

CAPTOPRIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL LEVE E MODERADA RESISTENTE A DIURÉTICO: VALOR PREDITIVO DA EFICÁCIA ATRAVÉS DO TESTE AGUDO DO CAPTOPRIL

ROBERTO J. S. FRANCO, PAULO R. CURI, OSWALDO KOHLMANN JR., ARTUR B. RIBEIRO
São Paulo, SP

Objetivo - Estabelecer se a resposta aguda ao captopril pode ser aplicada como teste preditivo de eficácia a longo prazo, no tratamento da hipertensão arterial de pacientes que não obtiveram o controle pressórico com diurético.

Métodos - Foram estudados 120 pacientes portadores de hipertensão arterial leve e moderada, não controlada com 100 mg de hidroclorotiazida. Determinaram-se as variações da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média durante a administração aguda e crônica do captopril. Procurou-se correlacionar o percentual de queda destas pressões, obtidas ao final do tratamento, com aquelas obtidas com o teste de captopril, aplicando-se a função discriminante linear (FDL) e o teste do Qui-quadrado com índices preditivos de tratamento. Previamente à aplicação destes testes, subdividiram-se os pacientes em dois grupos de acordo com o percentual de queda da pressão arterial média (PAM) em grupo de mau desempenho (G1) ou bom desempenho (G2) caso a PAM, respectivamente, apresentasse queda menor ou igual maior a 15% ao final do tratamento com a associação do diurético e captopril.

Resultados - Os valores médios da pressão arterial durante o período placebo foram $168 \pm 2/109 \pm 1$ mmHg. Após o uso do diurético e a associação com captopril os valores da pressão arterial foram $151 \pm 1/101 \pm 1$ e $137 \pm 1/90 \pm 1$ mmHg, respectivamente, valores significativamente diferentes entre si ($p < 0,05$). A normalização dos valores pressóricos foi observada em 58% dos pacientes. A FDL calculada apresenta a seguinte equação: $FDL = 7,92$ queda %

CAPTOPRIL IN MILD AND MODERATE ARTERIAL HYPERTENSION DIURETIC RESISTANT: ACUTE CAPTOPRIL TEST TO PREDICT TREATMENT EFFICACY.

Purpose - To evaluate if acute blood pressure response with captopril can be applied as a predictive test of treatment efficacy in hypertensive patients uncontrolled with large dose of diuretics.

Methods - Mild and moderate 120 uncontrolled hypertensive patients treated with hydrochlorothiazide 100 mg, were submitted to captopril (25 mg) test. The systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure acute and chronic responses were correlated and the linear discriminate function (LDF) and qui-square were applied to test the treatment efficacy. Previously two groups (G) patients were obtained as bad responders (G1) and good responders (G2) respectively, if the mean arterial pressure fall less or equal/more than 15% at the end of the associated treatment with diuretic and captopril.

Results - Mean arterial pressure values during placebo were $168 \pm 2/109 \pm 1$ mmHg. This values after diuretic and associated captopril treatment were, respectively, $151 \pm 1/101 \pm 1$ and $137 \pm 1/90 \pm 1$ mmHg, all significant different ($p < 0,05$). Blood pressure normalization was obtained in 58% of patients. The calculated LDF formula were: $FDL = 7.92 - \% SBP \pm 1.21 D \% DBP$. The G1 LDF mean value was 192 and 361 to G2. The value 276 represents the separation medium point between both groups. As far the distance from the separation medium point for a calculated LDF for a problematic patient, as more will be the probability for this patient to belong to tLis group. LDF and qui-square classified correctly, respectively, 80% and 47% of patients in G1. To G2 good re-

Faculdade de Medicina de Botucatu, SP
Correspondência: Roberto J. S. Franco - Disciplina de Nefrologia -
Depto. Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Botucatu
18610 - Botucatu, SP.
Recebido para publicação 12/8/91
Aceito em 21/11/91

PAS + 1,21 queda % PAD. O valor médio para FDL de G1 foi de 192 e para G2 de 361. O valor 276 representa o ponto médio de separação dos dois grupos. Aplicando-se a FDL e o qui-quadrado, as percentagens de acerto para G1 foram, respectivamente, de 80% e 47%. Para o grupo G2, de bom desempenho, a FDL e o qui-quadrado estão de acordo, respectivamente, em 72 e 77%.

Conclusão - O emprego da função discriminante linear e do qui-quadrado sugerem que o teste do captopril pode ser metodologia auxiliar para selecionar pacientes que não foram controlados com diuréticos, e que irão ter benefício com a adição de um inibidor da enzima conversora ao tratamento.

Palavras-chave: teste de captopril, inibidor da enzima conversora, hipertensão arterial diurético-resistente.

ponders patients, LDF and qui-square agreed, respectively, in 72 and 77%.

Conclusion - The results obtained suggest that captopril test, could be useful as an auxiliary methodology to select hypertensive patients, uncontrolled with diuretic treatment, which might benefit with the association of converting enzyme inhibitors drugs.

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

Arq Bras Cardiol 58/5: 403-408 Maio 1992

A seleção de drogas anti-hipertensivas tem sido geralmente aplicada empiricamente, baseada na resposta pressórica a uma série de agentes usados como terapêutica única ou combinada. Esta conduta pragmática é regra geral, pela inabilidade de se identificar, na grande maioria dos pacientes hipertensos, o mecanismo ou a anormalidade específica causadora da hipertensão arterial.

A caracterização fisiológica da atividade plasmática de renina (APR), da excreção de aldosterona, e como estes elementos interagem com a excreção diária de sódio em indivíduos normais, tornou-se possível a classificação de pacientes portadores de hipertensão arterial essencial em três grandes grupos; com APR baixa, normal e elevada^{1,2}. Esta classificação permite melhor entendimento das circunstâncias em que as drogas anti-hipertensivas são eficazes ou não. Portanto, a correlação de efeito de uma determinada droga ao padrão hormonal do indivíduo, poderia ajudar a desvendar um reconhecido enigma clínico no qual certos pacientes, sem razão aparente, apresentam amplo espectro de resposta a diferentes tipos de drogas. Mais especificamente, desde que certos anti-hipertensivos têm, sabidamente, efeitos diferentes na secreção de renina, poder-se-ia questionar se a ação anti-hipertensiva de um agente em particular estaria relacionado a seu efeito farmacológico na secreção de renina. Historicamente a primeira droga com estas características foi o propranolol³, posteriormente

surgiu a saralasin⁴ e, recentemente, os inibidores da enzima conversora⁵⁻⁹, IECA. Estas drogas foram aplicadas na realização de testes farmacológicos na suspeita de hipertensão de causa renovascular^{8,10-12}. Outra aplicação possível seria utilizar o efeito da resposta pressórica aguda como elemento preditivo na resposta a longo prazo³⁻¹³. Particularmente, o IECA captopril tem algumas peculiaridades inerentes que facilitam seu emprego no caso destes testes. Pode ser administrado por via oral, tem absorção e efeito anti-hipertensivo rápido e a resposta anti-hipertensiva aguda correlaciona-se de maneira inversa com a APR, podendo ser utilizada de maneira indireta, como índice de atividade deste sistema^{8,10}.

O objetivo do presente trabalho foi tentar estabelecer se a resposta aguda ao captopril, pode ser aplicada como teste preditivo de eficácia a longo prazo, no tratamento da hipertensão arterial, de pacientes que não obtiveram o controle pressórico com diurético.

MÉTODOS

Foram estudados 120 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 e 104 mmHg e 105 a 119 mmHg, respectivamente. A PAD para a inclusão do pacien-

te no estudo foi tomada na posição supina, na ausência de medicação anti-hipertensiva prévia há pelo menos uma semana. Foram excluídos os pacientes portadores de alergia grave, dermatoses recidivantes ou antecedentes de hipersensibilidade a drogas, insuficiência renal, lúpus eritematoso, neutropênia (< 1500 neutrófilos/mm³), mulheres grávidas ou em período de lactação.

Os pacientes hipertensos, sem tratamento anti-hipertensivo prévio, ou suspensão desta medicação por uma semana, receberam hidroclorotiazida (HCTZ) na dose de 25 mg b.i.d. durante 15 dias. Caso a pressão arterial (PA) não normalizasse ($PAD \leq 90$ mmHg) a dose de HCTZ era aumentada para 50 mg b.i.d. durante três semanas, acrescentando-se na última semana, placebo de captopril. Foram selecionados para estudo somente os pacientes que não obtiveram normalização pressórica, na posição supina. O captopril foi administrado inicialmente na dose de 12,5 mg b.i.d. durante as primeiras três semanas e 25 mg b.i.d. nas seis semanas subseqüentes, caso não se obtivesse normalização dos níveis pressóricos.

Antecedendo e ao final do tratamento com HCTZ, todos os pacientes foram submetidos ao teste com captopril, 25 mg, via oral, após período de 30 minutos de repouso, para a determinação dos níveis pressóricos basais. As tomadas pressóricas que se seguiram à administração do captopril, foram feitas também na posição supina, 30, 60 e 90 minutos, considerando-se para efeito de cálculo, a pressão arterial de cada intervalo como a média de três medidas consecutivas. Para avaliação da resposta ao teste foi adotada o menor valor pressórico durante o intervalo que sucedeu à administração do captopril, e confrontou-se este valor com aquele obtido ao final do período basal.

Uma das metodologias estatísticas empregadas foi a função discriminante linear (FDL)¹⁴, que se utiliza de programa computacional e tem as seguintes características: 1) é estudo descritivo de um conjunto de variáveis, medidas em mais de um grupo experimental; 2) estabelece as diferenças entre os grupos para cada uma das variáveis separadamente; 3) verifica a dependência (covariância e correlação) entre pares de variáveis, dentro de cada um dos grupos; 4) estabelece a diferença entre os grupos para o conjunto de variáveis (análise de variância multivariada); 5) estabelece a função discriminante, com vistas à classificação de indivíduos em um dos grupos existentes. Por meio da FDL obtém-se um ponto médio que representa o limite de separação entre os dois grupos.

Quando o valor da FDL calculada para cada indivíduo, situa-se à esquerda deste ponto, o paciente deve pertencer a um grupo. Caso contrário, o paciente pertencerá ao outro grupo.

Previamente à aplicação da FDL, foram constituídos dois grupos: o grupo 1 (G1) ou de mau desempenho ao tratamento, no qual a queda da pressão arterial média (Δ % PAM) com captopril e diurético, após nove semanas, foi $< 15\%$. No grupo 2 (G2), ou de bom desempenho, o Δ % PAM foi convenicionado como sendo $\geq 15\%$. O valor de 15% de Δ % PAM foi estabelecido a partir de trabalho anterior¹⁰, onde esta percentagem representava o limite acima do qual, se identificavam pacientes com hiperatividade do sistema renina angiotensina aplicando-se o teste do captopril. A outra metodologia utilizada foi o teste do qui-quadrado para comparar os dois grupos quanto a normalização ($PAD \leq 90$ mmHg) ou não da pressão arterial.

RESULTADOS

No programa computacional empregado, foi feita uma avaliação para se verificar que variáveis apresentaram maior índice preditivo, isto é, maior poder de discriminação. Foi realizado um estudo de correlações entre as variáveis, procurando relacionar o resultado do tratamento final, representado pela queda pressórica após nove semanas de uso de captopril e de HCTZ [Δ % PAM (captopril-HCTZ) = Δ % PAMT)], com as variáveis pressóricas obtidas durante o teste do captopril, antes e ao final do tratamento com diurético. Foi verificado que as variáveis pressóricas que apresentaram os melhores índices de correlação foram as quedas porcentuais da pressão arterial sistólica (Δ % PAS) e diastólica (Δ % PAD) observadas durante o teste do captopril ao final do tratamento com HCTZ.

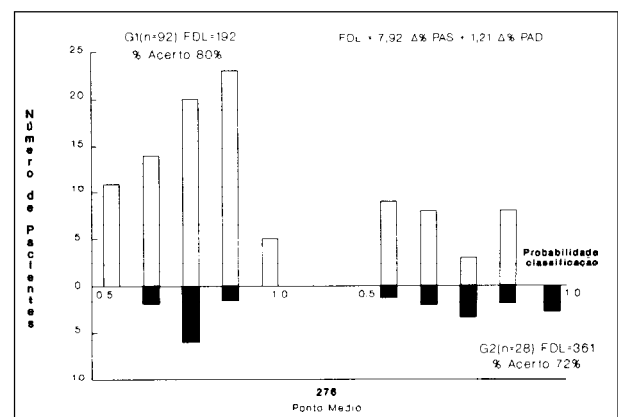


Fig. 1 - Distribuição dos pacientes quanto a probabilidade de classificação dos grupos de mau desempenho (G1) e bom desempenho (G2) ao final do tratamento com diurético e captopril aplicando-se a função discriminante linear (FDL).

A FDL calculada apresenta a seguinte equação $FDL = 7,92 \Delta \% PAS + 121 \Delta \% PAD$.

A aplicação da FDL aos dois grupos de pacientes está representada na figura 1. A percentagem de acerto para o grupo G1 foi de 80%, conforme assinalado na figura, onde o número e a probabilidade de classificação correta dos pacientes estão situados no quadrante superior esquerdo do gráfico. A percentagem de acerto para o grupo G2 foi de 72% e o número e a probabilidade de classificação correta destes pacientes estão localizados no quadrante inferior direito da figura. Os pacientes classificados de modo incorreto nos G1 (20%) e G2 (18%) estão situados respectivamente nos quadrantes superior direito e inferior esquerdo da mesma figura. Calculando-se a FDL para os grupos estudados obtém-se o valor médio de 192 para G1 e 361 para G2. O valor 276 representa o ponto médio, que separa os dois grupos. Portanto, se o valor da FDL calculada para um determinado indivíduo for menor que o ponto médio 276, é mais provável que este paciente pertença a G1. Se o valor da FDL for maior, o paciente provavelmente pertencerá a G2. Tanto mais distante do ponto médio for a FDL calculada para o paciente problema, tanto maior será a probabilidade dele pertencer a um dos grupos.

TABELA I – Comparação entre os grupos de mau desempenho (G1: % PAM Tratamento < 15%) e bom desempenho (G2: % PAM Tratamento ≥ 15%) em relação ao controle (PAD final ≥ 90 mmHg) ou não da pressão arterial diastólica ao final do tratamento com hidroclorotiazida e captopril.

	Controlado (%)	Não Controlado (%)	Total (%)
G1			
Mau Desempenho	38 (47%)	43 (53%)	81 (53%)
G2			
Bom Desempenho	30 (77%)	9 (23%)	39 (47%)
Total	68 (57%)	52 (43%)	120 (100%)

Qui Quadrado = 9,89; p < 0,01

A tabela I representa a comparação dos grupos G1 e G2 quanto ao controle pressórico adequado ($PAD \leq 90$ mmHg) ou inadequado ao final do tratamento. Para obtenção deste resultado agruparam-se todos os indivíduos de G1 ou de G2, independentemente deles serem classificados de maneira correta ou incorreta. A partir deste critério, G1 somou 81 pacientes e G2, 39. Para G1, 38 (47%) pacientes obtiveram controle pressórico ao final do tratamento, enquanto que em G2, o controle pressórico foi observado em 30 (77%) pacientes. Portanto, aproximadamente metade dos pacientes classificados como G1 normalizaram a pressão arterial ao final do tratamento. Para o grupo G2, composto de pacientes que obtiveram bom

desempenho com a terapêutica, o índice de normalização da pressão arterial alcançou 77%. No resultado geral, os valores médios da pressão arterial durante o período placebo foram $168 \pm 2/109 \pm 1$ mmHg. Após o uso do diurético e após a associação com captopril os valores da pressão arterial foram $151 \pm 1/101 \pm 1$ e $137 \pm 1/90 \pm 1$ mmHg, respectivamente, valores significativamente diferentes entre si ($p < 0,05$). Observou-se que 68 pacientes, (57%) obtiveram controle pressórico ao final do tratamento.

DISCUSSÃO

Os resultados indicaram que baixas doses de captopril, em pacientes hipertensos leves e moderados, não controlados com o uso de diurético, promoveram normalização pressórica ($PAD \leq 90$ mmHg) em 58% dos pacientes, quando associado à hidroclorotiazida. A função discriminante linear (FDL), uma das metodologias aplicadas aos parâmetros pressóricos obtidos com o teste de captopril, para verificar sua validade como índice preditivo de eficácia de tratamento, prognosticou corretamente que 72% dos pacientes do grupo de bom desempenho iriam se beneficiar com o tratamento. No grupo de mau desempenho (queda % da PAM ao final do tratamento < 15%), 80% dos pacientes foram corretamente classificados pelo teste. Analisando os dois grupos, aplicando como critério de avaliação a normalização pressórica ao final do tratamento, observamos que o teste do captopril prognosticou corretamente 77% dos pacientes no grupo de bom desempenho, concordando com o resultado obtido quando se aplica a FDL. Este mesmo critério aplicado ao grupo de mau desempenho mostra prognóstico correto em 53% dos pacientes, pois os 47% complementares se beneficiaram com o tratamento. Justificamos esta discrepância a outras ações anti-hipertensivas do captopril¹⁵, além da atuação sobre o sistema renina angiotensina aldosterona (SRA).

O emprego de testes com drogas para obtenção de parâmetros clínicos e/ou laboratoriais, tem sido empregado a pacientes hipertensos, para diagnóstico de hipertensão arterial secundária^{3,4,8,10-12} ou para o prognóstico de reposta positiva ao tratamento com estas drogas³⁻¹³. No passado, o propranolol³ e a saralasin⁴ foram utilizados como teste terapêutico para selecionar pacientes hipertensos de possível causa renovascular, que potencialmente poderiam se beneficiar com o tratamento cirúrgico da hipertensão. Mais recentemente, tem sido utilizado o teste

do captopril para este fim, utilizando-se a resposta pressórica e a elevação da atividade plasmática de renina (APR) após sua administração como parâmetros de avaliação^{8,10-12}. A queda pressórica aguda com o uso do propranolol³ e captopril¹³ também pode ser utilizada como índice preditivo de avaliação de performance e eficácia de tratamento. O fundamento desta premissa baseia-se no princípio de que os bons respondedores serão aqueles com renina elevada, que é indiretamente avaliada com drogas que tenham o mecanismo anti-hipertensivo imediato atuando, predominantemente, sobre o SRA. Está bem documentado na literatura, que as maiores quedas pressóricas agudas com o captopril, correlacionam-se de maneira inversa e significativa, com o nível da APR no pré-tratamento^{16,17}, porém esta correlação é perdida com o decorrer do tempo^{13,18}. Neste sentido, foi verificado que o nível pressórico obtido com a dose inicial de captopril, está em estreita correlação com a pressão arterial após quatro a oito dias de terapêutica continuada, e parece ter maior valor preditivo do que a APR como elemento de avaliação de eficácia de tratamento a longo prazo¹³. Embora não tivéssemos dosado a APR, os nossos resultados apontam na mesma direção, onde os pacientes com bom desempenho no teste foram justamente aqueles que tiveram melhor resposta pressórica ao final do tratamento, quando foram aplicadas as duas metodologias de avaliação. Isto deve ser encarado como avanço, no sentido de se obter um método pragmático de escolha da terapêutica adequada para o tratamento da hipertensão. Nos últimos anos o emprego dos IECA tem se generalizado como droga de primeira escolha para uma população não selecionada de hipertensos de todas as idades^{5,7,9,19,20}, inclusive idosos^{21,22} que, teoricamente, são considerados menos responsivos a este tipo de tratamento.

No teste do captopril para o diagnóstico de hipertensão renovascular, tem-se evitado o uso de diuréticos e dietas hipossódicas^{8,10,11}, porque estes fatores aumentam o número de falsos positivos. Quando se busca, exatamente, aquele paciente, com SRA mais hiperativo que outros sistemas na manutenção dos níveis pressóricos elevados e que, portanto, irá ter melhor resposta com o tratamento prolongado com o captopril, o diurético é excelente alternativa, além de ser a droga mais empregada e mais acessível do ponto de vista econômi-

co, no tratamento da hipertensão arterial. O objetivo do trabalho foi controlar a pressão arterial em uma parcela dos pacientes e, ao mesmo tempo, sensibilizando o SRA com o diurético, selecionar aqueles mais responsivos ao teste do captopril, e que iriam se beneficiar com esta droga.

Deste modo, concluímos que o teste do captopril pode ser metodologia auxiliar para selecionar pacientes que não foram controlados com o diurético, e que irão se beneficiar com a associação de um inibidor da enzima conversora.

REFERÊNCIAS

1. Laragh JH, Sealey JE, Sommers SC – Patterns of adrenal secretion and urinary excretion of aldosterone and plasma renin activity in normal and hypertensive subjects. *Circ Res*, 1966; 19 (suppl 1): 158.
2. Brunner HR, Laragh JH, Baer et al – Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N Engl J Med*, 1972; 286: 441-9.
3. Bühler FR, Laragh JH, Vaughan Jr ED, Brunner HR, Gavras H, Baer L – Antihypertensive action of propranolol. Specific antirenin responses in high and normal renin forms of essential, renal, renovascular and malignant hypertension. *Am J Card*, 1973; 32: 5 1 1 -22.
4. Brunner HR, Gavras I, Laragh JH – Angiotensin II blockade in man by Sarl-ala 8 – angiotensin II for understanding of high blood pressure. *Lancet*, 1973; 2: 1045-8.
5. Mion Jr D, Silva HB, Marcondes et al – Captopril na terapêutica da hipertensão resistente. Estudo multicêntrico. *Arq Bras Cardiol*, 1983; 40 (3): 363-7.
6. 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.
7. Monteiro AAG, Carvalho J, Silva JA et al – Captopril in severe and refractory hypertension. *Arq Bras Cardiol*, 1985; 44: 213-8.
8. Müller FR, Sealey J, Case DB – The captopril test to identify renovascular disease in hypertensive patients. *Am J Med*, 1986; 80: 633-44.
9. Romeo R, Sorace R, Strano F et al – Captopril e hidroclorotiazida em combinação em 546 pacientes com hipertensão leve a moderada – Um estudo multicêntrico. *Arq Bras Cardiol*, 1991; 65: 169-72.
10. Franco RJS, Curi PR, Monteiro Fº RC, Bregagnollo E, Soares VA, Habermann F, Almeida DB – Hipertensão arterial grave. Uso da função discriminante para estabelecer o diagnóstico diferencial. *Arq Bras Cardiol*, 1987; 48: 91-100.
11. Frederickson ED, Wilcox CS, Bucci M et al – A prospective evaluation of a simplified captopril test for the detection of renovascular hypertension. *Arch Intern Med*, 1990; 150: 560-72.
12. Postma CT, van der Steen PHM, Hoefnagels WHL, Boo T, Thien T – The captopril test in the detection of renovascular disease in hypertensive patients. *Arch Intern Med*, 1990; 150: 625-8.
13. Waeber B, Gavras I, Brunner HR, Cook CA, Characopoulos F, Gavras H – Prediction of sustained antihypertensive efficacy of chronic captopril therapy. Relationships to immediate blood pressure response and control plasma renin activity. *Am Heart J*, 1982; 103: 384-90.
14. Anderson TW – Introduction to multivariate statistical analysis. New York, John Wiley e Sons, 1958.
15. Zusman RM – Renin – and non-renin – mediated antihypertensive actions converting enzyme inhibitors. *Kidney Intern*, 1984; 25: 969-83.
16. Fouad FM, Ceimo JMK, Tarazi RC, Bravo EL – Contrasts and similarities of acute hemodynamic responses to specific antagonism of angiotensin II ([Sar1 – Thr8 –] AII) and to inhibition of converting enzyme (captopril). *Circulation*, 1980; 61: 163-9.
17. Atlas SA, Case DB, Sullivan PA, Sealy JE, Laragh JH – Immediate and delayed antihypertensive effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril. In: Laragh JH, Bühler FR, Seldin DW ed. *Frontiers Hypertension Research*. New York: Springer-Verlag, 1981, p 517.
18. Fouad FM, Tarazi RC, Bravo M, Saragoça MA – Similarities and contrasts between angiotensin II antagonists and the acute and long term effects of captopril. In *Programs: Sixth scientific session of the International Society of Hypertension*, Goteborg, Sweden, June 11-13, 1979, p 134 (Abst).

19. Todd PA, Heel RC – Enalapril: A review of its pharmacologic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs*, 1986; 31: 198-248.
20. Gavras H – A multicenter trial of enalapril in the treatment of essential hypertension. *Clin Ther*, 1986; 9: 24-38.
21. Mulinari RA, Gavras I, Gavras H – Efficacy and tolerability of enalapril monotherapy in mild to moderate hypertension in older patients compared to youngest patients. *Clin Ther*, 1987; 9: 678-89.
22. Reid JL – Angiotensin converting enzyme inhibitors in the elderly. *Br Med J*, 1987; 295: 943-4.