dos 40 pacientes que receberam diurético associado ao captopril (figura 2). A resposta



	INICIAL	1º CONTROLE	2º CONTROLE	3º CONTROLE
PAS	166,4 ± 19,3	149,4 ± 18,4	145,5 ± 18,3	142,3 ± 17,7
PAM	122,8 ± 7,6	110,1 ± 9,8	106,3 ± 10,7	104,0 ± 10,5
PAD	102,0 ± 10,0	91,0 ± 8,2	87,1 ± 8,7	85,2 ± 8,0

* t = 14,1 P<0,001

**t = 17,2 P<0,001

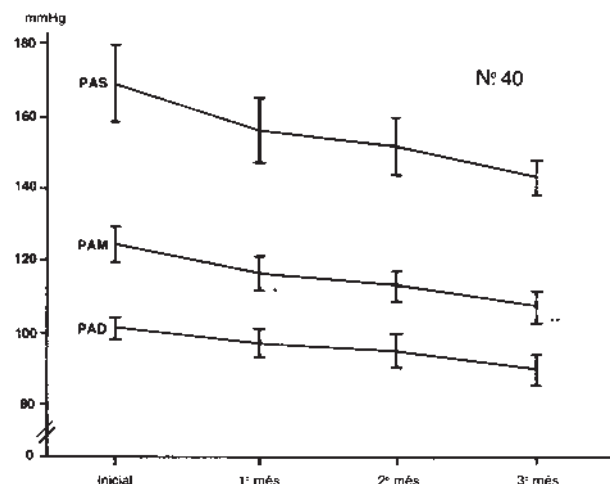
da pressão arterial após três meses de tratamento foi equivalente entre os dois grupos, com queda de 18,9 mmHg (p < 0,001) nos tratados isoladamente com captopril, e de 17,5 mmHg (p < 0,001) nos com associação de diurético.

A queda da PAM durante os três meses de tratamento em uso isolado de captopril foi mais acentuada no primeiro mês, 12,8 mmHg menor, em relação à PAM inicial (p < 0,001) e continuou ocorrendo nos meses subsequentes de forma menos intensa, completando, no terceiro mês, uma diferença de 13,9 mmHg (p < 0,001) em relação à PAM inicial.

Em todos os 128 pacientes estudados houve uma queda significativa (p < 0,001) da frequência cardíaca de 4,4 bpm no terceiro mês de tratamento em relação a frequência cardíaca inicial (figura 3). Nos 88 pacientes tratados isoladamente com captopril esta queda foi de 5 bpm em relação à frequência cardíaca inicial (p < 0,001), mas não foi significativa nos 40 pacientes tratados com captopril associado ao diurético.

O peso também apresentou queda pequena mas significativa, pois no terceiro mês de tratamento era 1,1% menor em relação ao peso inicial (p < 0,01).

Dos 128 pacientes estudados, 101(79%) relataram melhora da qualidade de vida e 27 (21%) mostraram-se sem alteração. Nenhum dos pacientes relatou piora. Trinta e seis (28%) pacientes não acusaram nenhum sintoma prévio e 92 (72%) apresentaram uma média de 3,3 sinais e sintomas relacionados ao quadro hipertensivo ou a efeito colateral da medicação prévia. Dentre os pacientes estudados, 82% relataram desaparecimento dos efeitos colaterais e 18% referiram sua manutenção (tab. II).

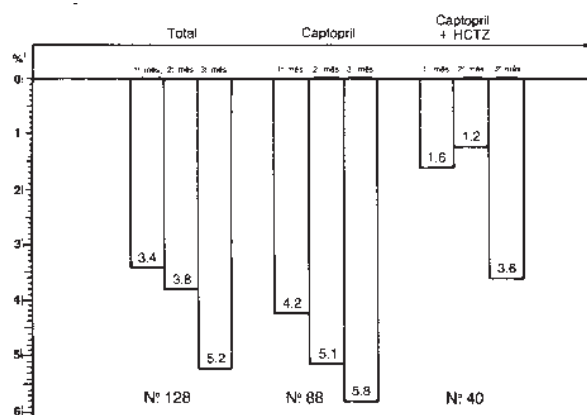


	INICIAL	10 CONTROLE	20 CONTROLE	30 CONTROLE
PAS	169,6 ± 20,5	156,9 ± 18,8	152,3 ± 16,3	143,8 ± 10,7
PAM	124,6 ± 9,5	117,3 ± 9,6	113,4 ± 9,7	107,1 ± 7,9
PAD	101,7 ± 5,4	97,5 ± 8,0	95,1 ± 8,8	89,0 ± 8,1

* t = 3,81 P<0,001

**t = 9,2 P<0,001

Fig. 2—Resposta da pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) dos pacientes submetidos a tratamento isolado com captopril (esquerda) e associado a hidroclorotiazida (direita).



	TOTAL	CAPTOPRIL	CAPTOPRIL + HCTZ
INICIAL			
1º CONTROLE	84,2 ± 11,9	84,8 ± 11,1	82,9 ± 13,4
2º CONTROLE	81,3 ± 9,4	81,2 ± 8,8	81,5 ± 10,6
3º CONTROLE	79,8 ± 8,3	79,8 ± 7,6	79,9 ± 9,7
SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA			
	1º CONTROLE	2º CONTROLE	
TOTAL	t = 4,2 p < 0,001	t = 5 p < 0,001	
CAPTOPRIL	t = 4,3 p < 0,001	t = 5,0 p < 0,001	
+ HCTZ	t = 1,2 ñ sig	t = 1,9 ñ sig	

Fig. 3—Variação perceptual da frequência cardíaca durante o tratamento. HCTZ - hidroclorotiazida.

DISCUSSÃO

Embora não haja dúvidas da validade do tratamento da hipertensão arterial no paciente idoso¹⁰⁻¹⁷, o envelhecimento do sistema cardiovascular, alterando a ação das drogas hipotensoras e aumentando os efeitos colaterais, torna difícil a escolha do antihipertensivo ideal⁷.

O uso de anti-hipertensivos mais tradicionais em nosso meio, como diuréticos, beta-bloqueadores e alfa-metildopa, parece estar cedendo sua indicação no tratamento do paciente idoso, tendo em vista os estudos que demonstraram diferença na mortalidade total entre os grupos submetidos a controle^{16,17}. Esses resultados talvez sejam justificados porque nenhuma das pesquisas conseguiu comprovar duração dos eventos coronarianos. Por outro lado, um dos trabalhos mostrou que os pacientes com hipertensão sistólica tiveram maior mortalidade cardiovascular que o grupo de controle¹⁸.

Os bloqueadores de cálcio e os inibidores da enzima conversora vêm sendo estudados como tratamento anti-hipertensivo de primeira escolha nos pacientes idosos com HA. Embora alguns autores tenham sugerido que os bloqueadores de cálcio poderiam ser considerados drogas de primeira escolha^{21,22}, devemos admitir que estas drogas pelo seu efeito inotrópico negativo podem ter sua indicação limitada.

Assim, este grupo de drogas além de produzir edema¹⁹, pode determinar efeitos deletérios sobre a função cardíaca de pacientes com mais idade. Estes efeitos incluem, além do aumento da frequência cardíaca em cerca de 20%, diminuição da fração de ejeção e

encurtamento do período diastólico, ao contrário dos inibidores da enzima conversora que mantêm ou mesmo reduzem a frequência cardíaca, melhoram a ejeção e aumentam o tempo da diástole²⁰. A melhora da função cardíaca na HA do idoso torna atraente a tentativa de controle da pressão com o uso isolado de inibidores da enzima conversora.

Neste estudo, a normalização da pressão arterial, após três meses de tratamento, ocorreu em 85% dos casos, resultado indicativo da eficácia do tratamento, pois a maioria dos pacientes (61%) foram tratados com captopril isolado, na dose de 25 mg por dia.

Com a dosagem empregada de captopril não se observou hipotensão postural, pois a queda de pressão foi gradual, com 10,3% de diminuição da PAM no primeiro mês e 15,4% no terceiro. A ausência de hipotensão ortostática confirma resultados prévios em pacientes idosos¹⁴⁻²³, provavelmente por melhora do fluxo cerebral^{24,25} ao contrário de resultados com outros anti-hipertensivos cuja ação é por vezes excessiva e de risco para este grupo de pacientes²⁶.

Na análise dos nossos resultados observou-se que a frequência cardíaca reduziu-se 3,4 bpm ($p < 0,001$) ao final do primeiro mês e 5,2 bpm ($p < 0,001$) ao término do terceiro. Este achado poderia estar relacionado à melhora do desempenho cardíaco, após o uso de captopril²⁰. A explicação desta melhora está fundamentada na diminuição da reserva cardíaca²⁰ de pacientes idosos e o captopril poderia reduzir a resistência periférica com ou sem aumento do débito cardíaco²⁷⁻²⁹. Desta forma, a melhora do desempenho cardíaco nos pacientes idosos deve ocorrer preferencialmente naqueles com menor débito e maior resistência periférica³⁰. Por outra, nos 40 pacientes que utilizaram a associação de diurético ao captopril, não se observou variação significativa da frequência cardíaca. Nesta condição poderia ocorrer hipovolemia secundária ao uso de hidroclorotiazida.

A análise de peso demonstrou significativa redução de 71,8; 14,7 para 71,0 ± 14,7 ($p < 0,01$), provavelmente secundária à melhora do desempenho cardíaco e renal, com conseqüente diminuição na retenção de sal e água.

Em relação aos efeitos colaterais e queixas notouse melhora em relação à fase pré-terapêutica com captopril (tab. II). Este achado corrobora o de outros autores^{32,39} que também observaram menor incidência de efeitos colaterais e melhor qualidade de vida, o que contrasta com relatos sobre maior incidência de efeitos colaterais nos pacientes idosos sob outros esquemas antihipertensivos que incluem beta-bloqueadores, bloqueadores de cálcio e alfa-metildopa²¹.

Finalmente, de acordo com esses achados consideramos que drogas inibidoras da ECA (captopril) sejam eficazes no controle da hipertensão arterial do paciente idoso, sendo necessária a realização de estudos comparativos que avaliem a evolução destes pacientes, em relação à morbidade e mortalidade, para que se possa estabelecer qual o esquema terapêutico de escolha, ou menos prejudicial para essa população.

SUMMARY

The response to the use of converting enzyme inhibitor (captopril) either alone or associated to hydrochlorothiazide was evaluated during three months in 128 patients over 60 years old, with mild (79.7%) and moderate (20.3%) hypertension. Seventy (55%) were female and 58 (45%) male, being 64.8% white, 33.6% non-white and 1.6% Asiatic.

All patients received initially either a single dose of 25 mg of captopril or twice 12.5 mg, and after 1 month those in which hypertension was maintained 25 mg of hydrochlorothiazide was associated.

During this period the analysis of the results showed a significant reduction of systolic and diastolic blood pressure (DP), however, there was a marked reduction during the first month. Thus, DP decreased from 101 ± 8.8 (control) to 93 ± 8.7 in the first month, to 89.6 ± 8.2 in the second and 86 ± 8.2 in the third, all significant at $p < 0.001$. Similar distinction with previous treatment were observed when ranges on DP were analysed in patients receiving isolated or associated captopril. There was a small but significant weight and heart rate fall in patients receiving only captopril.

Reduction of side effects was observed in 79% of the patients, as compared to previous treatment there being distinct improvement, while 21% showed no alterations and none showed complications.

Therefore, we may conclude that use of captopril in elderly hypertensive patients was efficacious in the control of arterial blood without influence on quality of life.

REFERÊNCIAS

1. Paiva GO—Programa Nacional de Prevenção e Controle de Doenças Cardiovasculares. DNCCD/SN PÉS/ - Ministério da Saúde Brasília -1989.
2. Divisão Nacional de Epidemiologia DNE - Ministério da Saúde Brasília 1989.
3. Dyer AR, Stamler J. Shekelle RB, Schoenberger JA, Farinero E—Hypertension in the elderly. *Med Clin North Am*, 61: 513, 1977.
4. Harris T. Cook EF, Kannel UB, Schatzkin A, Goldman L—Blood pressure experience and risk of cardiovascular disease in the elderly. *Hypertension*, 7: 118,1985.
5. Kannel WB—Prevalence incidence and hazards of hypertension in the elderly. *Am Heart J*. 112: 1362,1986.
6. Vokonas PS, Kannel WB, Cuppler LA—Epidemiology and risk of hypertension in the elderly: The Framingham study. *J Hypertens*, 6 (Suppl. 1): 53,1988.
7. Lamy PD—Geriatric drug therapy. *Am Fam Physician*, 34: 118, 1986.
8. Peet M—Beta Blockade in anxiety. *Postgrad Med J*. 60 (Suppl. 2): 16, 1984.
9. Griffin SJ, Friedman MJ—Depressive symptoms of propranolol users. *J Clin Psychiatry*, 47: 453, 1986.
10. Schwartz JB, Abernethy DR—Cardiac drugs: Adjusting their use in aging patients. *Pediatrics*, 21: 31, 1966.
11. Curb JD, Borhani NO, Blaszkowski TP, Zimbaldi N, Fotin S, Williams W—Long-term surveillance for adverse effects of antihypertensive drugs. *JAMA*, 253: 3263,1985.
12. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Low dose captopril for the treatment of mild to moderate hypertension. *Arch Intern Med*. 144: 1947, 1984.
13. Katz LA—Captopril for geriatric hypertension. *J Hypertens*, 4 (Suppl. 5): S426, 1986.
14. Tuck ML, Katz LA, Kirkendael WM, Koeppel PR, Ruoff GE. Saper DG—Low dose of captopril in mild to moderate geriatric rehypertension. *J Am Geriatr Soc*, 34: 693, 1986.
15. Cesarola G. Cottone S. Ignoto GD, Grasso L, Carone MB—Sympathetic activity in borderline and established hypertension in the elderly. *J Hypertens*, 6 (Suppl. 1): S55, 1988.
16. Anery A, Brixko P. Clement D, Deruyttere M et al—Mortality and morbidity results from the European Working Party on high blood pressure in the elderly trial. *Lancet*, 1: 1349, 1985.
17. Coope J. Warrander TS—Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J*. 293: 1145, 1986.
18. Coope J—Hypertension in the elderly. *J Hypertens*, 5 (Suppl. 3): S69, 1987.
19. Moser M—Diuretics and alternative drugs in geriatric hypertension. *Geriatrics*, 42: 39,1987.
20. Marmor A, Traub Y. Churi A, Troshar D, Sehneeweiss—Comparative effects of captopril and nifedipine on diastolic and systolic cardiac function in elderly hypertensive patients. *J Hypertens*, 6 (Suppl. 1) S101, 1988.
21. Landmark K, Dale J—Antihypertensive haemodynamic and metabolic effects of nifedipine slow release in elderly patients. *Acta Med Scand*, 218: 389,1985.
22. Stessman J. Leibel B. Yagil Y. Eliakim R. Ben-lshar D—Nifedipine in the treatment of hypertension in the elderly. *J Clin Pharmacol*, 25: 193,1985.
23. Corea L, Bentivoglio M, Verdecchia P et al—Converting enzyme inhibition vs diuretic therapy as first therapeutic approach to the elderly hypertensive patient. *Curr Ther Res*, 36: 347, 1984.
24. Barry DI—Cerebral blood in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 7 (Suppl. 2), S94, 1985.
25. Grifford RW—Effect of reducing elevated blood pressure on cerebral circulation. *Hypertension*, 5 (Suppl. III),17,1983.
26. Marigliano N. Santilli D, Fiorani et al—Hypertensive emergencies in old age effects of angiotensin-converting enzyme inhibition. *J Hypertens*, 6 (Suppl. 1), S91, 1988.
27. Fajard R. Lijnen P. Amery A—Hemodynamic response to acute and chronic angiotensin converting enzyme inhibition (captopril) in hypertensive patients. In: Horovitz ZP—Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. Baltimore, Munich, 1981. Urban & Schwarzenberg.
28. Bruyn JHB, Man AJ, Wenking OF, Derkx FHM, Schalekamp MADH—Haemodynamic profile of captopril treatment in various forms of hypertension. *Eur J Clin Pharmacol*, 20: 163, 1981.
29. Fujita T. Ando K, Hiroshi N. Sato Y. Yamashita N. Yamashita K—Hemodynamic and endocrine changes associated with captopril in diuretic resistant hypertension patients. *Am J Med*. 73: 341, 1982.
30. Devereux DB, Case RJ, Cody I, Sachs, Laragh JH—Captopril treatment of hypertension increase low but not normal cardiac index. *Clin Res*, 29: 356A, 1981.
31. Lamy PD—Potential adverse effects of antihypertensive drugs in the elderly. *J Hypertens*, 6 (Suppl. 1), Set, 1988.
32. Nicholls M Gary—Side effects and metabolic effects of converting enzyme inhibitors. *Clin Exper Theory Practice A*, 9: 653, 1987.
33. Bühler FR, Hulthen UL, Kiowski W. Bolli P—Greater antihypertensive efficacy of the calcium channel inhibitor verapamil and older and low renin patients. *Clin Sci*, 63: 439S, 1982.
34. Bühler FR, Boeli P. Erne P. Kiowski W. Muller FB, Hulthen UL, Ji BH—Position of calcium antagonists in antihypertensive therapy. *J Cardiovasc Pharmacol*, 7 (Suppl. 4), S21, 1985.
35. Muller FB, Bolli P. Erne P. Block LH, Kiowski W. Bühler FR — Antihypertensive therapy with the long acting calcium antagonist nitrendipine. *J Cardiovasc Pharmacol*, 6 (Suppl. 7): S1073, 1984.
36. Marson O—Diagnóstico e tratamento da hipertensão arterial — Comentários sobre o Relatório do “Joint National Committee INC” de 1988. *Rev Bras Med*. 46: 55,1989.
37. Russel Patterson R—Side effects calcium channel blockers. *Hypertension*, 11 (Suppl. II), 42, 1988.
38. Julius Stevo—The therapeutic dilemma of hypertension in the elderly. *Drugs*, 36 (Suppl. 1), 7, 1988.
39. Rosenthal T. Grossman E, Chacnac A, Garter U. Kish E, Leiba M—Improvement in quality of life following placebo and captopril as substitute antihypertensive therapy. *Curr Ther Res*, 41: 614, 1987.