

## CAPTOPRIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL LEVE E MODERADA RESISTENTE À DIURETICOTERAPIA. ESTUDO MULTICÊNTRICO

ROBERTO J. S. FRANCO, PAULO R. CURTI, OSWALDO KOHLMANN Jr., JOÃO B. LEITE, NELSON SPRITZER, ADALBERTO M. LORGA, ABRAHÃO SALOMÃO F<sup>o</sup>, SEBASTIAO R. FERREIRA F<sup>o</sup>, MOYSÉS CHUSTER, DÉCIO M. MION Jr., PEDRO A. DIANI, JOÃO D. S. SIMÕES, RONALDO BÉRGAMO, ARTUR B. RIBEIRO  
Botucatu, SP

**Objetivo** - Avaliar o efeito anti-hipertensivo do captopril para o tratamento de hipertensão arterial leve e moderada resistente a diuréticoterapia.

**Métodos** - Hipertensos leves e moderados, sem, ou que tiveram a medicação anti-hipertensiva suspensa por sete dias, foram tratados com 50 mg de hidroclorotiazida por duas semanas. Os pacientes que obtiveram normalização pressórica (pressão arterial diastólica  $\leq$  90 mmHg) foram excluídos, e nos demais, a dose do diurético foi aumentada para 100 mg; por mais três semanas. Nos hipertensos em que este tratamento não teve sucesso para normalizar a pressão arterial ( $n = 120$ ), captopril, na dose de 25 a 50 mg/dia, em duas tomadas diárias, foi introduzido durante nove semanas. Após este período, a um subgrupo ( $n = 74$ ) de pacientes a dose necessária de captopril foi administrada com o diurético em uma única tomada, por mais três semanas adicionais. A avaliação clínica foi realizada previamente ao diurético, a cada duas semanas após sua introdução e a cada três, durante o captopril. Os exames laboratoriais foram analisados antes do diurético, antes da introdução do captopril e ao final de 12 semanas do tratamento combinado.

**Resultados** - A pressão arterial supina no período placebo que foi de  $168 \pm 2/109 \pm 1$  mmHg apresentou um decréscimo significativo com o tratamento diurético para  $151 \pm 1/101 \pm 1$  mmHg e uma queda adicional para  $137 \pm 1/190 \pm 1$  mmHg com a associação do captopril na dose média de  $44 \pm 1$  mg. Na 12<sup>a</sup> semana de tratamento quando o paciente estava medicado com dose

## CAPTOPRIL FOR THE TREATMENT OF MILD TO MODERATE HYPERTENSION DIURETIC RESISTANT MULTICENTER STUDY

**Purpose** - To evaluate the antihypertensive effect of captopril in mild and moderate hypertensive patients uncontrolled with diuretics.

**Methods** - Low dose of captopril (25 to 50 mg) bid were associated during 9 weeks in 120 patients previously treated with 100 mg of hydrochlorothiazide. A subgroup of patients (74) were followed additionally for 3 weeks with the same dose of the drugs administered as a single dose. The patients were clinically evaluated after two weeks placebo, and each three weeks of active drugs. Blood pressure normalization were considered when diastolic arterial pressure was  $\leq$  90 mmHg. Laboratory tests were measured before diuretic, before captopril and at the end of combined twelve weeks treatment.

**Results** - After 15 days washout, the baseline supine arterial pressure,  $168 \pm 2/109 \pm 1$  mmHg decrease significantly-with diuretic to  $151 \pm 1/101 \pm 1$  mmHg and the drop was further increased with captopril b.i.d., with a mean dose of  $44 \pm 1$  mg, to  $137 \pm 1/90 \pm 1$  mmHg. Blood pressure normalization was obtained in 58% patients with captopril b.i.d. and in 63% as single dose. Blood pressure normalization was achieved in 63% of non-white patients and in 56% patients over 45 years old. Plasmatic potassium decreased significantly with diuretic and did not recovered when captopril was associated.

**Conclusion** - Our results indicate that the addition of low dose of captopril twice or once a day may result in a marked additional blood pressure reduction in cases of insufficient control by the diuretic alone.

**Key words** - captopril, diuretic resistant hypertension, converting enzyme inhibitor.

Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP  
Correspondência: Roberto Jorge da Silva Franco - Disciplina de Nefrologia - Depto. Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP - 18610 - Botucatu, SP  
Recebido para publicação em 12/8/91  
Aceito em 17/12/91

*única diária há 3 semanas a pressão arterial foi de  $137 \pm 2 / 90 \pm 1$  mmHg. Obteve-se normalização pressórica em 58% dos pacientes com o captopril em duas tomadas e em 63% com dose única. Obteve-se normalização pressórica em 63% dos pacientes não brancos e em 56% dos pacientes com idade superior a 45 anos. Houve alteração significativa dos níveis plasmáticos de potássio com o diurético que não reverteu com a associação de captopril.*

**Conclusão** - *O captopril em baixa dose administrado uma ou duas vezes ao dia causou queda pressórica adicional em pacientes portadores de hipertensão arterial leve e moderada resistente a diureticoterapia.*

Palavras-chave - *Captopril, hipertensão diurético resistente, inibidor da enzima conversora.*

### Arq Bras Cardiol 58/3: 237-242 Março 1992

---

Os diuréticos tiazídicos são drogas de primeira escolha para o tratamento da hipertensão arterial em proporção elevada de pacientes. Entretanto, a eficácia anti-hipertensiva é, em parte, limitada pelo efeito secundário, estimulador do sistema renina-angiotensina. Os diuréticos, que apresentam sua efetividade máxima em pacientes com atividade de renina plasmática baixa, podem até piorar a hipertensão<sup>1,2</sup> em pacientes com renina elevada. Nestes casos, já existe um estado de vasoconstrição e hipovolemia estabelecidos que responde à adição do diurético, com mais desidratação e elevação adicional da renina plasmática. O mecanismo renina volume pode ser comparado a uma gangorra. Alguns pacientes que fazem uso de diuréticos respondem com vigorosa hiper-reninemia, evidenciada pela ausência de resposta pressórica durante sua administração, porém com boa resposta a agentes bloqueadores do sistema renina angiotensina<sup>3</sup>. Do outro lado, estão pacientes no qual a retenção de sódio é o mecanismo de manutenção predominante do estado hipertensivo, onde os inibidores do sistema renina angiotensina (IECA) não são eficazes e o diurético é droga de escolha.

A participação do sistema renina-angiotensina-aldosterona na manutenção de níveis pressóricos elevados está, inegavelmente, comprovada em estudos que se utilizaram de agentes bloqueadores da angiotensina II. Entre eles, a saralasin<sup>3,4</sup>, antagonista competitivo da

angiotensina II, e os bloqueadores da formação deste decapeptídeo, por inibição da enzima conversora<sup>1,5</sup>, são os mais importantes. Em particular, a experiência com este último agente, que diferente da saralasin é desprovido de atividade pressórica intrínseca, teve paralelismo completo com o propranolol, indicando que o fator renina contribui na hipertensão de mais de 70% de todos pacientes portadores de hipertensão arterial essencial<sup>5,6</sup>. Portanto, a terapêutica combinada, diurético e IECA, como esquema para tratamento da hipertensão arterial parece ser ideal e já tem sido utilizada com sucesso<sup>7-12</sup>. Por apresentar vida média plasmática curta, o captopril é habitualmente administrado na posologia de várias vezes ao dia. Entretanto, a redução pressórica por tempo prolongado<sup>13</sup> com doses baixas ou mesmo únicas ao dia, de captopril, tem modificado esta tendência<sup>1,14,15</sup>.

O presente trabalho teve o objetivo de avaliar o efeito anti-hipertensivo do captopril em baixa dose, utilizado como droga de associação para o tratamento de portadores de hipertensão arterial essencial que, previamente, não foram controlados com diuréticos tiazídicos.

### MÉTODOS

Foram estudados inicialmente, pacientes portadores de hipertensão arterial leve e moderada, com idade compreendida entre 18 e 75 anos. Considerou-se hipertensão leve e moderada os níveis de pressão arterial diastólica (PAD) entre 91

a 104 mmHg e 105 a 119 mmHg, respectivamente. A PAD para a inclusão do paciente no estudo foi tomada na posição supina, na ausência de medicação anti-hipertensiva prévia há pelo menos uma semana. Foram excluídos pacientes portadores de alergia grave, dermatoses recidivantes ou antecedentes de hipersensibilidade à droga, insuficiência renal, lúpus eritematoso, neutropênia ( $< 1500$  neutrófilos/mm<sup>3</sup>), mulheres grávidas ou em período de lactação.

Os pacientes hipertensos, sem tratamento anti-hipertensivo prévio ou com supressão desta medicação por uma semana, receberam hidroclorotiazida (HCTZ) na dose de 25 mg duas vezes ao dia durante 15 dias. Caso a pressão arterial (PA) não normalizasse (PAD  $\leq 90$  mmHg) a dose de HCTZ era aumentada para 50 mg duas vezes ao dia durante três semanas, acrescentando-se na última semana, placebo de captopril. Foram selecionados para o estudo somente os 120 pacientes que não obtiveram normalização pressórica, na posição supina, durante as visitas de avaliação do tratamento com HCTZ passaram para a fase seguinte de captopril ativo. Este, associado ao diurético, foi administrado inicialmente na dose de 12,5 mg duas vezes ao dia durante as primeiras três semanas e mantido ou aumentado para 25 mg duas vezes ao dia, caso não se obtivesse normalização dos níveis pressóricos, durante seis semanas adicionais. Ao final das nove semanas os pacientes receberam toda medicação em apenas uma tomada diária, pela manhã, e foram acompanhados por mais três semanas. A avaliação clínica foi realizada previamente ao diurético, a cada duas semanas após a sua introdução, uma semana após a adição de placebo de captopril e diurético, e a cada três semanas durante o tratamento com captopril. Nas consultas ambulatoriais de controle, o exame físico era acompanhado de tomadas da frequência cardíaca e pressão arterial na posição supina, após um repouso de pelo menos cinco minutos, e ortostática, após o paciente permanecer cinco minutos em pé. A PA era medida no antebraço direito, três vezes consecutivas, anotando-se a média dos valores para efeito de avaliação.

O exame clínico durante as visitas foi acompanhado de exames subsidiários completos, realizados em 93 dos 120 pacientes estudados, antes e após o tratamento diurético e ao final de nove semanas do tratamento com a associação HCTZ e captopril. Foram realizados exames laboratoriais para avaliar-se o número

de leucócitos, % de neutrófilos, creatinina sérica, glicemia, ácido úrico, sódio e potássio plasmáticos, proteinúria qualitativa, e se positiva dosagem quantitativa de 24 horas. Os intervalos considerados padrões da normalidade para os exames laboratoriais foram: número de leucócitos 4000 – 10000 mm<sup>3</sup>; neutrófilos 58% – 70%; creatinina sérica até 1,5 mg/100 ml; glicemia 70 – 100 mg/dl; ácido úrico: homens 2,5 – 7,2 mg/dl e mulheres 1,5 – 6,0 mg/dl; sódio 135 – 145 mEq/l; potássio 3,5 a 5,5 mEq/l. Foram investigados a presença de efeitos colaterais durante cada fase do protocolo. Os procedimentos laboratoriais para a contagem de glóbulos foi feita pelo contador automático de Coulter. As dosagens séricas e plasmáticas foram feitas pelo Autoanalyzer. Os métodos estatísticos empregados foram teste “t” de Student para dados pareados e não pareados. Os resultados serão apresentados sob a forma de Média  $\pm$  erro padrão.

## RESULTADOS

O tratamento diurético selecionou 120 pacientes portadores de hipertensão arterial com média de idade de  $45 \pm 1,1$  anos sendo 49% do sexo masculino e 64% de raça branca. Quanto a idade, 54% dos pacientes apresentavam idade inferior a 45 anos ( $36 \pm 1$ ) e 46% acima deste limite ( $55 \pm 1$ ). Quanto ao grau de hipertensão arterial, 37% foram classificados como hipertensão leve e os restantes 63% como moderado.

A figura 1 mostra a evolução da PA durante o período de estudo. Na tabela 1, além da PA estão anotados a frequência cardíaca e os exames laboratoriais de acordo com o tratamento. Houve queda significativa da pressão arterial com o tratamento diurético independente da posição em que a mesma foi verificada (Supina: de  $168 \pm 1,7 / 109 \pm 0,6$  para  $151 \pm 1,3^* / 101 \pm 0,5^*$  mmHg; Ortostática: de  $167 \pm 1,7 / 109 \pm 0,6$  para  $148 \pm 1,3^* / 101 \pm 0,5^*$  mmHg, \*  $p < 0,05$ ). A adição do captopril ao tratamento diurético promoveu queda pressórica adicional significativa em relação ao tratamento prévio (Supina:  $137 \pm 1,2^* \# / 90 \pm 0,7^* \#$ ; Ortostática:  $135 \pm 1,2^* \# / 91 \pm 0,7^* \#$  mmHg, \*  $p < 0,05$  vs controle e #  $p < 0,05$  vs HCTZ). Não houve diferença entre as pressões arteriais com a mudança do decúbito. Ao final do tratamento obteve-se controle pressórico, PAD  $\leq 90$  mmHg, em 58% dos pacientes com PA tomada na posição supina e 57% na posição ortostática. Quando se comparou o resultado obtido na 9ª semana de

tratamento com a medicação em dose parcelada, contra aquele realizado com dose única, no período compreendido entre a 9ª e 12ª semanas, observou-se que não houve diferença das pressões arteriais entre estes momentos, nos 74 pacientes estudados (9ª semana: supina  $136 \pm 1,6 / 89 \pm 0,8$  mmHg; ortostática -  $133 \pm 1,7 / 90 \pm 0,9$  mmHg vs. 12ª semana: supina -  $137 \pm 1,8 / 90 \pm 0,9$  mmHg;  $135 \pm 2,0 / 92 \pm 1,0$  mmHg,  $p > 0,05$ ). Quando se considerou a percentagem de normalização pressórica o resultado obtido na 12ª semana com dose única (62%) foi ligeiramente superior aquele da 9ª semana (58%), com dose parcelada.

Dos 43 pacientes de raça não branca (negros e mestiços), representando 36% da amostra total, 63% apresentaram normalização dos níveis pressóricos ao final do tratamento. Este último critério, aplicado a pacientes com idade superior a 45 anos, mostrou normalização dos níveis pressóricos de 56%, em amostra de 55 pacientes com idade acima deste limite, que representou 46% da amostra total.

A dose média de captopril durante a 6ª e 9ª semanas de tratamento foi de  $43,6 \pm 1,3$  mg. Dos pacientes que tiveram os seus níveis pressóricos controlados, 24% tomavam 25 mg e 34% restantes, 50 mg. Conforme assinalado na tabela 1, a frequência cardíaca não apresentou nenhuma variação significativa durante o tratamento e postura do paciente.

Os níveis de potássio plasmático mostraram queda significativa com o tratamento diurético (Basal: de  $4,20 \pm 0,04$  para  $3,87 \pm 0,05^*$  mEq/l,  $* p < 0,05$ ), que se manteve embora apresentasse discreta elevação após a associação do captopril ( $3,91 \pm 0,04^*$  mEq/l,  $* p < 0,05$  vs basal). Os valores do potássio plasmático, iguais ou inferiores à normalidade ( $\leq 3,5$  mEq/l), foi de 10% com o tratamento diurético e 12% com a associação do bloqueador de enzima conversora. Com relação a glicemia, os valores da normalidade (110 mg%) foram observados em 5% dos pacientes durante o período placebo, 11% com diurético e 8% com captopril associado. Em dois pacientes, com nível de glicemia alterado no período placebo e agravado durante o uso do diurético, um apresentou elevação com introdução do captopril (placebo = 175; HCTZ = 215; e HCTZ + captopril = 239 mg/dl) e o outro apresentou queda importante (placebo = 136; HCTZ = 262 e HCTZ + captopril = 180 mg/dl). O ácido úrico sérico não mostrou variação estatística significativa durante o tratamento (placebo:  $5,0 \pm 0,2$ ; HCTZ =  $6,0 \pm 0,2$ ; HCTZ + captopril =  $6,3 \pm 0,2$  mg/dl,  $p < 0,05$ ). Entretanto, 7% dos pacientes apresentaram níveis acima do limite da normalidade no período placebo, que se elevaram para 34% e 41%,

respectivamente, com tratamento diurético e com associação do captopril.

Dos efeitos colaterais observados durante o estudo, 11 pacientes referiram tontura, nove fraqueza, oito câibras, sendo que destes, quatro pacientes apresentavam níveis de potássio plasmático abaixo do limite inferior da normalidade. Um paciente referiu alteração do paladar após a introdução do captopril. No entanto, não foi necessário suspensão do tratamento para nenhum paciente devido ocorrência de efeitos colaterais.

## DISCUSSÃO

Os resultados indicaram que o captopril em dose baixa, em pacientes portadores de hipertensão

**TABELA 1 Pressão arterial, Frequência cardíaca e Exames laboratoriais.**

	Basal	Diurético	Diurético + Captopril (Normalização)
PA-Supina (PAS-PAD) (n = 120)	168±1,7	151±1,3*	137±1,2*# (58%)
PA - Ortostática (PAS-PAD) (n = 120)	109±0,6	101±0,5*	90±0,7*# (57%)
FC - Supina (n = 120)	167±1,7	148±1,3*	135±1,2*#
FC - Ortostática (n = 120)	109±0,6	101±0,5*	91±0,7*#
Potássio mEq/l (n = 93)	76±0,8	77±0,8	76±0,9
Glicemia mg/dl (n = 93)	79±0,8	81±0,9	80±0,9
Ácido úrico mg/dl (n = 93)	4,20±0,04	3,87±0,05*	3,91±0,04*
	93±1,9	98±2,6	96±2,2
	5,0±0,2	6,0±0,2	6,3±0,2

\*  $p < 0,05$  Vs Basal; #  $p < 0,05$  Vs Diurético

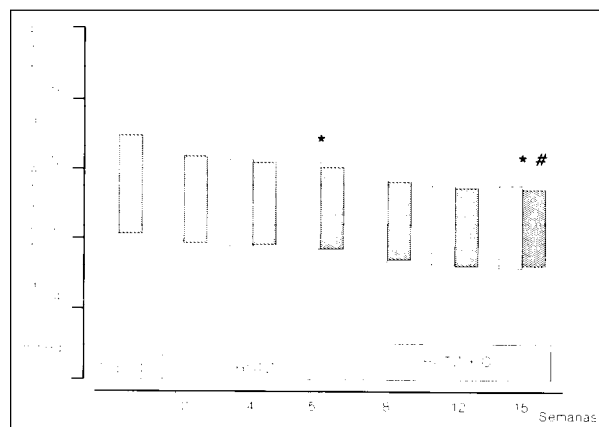


Fig. 1 - Comportamento da pressão arterial na posição supina (barra vazia) e ortostática (barra hechureada) durante o tratamento com placebo (P), hidroclorotiazida (HCTZ) e associação hidroclorotiazida + captopril (HCTZ - C).

leve e moderada não controlada com diurético, pode ser uma conduta de tratamento viável, pois observamos normalização pressórica ( $PAD \leq 90$  mmHg) em 58%, dos pacientes não controlados com tiazídico, após a associação do captopril. Embora a resposta obtida seja inferior a outros trabalhos, que tem referido controle pressórico em 70 a 90% dos casos com a associação de captopril e diurético<sup>2,15-17</sup>, devemos considerar que o critério inicial para inclusão do paciente neste trabalho foi de hipertensão arterial, não controlada com dose elevada de hidroclorotiazida (100 mg/dia). A dose de captopril utilizada foi relativamente baixa, média de 44 mg/ dia, considerando-se o grupo especial de pacientes estudados, resistentes a diureticoterapia. Desta maneira o captopril poderia estar em dose sub-liminar e insuficiente para inibir o sistema renina angiotensina excessivamente estimulado. Concorrendo com a literatura<sup>1,15</sup>, uma única dose diária foi suficiente para se obter controle pressórico semelhante (62%), quando se utilizou a mesma dose, duas vezes ao dia (58%).

Há referência de que pacientes de raça negra tem menor resposta ao tratamento com IECA que os de raça branca e que o efeito é dose relacionado<sup>14</sup>. Do mesmo modo, outros dados sugerem que pacientes não negros geralmente respondem melhor que os negros, independente da dose e, particularmente, quando a ação dos IECA é comparada ao diurético<sup>18</sup>. Porém, há pouca ou nenhuma diferença na resposta pressórica entre brancos e negros, independente da dose, quando os IECA e diuréticos são associados<sup>9,19-21</sup>. Neste trabalho, houve normalização pressórica em 63% dos pacientes negros e mestiços em amostra representando 36% do total.

Embora há relatos que indicam que os IECA não são eficazes em pacientes idosos comparado a jovens, estudos mais recentes, com análise mais criteriosa, não confirmam estas evidências<sup>12,14,21-23</sup>. A resposta pressórica ao tratamento de pacientes idosos com IECA ou diurético é similar<sup>19-23</sup>. No presente trabalho, a normalização pressórica foi alcançada em 56% dos pacientes acima de 45 anos.

A combinação de um IECA e um diurético é indubitavelmente benéfica, não só porque os dois agentes potencializam um ou outro, mas também porque os IECA contrapõem-se a alguns efeitos indesejáveis dos tiazídicos<sup>24</sup>. Pela supressão da hiperangiotensinemia e hiperaldosteronismo reativo, característicos do tratamento a longo prazo com os diuréticos, os IECA protegem o paciente da excessiva perda de potássio e magnésio e das conseqüências metabólicas de tais perdas como, por

exemplo, intolerância a glicose e irritabilidade miocárdica<sup>17</sup>. Observou-se uma queda significativa dos níveis plasmáticos de potássio, que não foi revertida ao final do tratamento com captopril. Dos oito pacientes que apresentaram caibras com a associação das duas drogas, quatro estavam com os níveis de potássio abaixo do limite inferior da normalidade. A glicemia e os níveis séricos de ácido úrico não apresentaram variação estatística significativa, embora a introdução do diurético aumentasse o número de pacientes que já tinham este parâmetro alterado durante o período placebo. A introdução do captopril não modificou esta tendência. A explicação para o aumento do número de pacientes com glicemia e ácido úrico sérico alterados, e a ausência de reversão desta tendência, à dose elevada de diurético utilizada durante todo período de tratamento. Quanto aos efeitos colaterais referidos, observou-se apenas um paciente com queixa de alteração do paladar, que provavelmente pode se atribuir ao captopril<sup>10,25</sup>. Os efeitos colaterais observados, a não ser a queixa de caibras, não puderam ser atribuídos, exclusivamente, a uma das drogas em particular.

Em resumo, pode-se concluir que, em pacientes com hipertensão arterial leve e moderada, não controlada com uso de doses elevadas de tiazídicos, o captopril em baixa dose, administrado uma ou duas vezes ao dia, é uma alternativa de tratamento, com bom resultado, pois além da queda pressórica adicional é responsável pela normalização da pressão arterial em 58% dos casos.

## REFERÊNCIAS

1. Gavras H, Brunner HR, Earagh JH, et al – An angiotensin converting enzyme inhibitor to identify and treat vasoconstrictor and volume factor in hypertensive patients. *New Engl J Med*, 1974; 291: 817-21.
2. Alves Fº G, Santos TC, Carvalho OM, Guariento ME, Rizzaliti F, Rocha JC – Tratamento da hipertensão arterial leve e moderada com baixas doses de captopril. *Arq Bras Cardiol*, 1984; 42(5): 377-80.
3. Brunner HR, Gavras I, Laragh JH – Angiotensin II blockade in man by Sarl-ala8-angiotensin II for understanding of high blood pressure. *Lancet*, 1973; 2: 1045-8.
4. Brunner HR, Gavras H, Laragh JH – Hypertension in man. Exposure of the renin and sodium components using angiotensin II blockade. *Circ Res*, 1974; 35 & 36 (Suppl D): 35-45.
5. Case DB, Wallace JM, Keim HJ, et al – Possible role of renin in hypertension as suggested by renin-sodium profiling and inhibition of converting. *New Engl J Med*. 1977; 296: 641-6.
6. Case DB; Wallace JM, Keim HJ et al – Estimating renin participation in hypertension. Superiority of converting enzyme inhibitor over saralasin. *Amer J Med*. 1976; 61: 790-6.
7. Mion Jr D, Silva HB, Marcondes M, et al – Captopril na terapêutica da hipertensão resistente. Estudo multicêntrico. *Arq Bras Cardiol*, 1983; 40: 363-67.
8. Veterans Administration Cooperative Study Group of Antihypertensive Agents – Time course of antihypertensive effect of low-dose captopril in mild to moderate hypertension. *Clinical Pharmacol and Therap*, 1984; 36: 307.
9. Savioli RM, Lima EV, Estrella LA, et al – Efeito antihipertensivo do

- captopril em portadores de hipertensão arterial sistêmica leve e moderada. Arq Bras Cardiol, 1984; 42: 67-71.
10. Monteiro ACC, Carvalho J, Silva JA, et al – Captopril in severe and refractory hypertension. Arq Bras Cardiol, 1985; 44: 213-218.
  11. Captopril Research Group of Japan – Clinical effects of low-dose captopril plus thiazide on mild to moderate essential hypertension: a multicenter double-blind comparison with propranolol. Journal of Cardiovasc Pharmacol, 1985; 7: s77.
  12. Romeo R, Sorace R, Strano F, et al – Captopril e hidroclorotiazida em 546 pacientes com hipertensão arterial de leve a moderada. Um estudo multicêntrico. Arq Bras Cardiol, 1991; 65: 169-72.
  13. Veterans Administration Cooperative Study Group of Antihypertensive Agents – Low-dose captopril for the treatment of mild to moderate hypertension. Arch Inter Med. 1984; 144: 1947.
  14. Reyes AJ, Leary WP, Acosta-Barrios TN – Once-daily administration of captopril and hypertensive effect. Journal Cardiovasc Pharmacol, 1985; 7: s16.
  15. Baumgart P, Tenschert W, Vetter H – Efficacy of low dose captopril once daily in diuretic resistant hypertension. Postgrad Med J. 1986; 62 (Suppl 1): 127-130.
  16. Rasmussen , Leth A, Ibsen H, Meta N, Nielsen F, Giese J – Converting enzyme inhibition in mild and moderate essential hypertension. Acta Med Scand, 1986; 219: 29-36.
  17. Gavras I, Gavras H – Clinical utility of angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertension. Am J Med. 1986; 81 (Suppl 4c): 28-31.
  18. Moser M, Lunn J – Responses to captopril and hydrochlorothiazide in black patients with hypertension. Clin Pharmacol Ther, 1982; 32: 307-12.
  19. Weinberger MH – Blood pressure and metabolic responses to hydrochlorothiazide, captopril, and the combination in black and white mild-to moderate hypertensive patients. J Cardiovasc Pharmacol, 1985; 7 (Suppl 1): 52-5.
  20. Vidt DG – A controlled multiclinic to compare the antihypertensive effects of MK-421 hydrochlorothiazide, and MK-421 combined with hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension. J Hypertension, 1984; 2 (Suppl): 81-8.
  21. Zachariah PK, Bonnet G, Chrysant SG, et al – Evaluation of antihypertensive efficacy of lisinopril compared to metoprolol in moderate to severe hypertension, J Cardiovasc Pharmacol, 1987; 9 (Suppl 3): 53-8.
  22. Pool JL, Gennari J, Goldstein R, et al – Controlled multicenter study of the antihypertensive effects of lisinopril, hydrochlorothiazide, and lisinopril plus hydrochlorothiazide in the treatment of 394 patients with mild to moderate essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol, 1987; 9 (Suppl 3): 36-42.
  23. Corea L, Bentivoglio M, Vordecchia P, Provvidenza M – Converting enzyme inhibition vs diuretic therapy as first therapeutic approach to the elderly hypertensive patients. Curr Ther Res, 1984; 36: 347-51.
  24. Griffing GT, Sindler BH, Aurecchia SA, Melby JC – Reversal of diuretic-induced secondary hyperaldosteronism and hypokalemia by enalapril (MK-421): a new angiotensin-converting enzyme inhibitor. Metabolism, 1983 3: 711-6.
  25. Vidt DG, Bravo EL, Fouad FM – Captopril. N Engl J Med. 1982; 306: 214-9.

Participaram do estudo os seguintes centros: Faculdade de Medicina de Botucatu – SP, Escola Paulista de Medicina – SP, Hospital Socor Belo Horizonte MG, Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul Porto Alegre - RS, Instituto de Moléstias Cardiovasculares de São José do Rio Preto - São José do Rio Preto SP, Faculdade de Medicina da

Universidade Federal de Minas Gerais Belo Horizonte - MG, Universidade Federal de Uberlândia- MG, Hospital Dias Fortes Belo Horizonte MG, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo SP, Santa Casa de Santo Amaro - São Paulo SP e Faculdade de Medicina do ABC Santo André SP.