

Estudo Multicêntrico Comparativo entre Efeitos do Benazopril e Captopril na Hipertensão Arterial Sistêmica Leve e Moderada

José Antonio F. Ramires, Antonio de Pádua Mansur, Fernando A. Almeida, José Gastão R. Carvalho
São Paulo, SP

Objetivo - Analisar a eficácia, tolerabilidade e efeitos colaterais do benazopril (BZ) e do captopril (CPT) na hipertensão arterial sistêmica (HAS) leve ou moderada.

Métodos - Estudo multicêntrico, duplo-cego e de distribuição aleatória avaliou 174 pacientes, idade média de 52 ± 9 anos, sendo 68 (39%) do sexo masculino. Após período de 2 semanas em uso de placebo, 90 pacientes tratados com dose única de 10mg de BZ e 84 pacientes com 50mg, duas vezes ao dia, de CPT, durante 6 semanas. Na 3ª semana, 25mg de hidroclorotiazida (HCT) era adicionado se a PAD > 90mmHg. Os efeitos foram analisados segundo a classificação não relacionado, improvável, possível, provável e definitivo, em relação ao tratamento.

Resultados - Observou-se redução estatisticamente significativa da pressão arterial sistólica (PAS) ($p < 0,0001$) e da pressão arterial diastólica (PAD) ($p < 0,0001$) em ambos os grupos. A HCT foi administrada em 44% no grupo BZ e 62% no CPT, e reduziu significativamente a PAS e a PAD em ambos os grupos. A frequência cardíaca não se alterou. A resposta ao tratamento foi melhor no grupo do BZ (74% vs 59%; $p = 0,037$). Os efeitos colaterais, classificados como provável ou definitivo em relação ao tratamento, ocorreram em 3 (3%) e 10 (11%), respectivamente nos grupos BZ e CPT. Não se observaram alterações laboratoriais durante o tratamento ativo.

Conclusão - O BZ (10mg) mostrou-se superior ao CPT (50mg) no tratamento da HAS leve ou moderada.

Palavras-chave: hipertensão arterial sistêmica, benazepril, captopril

Comparison Between Effects of Benazepril versus Captopril in Mild to Moderate Essential Hypertension

Purpose - To evaluate the efficacy and safety of benazepril versus captopril in patients with mild or moderate systemic arterial hypertension (SAH).

Methods - A multicenter, double-blind, randomized trial analyzed 174 patients, mean age of 52 ± 9 years, 68 (39%) men. After 2 weeks under placebo, 90 patients were treated, during 6 weeks, with 10mg, once a day, of benazepril (BZ) and 50mg, twice a day, of captopril (CPT). At week 3, 25mg of hydrochlorothiazide (HCT) was added if diastolic blood pressure (DBP) was greater than 90mmHg. Side effects were analyzed as a not related, unlikely, possible, probable and definitive regard to treatment

Results - Systolic ($p < 0,001$) and DBP ($p < 0,0001$) reductions were observed in both groups. Additional reduction was observed in both groups when 25mg of HCT was added in patients with DBP > 90mmHg at week 3. Heart rate was unchanged. The response to treatment was better at BZ group (74% versus 59% of good and excellent response; $p = 0,037$). Side effects classified as probable or definitive in relation to the treatment occur in 3 (3%) and 10 (11%), respectively at BZ and CPT groups. Laboratorial changes were not observed during treatment.

Conclusion - BZ (10mg) was superior to CPT (50mg) in patients with discrete and moderate SAH.

Key-words: systemic arterial hypertension, benazepril, captopril

Arq Bras Cardiol, volume 61 nº 6, 379-382, 1993

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) são, ao lado dos diuréticos, b-bloqueadores e os bloqueadores de cálcio, uma das drogas de escolha

recomendadas na nomenclatura da hipertensão arterial sistêmica (HAS) leve ou moderada¹.

Atualmente, devido a disponibilidade de vários inibidores da ECA, é possível individualizar a droga mais adequada para o tratamento do paciente hipertenso. As mais conhecidas são o captopril e o enalapril, frequentemente utilizados para comparar e, conseqüentemente, determinar a dosagem correspondente, necessária para o controle da pressão arterial de um novo inibidor da ECA.

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP

Correspondência: José Antonio F. Ramires - Incor

Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44 - CEP 05403 000 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 1/9/93

Aceito em 11/10/93

O benazepril (BZ) é um novo inibidor da ECA, de ação prolongada, que não apresenta o grupo sulfidril em sua fórmula molecular. É rapidamente absorvido após administração por via oral, e posteriormente hidrolizado no fígado em benazoprilato (BT), o único metabólito biologicamente ativo. A administração concomitante do BZ com alimentos, apesar da discreta redução na absorção, não afeta a biodisponibilidade do BT. A via de eliminação do BZ é hepática, e do BT basicamente renal e bifásica. A vida média inicial do BT é de $2,7 \pm 8,5$ h e final de $22,3 \pm 9,2$ h, sendo 90% da droga excretada na fase inicial²⁻⁴.

O objetivo deste estudo multicêntrico, duplo-cego e de distribuição aleatória foi comparar o efeito anti-hipertensivo do BZ com o captopril (CPT) em pacientes com HAS leve ou moderada, a tolerabilidade e efeitos colaterais e a tolerabilidade quando associado com diurético.

Métodos

Foram avaliados ambulatorialmente 174 pacientes, de 25 centros de pesquisa, portadores de HAS leve ou moderada, pressão arterial diastólica (PAD) 95 a 119mmHg. A idade variou de 30 a 70 anos (média de 52 ± 9), sendo 68 (39%) do sexo masculino e 106 (61%) do feminino. Consentimento dos pacientes foi obtido após detalhada informação do protocolo de estudo.

Os critérios de exclusão foram HAS secundária, retinopatia hipertensiva (graus 3 e 4), acidente vascular cerebral prévio ou antecedentes de encefalopatia hipertensiva prévia, doenças cardiovasculares, *diabetes mellitus* insulino-dependente, neoplasias, patologias hepáticas, renais, gastrintestinais (inclusive cirurgias prévias que podem interferir com absorção das drogas), endócrinas, hematológicas, asma brônquica ou outros processos alérgicos, hipersensibilidade aos inibidores da ECA ou hidroclorotiazida (HCT), creatinina ou bilirrubina total 1,5 vezes acima do normal e TGO ou TGP 2,0 vezes acima do normal.

O estudo multicêntrico, duplo-cego e de distribuição aleatória consistiu de dois grupos: BZ - grupo do benazepril, 90 pacientes tratados com dose única de 10mg ao dia, por 6 semanas; CPT - grupo do captopril, 84 pacientes tratados com 50mg ao dia, em duas doses, por 6 semanas. Na 3ª semana de tratamento ativo, 25mg ao dia, de manhã, de hidroclorotiazida foi adicionado aos pacientes que mantinham PAD > 90mmHg. Após período de estabilização de duas semanas em uso de placebo, ambos os grupos foram submetidos a avaliações clínicas no início, na 3ª e 6ª semanas. A pressão arterial sistólica (PAS) e a PAD (fase V de Korotkofi) foram medidas com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, com paciente em posição supina, após período de 10min de repouso; a frequência cardíaca (FC) obtida em um minuto. Avaliações laboratoriais que consistiram do hemograma completo,

urina tipo I, e na dosagem sérica da glicose, potássio, creatinina, ácido úrico, bilirrubina total, TGO, TGP, fosfatase alcalina, triglicérides e colesterol total. Os efeitos colaterais foram analisados segundo a classificação não relacionado, improvável, possível, provável e definitivo, em relação ao tratamento.

Análise estatística consistiu na comparação através da análise de variância dos grupos de tratamento, t-teste pare comparação entre grupos e o teste de Wilcoxon foi utilizado na análise da proporção de pacientes com resposta inadequada (PAD > 90mmHg), boa (PAD > 90mmHg, mas com redução de no mínimo 10mmHg) ou excelente (PAD < 90mmHg) ao tratamento. O nível de significância estabelecido foi para $p < 0,05$.

Resultados

As características gerais dos pacientes encontram-se na tabela I.

PAS - observou-se redução estatisticamente significativa, respectivamente para os grupos BZ e CPT, inicialmente de $160,5 \pm 16,0$ e $161,2 \pm 15,3$ para $150,1 \pm 18,2$ e $152,6 \pm 18,5$ na 3ª semana e $143,2 \pm 16,6$ e $144,4 \pm 15,4$ na 6ª semana ($p < 0,0001$). A análise comparativa entre os grupos não mostrou diferenças significativas nas 3ª e 6ª semanas. A HCT foi administrada em 39 (44%) dos pacientes no grupo BZ e em 51 (62%) no grupo CPT, e reduziu de $155,3 \pm 19$ e $158 \pm 16,9$ para $145 \pm 19,1$ e $146,5 \pm 15,7$, respectivamente nos grupos BZ ($p = 0,028$) e CPT ($p < 0,000$).

PAD - observou-se redução estatisticamente significativa, respectivamente para os grupos BZ e CPT, inicialmente de $104,0 \pm 6,2$ e $105,1 \pm 6,3$ para $93,9 \pm 9,8$ e $97,6 \pm 10,2$

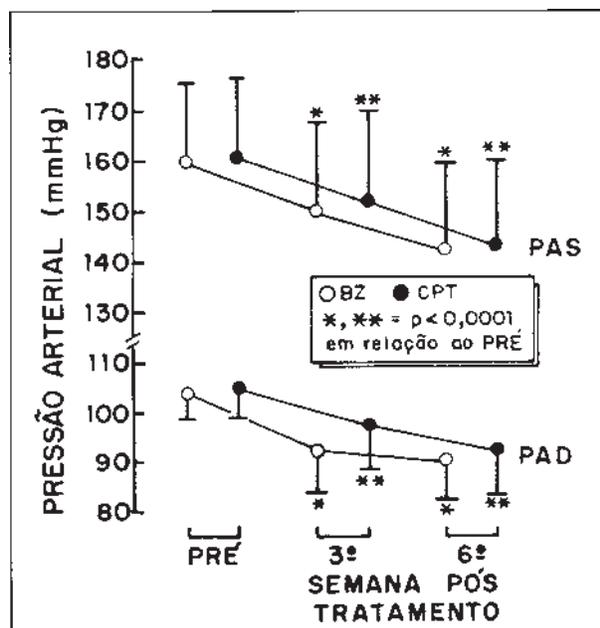


Fig. 1 - Comportamento da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) com benazepril (BZ) e ao captopril (CPT)

Tabela I - Dados gerais		
	Benazepril	Captopril
n	90	84
Idade (anos)	52,2±8,6	51,5±9,3
Sexo:	masculino	35 (38,9%)33 (39,3%)
	feminino	55 (61,1%)51 (60,7%)
Cor:	branca	78 (86,7%)73 (86,9%)
	preta	8 (9,9%)6 (7,1%)
	outras	4 (4,4%)5 (6,0%)
Altura	165,2±10,5164,6±8,9	
Peso	75,7±13,074,1±14,2	
Tabagismo	23 (25,6%)15 (17,9%)	

Tabela II - Efeitos colaterais		
<i>a) Relatadas durante o tratamento incluindo na classificação os não relacionados, improvável, possível, provável e definitivo.</i>		
	Benazepril	Captopril
n	31 (34%)	25 (30%)
Cefaléia	11 (12%)	3 (4%)
Tontura	9 (10%)	5 (6%)
Náusea	3 (3%)	2 (2%)
Tosse	2 (2%)	1 (1%)
<i>b) Relatadas como provável ou definitivo em relação ao tratamento.</i>		
n	3 (3%)	10 (11%)
Cefaléia	-	1 (1%)2 (2%)
Tontura	-	1 (1%)2 (2%)
Tosse	1 (1%)	2 (2%)
Sonolência	-	1 (1%)
Astenia	-	1 (1%)
Rubor facial	-	1 (1%)
Rash cutâneo	-	1 (1%)

na 3ª semana e 91,0±8,9 e 93,8±10,4 na 6ª semana (p<0,001). A análise comparativa entre os grupos mostrou maior redução da PAD no grupo BZ na 3ª semana (p=0,018), mas não na 6ª semana (p=0,067). A administração do diurético reduziu de 100,3±7,1 e 101,9±7,5 para 94,1±9,5 e 96,6±10,0, respectivamente para os grupos BZ (p=0,002) e CPT (p=0,003).

FC - não se observaram alterações significativas, respectivamente nos grupos BZ e CPT, inicialmente de 86 e 81, para 87 e 81 na 3ª semana e 85 e 78 na 6ª semana (fig. 1).

A resposta ao tratamento foi inadequada, boa e excelente, respectivamente para os grupos BZ e CPT, 50,6% e 64,2%, 14,9% e 17,3%, 34,5% e 18,5% na 3ª semana, e 26,2% e 41%, 28,6% e 26,9%, 45,2% e 32,1% na 6ª semana. No final do estudo, os resultados foram significativamente melhores no grupo do BZ, 74% de resposta boa ou excelente da PA, contra 59% no grupo do CPT (p=0,037).

Efeitos colaterais foram relatados em 31 (34%) pacientes no grupo BZ e em 25 (30%) no grupo CPT. Os mais frequentes foram, respectivamente nos grupos BZ e CPT:

cefaléia em 11 (12%) e 3 (4%) pacientes, tonturas em 9 (10%) e 5 (6%), náuseas em 3 (3%) e 2 (2%), e tosse em 2 (2%) e 1 (1%) (tab. IIa). Porém, quando se consideraram os sintomas segundo a classificação previamente descrita, como provável ou definitivamente relacionada com o tratamento, relataram efeitos colaterais 3 (3%) e 10 (11%) pacientes, respectivamente nos grupos BZ e CPT (tab. IIb).

Não se observaram alterações laboratoriais intra e inter-grupo, ou entre o início e o fim do tratamento com o uso dos inibidores da ECA.

Discussão

Os resultados observados neste estudo confirmaram a eficácia do BZ no tratamento da HAS leve ou moderada, como monoterapia ou mesmo associado a HCT^{5,6}. A dose única de 10mg de BZ mostrou-se superior a dose de 50mg de CPT como monoterapia, e a administração da HCT foi maior no grupo tratado com CPT. A resposta ao tratamento também foi melhor nos pacientes tratados com BZ, assim como menor a incidência de efeitos colaterais. A resposta pressórica BZ é dose dependente^{7,8}, variando de 10 a 80mg, porém doses maiores de 40mg parecem ter discreto efeito adicional na redução da PAD⁹. O mecanismo de ação é semelhante ao das drogas deste grupo, e consiste primariamente na inibição da ECA, reduzindo os níveis séricos da angiotensina II, uma das principais substâncias responsáveis na fisiopatologia da HAS. A angiotensina II, entre outros efeitos, é um potente vasoconstritor e ativa o sistema nervoso simpático¹⁰. O BZ, como outros inibidores da ECA, provavelmente também produz vasodilatação induzida pela bradicinina¹¹.

A farmacocinética e a biodisponibilidade do BT não é afetada nos indivíduos idosos, com insuficiência renal leve ou moderada e em pacientes com cirrose hepática^{12,14}. Nos pacientes com *clearance* de creatinina menor que 30ml/min, a dose de BZ deverá ser reduzida para prevenir a acumulação do BT, apesar do aumento da excreção por via hepática¹⁵. Não se observaram interações farmacológicas na administração concomitante entre o BZ e a HCT, clortalidona, furosemida, aspirina, warfarin, acenocoumarol, cimetidine, propranolol, atenolol e nifedipina^{16,7}.

Estudos preliminares mostraram a eficácia do BZ no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, classe funcional III e IV, com efeitos hemodinâmicos mantidos por 24h após dose única¹⁸. Nos pacientes com angina de peito estável, dose única de 20mg de BZ produziu redução do número e duração dos episódios isquêmicos¹⁹. Neste estudo, a administração de 10mg de BZ foi superior a de 50mg de CPT no tratamento da HAS leve ou moderada, e devido suas características farmacodinâmicas próprias, proporcionando um melhor controle pressórico e uma melhor aderência do paciente ao tratamento farmacológico. O BZ é mais uma alternativa na escolha de um inibidor da ECA na terapêutica da HAS.

Referências

1. The 1988 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Inter Med, 1988; 148: 1023-38.
 2. Webb RL, Miller D, Traina V, Gomez HJ - Benazepril. Cardiovasc Drug Reviews, 1990; 8: 89-104.
 3. Gengo FM, Brady E - The pharmacokinetics of benazepril relative to other ACE inhibitors. Clin Cardiol, 1991; 14(suppl IV): 44-50.
 4. Balfour JA, Goa KL - Benazepril. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in hypertension and congestive heart failure. Drugs, 1991; 42: 511-39.
 5. Mose M, Whalen J, Gourley L, de Silva J - Double-blind comparison of benazepril, hydrochlorothiazide, and placebo in mild to moderate hypertension. Am J Hypertens, 1989; 2(part 2): 44A.
 6. de Silva J, Seshamani R, Ivankoe L, Chiang YT, Ribeiro LGT - Benazepril as a safe and more effective alternative to diuretics in the treatment of mature hypertensive patients. Am J Hypertens, 1989; 2(part 2): 45A.
 7. Weinberger MH, Black HR, Lasseter KC et al - Diurnal blood pressure in patients with mild-to-moderate hypertension treated with once daily benazepril hydrochloride. Clin Pharmacol Ther, 1990; 47: 608-17.
 8. Forgari R, Tettamanti F, Poletti L et al - Benazepril at incremental doses in essential hypertension. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol, 1990; 28: 63-6.
 9. Whalen JJ - Definition of the effective dose of the converting-enzyme inhibitor benazepril. Am Heart J, 1989; 117:728-34.
 10. Dzau VJ - Significance of vascular renin angiotensin pathway. Hypertension, 1986; 8: 553-9.
 11. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW - Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: New class of orally active antihypertensive agents. Science, 1977; 196: 441-7.
 12. Reams GP, Lau A, Bauer JH - Effect of benazepril monotherapy in subjects with hypertension associated with renal dysfunction. J Clin Pharmacol, 1989; 29: 609-14.
 13. Kaiser G, Achermann R, Gschwind - The influence of hepatic cirrhosis on the pharmacokinetics of benazepril. Biopharm Drug Dispos, 1990; 11: 753-64.
 14. Kaiser G, Ackerman R, Deiterle et al - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the ACE inhibitor benazepril hydrochloride in the elderly. Eur J Clin Pharmacol, 1990; 38: 379-85.
 15. Kaiser G, Ackermann R, Sioufi A - Pharmacokinetics of a new angiotensin converting enzyme inhibitor, benazepril hydrochloride, in special populations. Am Heart J, 1989; 117: 746-51.
 16. DeLepleire I, VanHecken A, Verbesselt R et al - Interaction between furosemide and the converting enzyme inhibitor benazepril in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol, 1988; 34: 465-8.
 17. VanHecken A, DeLepleire I, Verbesselt R et al - Effect of benazepril, converting enzyme inhibitor, on plasma level and activity of acenocoumarol and warfarin. Int J Clin Pharmacol Res, 1988; 8: 315-9.
 18. Insel J, Mirvis DM, Boland MJ et al - A multicenter study of the safety and efficacy of benazepril hydrochloride, a long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitor, in patients with chronic congestive heart failure. Clin Pharmacol Ther, 1989; 45: 312-20.
 19. Tzivoni D, Gottlieb S, Khurmi et al - Effect of benazepril on myocardial ischaemia in patients with chronic stable angina pectoris. Eur Heart J, 1992;13: 1 129-34.
- Participaram deste estudo, como co-investigadores:** Áustria: S. Duma, L. Fiedler, G. Hengl, D. Magometchnigg, Z. Pap; Bêlgica: A. Bourgeois, P. Cnockaerp, D. Feyf, W. Laureys, J. Martin, J. Mestdagh, A. Monoyer, P. Stevenne, L. Van Baelen; Brasil: A.P. Mansur, F.A. Almeida, J.G.R. Carvalho, A.P.C.G. Cunha, R.V. Haendchen, A. Kohlmarm, J.A.F. Ramires, M.F.C.Maranhão, D.Mion, W.Oigman, A.S. Sbissa, N. Spntzer