

## Eficácia e Tolerabilidade da Associação Captopril + Hidroclorotiazida no Tratamento da Hipertensão Arterial Leve a Moderada. Estudo Multicêntrico

Ivan Francisco Velasco-Cornejo, Luis Cuadrado Martin, Roberto Jorge da Silva Franco

Botucatu, SP

**Objetivo** – Avaliar a eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade da associação captopril 50mg + hidroclorotiazida 25mg por dia, no tratamento da hipertensão arterial (HA) leve a moderada.

**Métodos** – Foram estudados 471 pacientes ambulatoriais, de múltiplos centros e clínicas privadas, com diagnóstico de HA primária leve a moderada não complicada, pressão arterial diastólica (PAD) entre 95 a 110mmHg, que tiveram sua medicação anti-hipertensiva suspensa por 2 semanas. Os pacientes foram tratados com 1/2 comprimido da associação captopril 50mg + hidroclorotiazida 25mg, dose única diária, durante 30 dias. Após este período, nos pacientes com PAD >90mmHg, a dose única foi duplicada, e os demais mantiveram a dose inicial, completando 90 dias de estudo. Avaliação clínica foi realizada previamente à medicação e mensalmente até o final do estudo.

**Resultados** – Foram excluídos 26 pacientes, 13 (2,7%) por efeitos colaterais e 13 por violação de protocolo. A pressão arterial (PA) pré-medicação,  $162 \pm 16/103 \pm 6$  mmHg apresentou decréscimo estatisticamente significativo no 30º dia ( $146 \pm 14/92 \pm 8$  mmHg,  $p < 0,001$  vs dia 0); no 60º dia ( $139 \pm 12/86 \pm 7$  mmHg,  $p < 0,001$  vs 30º dia) e redução mais pronunciada ao final do tratamento,  $136 \pm 11/84 \pm 5$  mmHg ( $p < 0,001$  vs dia 0). Observaram-se eficácia anti-hipertensiva (PAD  $\leq 90$  mmHg e queda da PAD  $\geq 10$  mmHg) em 82% dos pacientes. Não houve diferença quanto à resposta pressórica quando considerado: cor, grau de hipertensão, terapia anti-hipertensiva prévia ou grau de obesidade. Tosse (4%) foi a reação adversa mais freqüente.

**Conclusão** – A associação captopril + hidroclorotiazida foi eficaz e segura no tratamento de HA leve a moderada. A resposta favorável foi observada em 82% dos pacientes independente de cor, tipo de hipertensão, terapia anti-hipertensiva prévia ou grau de obesidade. Foi registrada baixa porcentagem de efeitos colaterais, que não foram diferentes aos descritos na literatura.

**Palavras-chave:** captopril, hidroclorotiazida, inibidor da enzima conversora da angiotensina

## Efficacy and Tolerability of the Association of Captopril + Hydrochlorothiazide in the Treatment of Mild-to-Moderate Hypertension. A Multicenter Trial

**Purpose** – To evaluate the antihypertensive efficacy and tolerability of captopril 50mg + hydrochlorothiazide 25mg daily in mild to moderate primary hypertension.

**Methods** – Out-patients (n=471) with mild to moderate hypertension, diastolic blood pressure (DBP) 95-115mmHg, with 15 days of washout, were included to the treatment initially with half tablet of the association of captopril 50mg + hydrochlorothiazide 25mg once daily, for 30 days. After this period, patients with DBP >90mmHg had the dosage duplicated, while the others had the same dosage for 60 days more. Evaluation was performed 15 days before and then every month during active drug.

**Results** – Twenty six patients were withdrawn, 13 (2,7%) by adverse effects and 13 by protocol violation. At the end of the wash-out period, the blood pressure (BP),  $162 \pm 16/103 \pm 6$  mmHg decreased significantly at the 30<sup>th</sup> day to  $146 \pm 14/92 \pm 8$  mmHg ( $p < 0,001$  vs 0<sup>th</sup> day);  $139 \pm 12/86 \pm 7$  mmHg at the 60<sup>th</sup> day, ( $p < 0,001$  vs 30<sup>th</sup> day), and further to  $136 \pm 11/84 \pm 5$  mmHg, ( $p < 0,001$  vs day 0) till the end of the 90<sup>th</sup> day. Antihypertensive efficacy (DBP  $\leq 90$  mmHg and decreased of the DBP  $\geq 10$  mmHg) was obtained in 82% of the patients. There was no difference in BP control considering race, hypertension level, previous antihypertensive treatment and obesity. Cough (4%) was the main adverse event.

**Conclusion** – Captopril + hydrochlorothiazide was effective and safe in the treatment of mild to moderate hypertension. The favorable response was observed in 82% of the patients independently of race, hypertensive level, previous antihypertensive treatment and obesity. Low incidence of side effects was reported, with no difference from others reported in the literature.

**Key-words:** captopril, hydrochlorothiazide, angiotensin converting enzyme inhibitor

Arq Bras Cardiol, volume 64 (nº 6), 571-575, 1995

Desde a introdução dos inibidores da enzima conversora da angiotensina I (IECA) no tratamento da

hipertensão arterial (HA), foram descritas suas várias interações medicamentosas, destacando-se, como a mais importante<sup>1-12</sup>, o efeito anti-hipertensivo sinérgico com os diuréticos. Além disso, as alterações metabólicas desfavoráveis dos diuréticos (hipopotassemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, intolerância à glicose) e o aumento da atividade plasmática de renina<sup>13-15</sup>, podem ser parcialmente revertidos com a adição do IECA<sup>16-19</sup>.

Faculdade de Medicina - UNESP, Botucatu

Correspondência: Roberto Jorge da Silva Franco - Depto Clínica Médica

Faculdade de Medicina-UNESP - CEP 18618-000 - Botucatu, SP

Recebido para publicação em 20/3/95

Aceito em 29/5/95

O captopril, primeiro IECA administrado via oral e com mais de 10 anos de uso em nosso meio<sup>20</sup>, atua com maior eficácia anti-hipertensiva, quanto mais elevada for a atividade plasmática da renina (APR), e atua como poupador de potássio favorecendo, sobretudo, sua espoliação. Hidroclorotiazida, diurético e anti-hipertensivo com efeito natriurético e espoliador de potássio, produz significativo aumento na APR. Assim, a associação de captopril e diurético é lógica e racional.

O objetivo do presente trabalho foi determinar a eficácia e tolerabilidade da associação captopril 50mg + hidroclorotiazida 25mg, em dose única diária, a portadores de HA primária leve a moderada.

### Métodos

O estudo foi constituído por 471 pacientes ambulatoriais, de ambos os sexos, com diagnóstico de HA primária leve a moderada não complicada (OMS estágios I e II), de múltiplos centros e clínicas privadas, com idades entre 18 e 80 anos, que ao final de 2 semanas, sem medicação anti-hipertensiva, mantinham níveis de pressão arterial diastólica (PAD) entre 95 e 110mmHg. A pressão arterial (PA) foi verificada na posição sentada após 10min de descanso em duas determinações consecutivas, nas quais a PAD não apresentou diferença >5mmHg. Foram excluídos pacientes com história de alergia grave ou hipersensibilidade à droga (especialmente IECA, tiazídicos e sulfonamidas), complicação cardiovascular grave (insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio recente ou eventos cerebrovasculares), insuficiência renal ou hepática, com valores anormais de uréia, creatinina, transaminases ou bilirrubina, mulheres grávidas ou em fase de lactação, ou com potencial de engravidar, abuso de drogas ou álcool, uso concomitante de qualquer terapia anti-hipertensiva ou antiarrítmica, uso de antiácidos, tratamento crônico com agentes anti-inflamatórios não esteroidais, ou qualquer outra doença severa ou terapia que pudesse interferir no curso da avaliação. O estudo foi feito sob as condições da declaração de Helsinque/Tóquio/Veneza. Todos foram devidamente informados e deram sua aprovação escrita para participar do estudo.

Após o período sem medicação anti-hipertensiva, os pacientes foram submetidos a anamnese, avaliação clínica e receberam meio comprimido de captopril 50mg + hidroclorotiazida 25mg, dose única diária pela manhã, 1h antes das refeições (dia 0). As visitas de avaliação foram realizadas a cada mês após o início da terapêutica até 90 dias. Se a PAD permanecesse no 30º dia >90mmHg, a dose era duplicada. Consideraram-se critérios de exclusão do paciente ao estudo, a piora do controle pressórico, níveis de PAD  $\geq 115$ mmHg ou pressão arterial sistólica (PAS) >200mmHg, ocorrência de eventos adversos graves relacionados com a droga em estudo, intervenção terapêutica não permitida pelo

protocolo, suspeita de baixa aderência ao tratamento, definida como ingestão <75% da medicação prescrita, gravidez, preferência pessoal do paciente, ou qualquer outra situação que, na opinião do investigador, não permitisse continuidade no estudo. Durante as visitas de controle foram anotados eventuais efeitos colaterais e realizado exame físico completo, observando-se particularmente peso, frequência cardíaca (FC) e PA. A PA foi aferida no membro superior direito com o paciente na posição sentada após 10min de repouso, por duas vezes consecutivas, anotando-se a média dos valores e desprezando-se aquelas cuja PAD apresentasse diferença >5mmHg. A resposta pressórica foi definida quando a PAD  $\leq 90$ mmHg, e para melhor avaliação dos resultados, como eficácia anti-hipertensiva quando a PAD  $\leq 90$ mmHg e queda da PAD  $\geq 10$ mmHg. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado segundo a fórmula de Ketelet: peso (kg) dividido pela altura ao quadrado.

Como eventos adversos foram considerados sinais ou sintomas referidos espontaneamente pelos pacientes, que apareceram ou pioraram durante o curso do tratamento, catalogados pelos investigadores de acordo com a severidade e relação com a droga.

Os testes estatísticos empregados foram o exato de Fisher e o qui-quadrado para comparação de frequências. Os valores de PA e pulso foram comparados pelo teste "t" de Student bicaudal para amostras pareadas ou independentes. Foram considerados níveis de significância estatística os valores de  $p < 0,05$ . Os resultados foram apresentados sob forma de média  $\pm$  desvio-padrão.

### Resultados

As características dos pacientes antes do tratamento ativo com captopril + hidroclorotiazida estão representadas na tabela I. Foram estudados 471 pacientes com idade média de  $51 \pm 12$  (limites 22 a 80) anos, metade do sexo masculino, 77% de raça branca, 13% pretos, 7% mulatos e 3% orientais. O peso e altura média foram  $73 \pm 13$ kg e  $167 \pm 9$ cm, respectivamente. Foram considerados portadores de HA leve, 284 (61%) pacientes e os restantes 185 (39%) como HA moderada; média de duração da HA de  $5,7 \pm 5,5$  (limites 0 a 32) anos. História familiar de HA foi relatada em 305 (87%) pacientes. O hábito de fumar, inatividade física e uso de anticoncepcionais foram registrados em 121 (32%), 240 (64%) e 21 (11%) casos, respectivamente; doenças concomitantes estiveram presentes em 148 (31%) pacientes.

Terapia anti-hipertensiva prévia foi referida por 259 (55%) indivíduos, sendo quanto à frequência: diurético 35%,  $\beta$ -bloqueador 12%, antagonistas do cálcio 10%, drogas de ação central 6%, IECA 6%, metildopa 0,4%. Sessenta e oito (26%) pacientes faziam uso de 2 drogas anti-hipertensivas e outros 10 (4%) relataram uso de 3 ou mais anti-hipertensivos.

A figura 1 representa a evolução pressórica antes e

**Tabela I - Características dos pacientes antes do tratamento ativo com captopril + hidroclorotiazida.**

Número	471
Idade (anos)	51 ± 12
Sexo masculino	234 (50%)
Raça branca	291 (77%)
Peso (kg)	73 ± 13
Altura (cm)	167 ± 9
Duração da hipertensão (anos)	5.7 ± 5.5
Grau de hipertensão	
Leve	284 (61%)
Moderada	185 (39%)
Terapêutica anti-hipertensiva prévia	259 (55%)
Pressão arterial sistólica (mmHg)	162 ± 16
Pressão arterial diastólica (mmHg)	103 ± 6
Frequência cardíaca (bpm)	82 ± 11

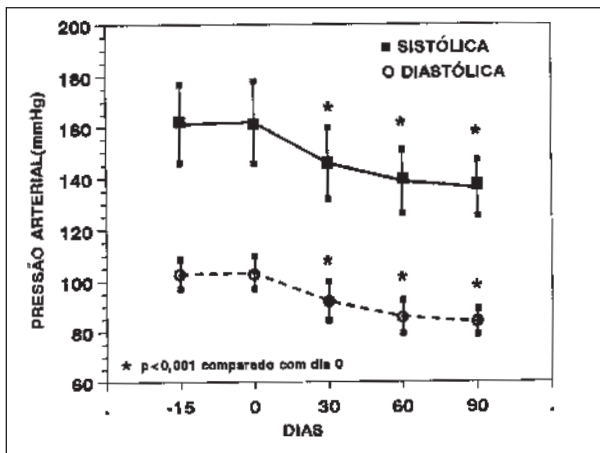


Fig. 1 - Evolução da pressão arterial e frequência cardíaca antes e durante tratamento com captopril + hidroclorotiazida. \* p<0,05 em relação à semana 0.

durante o tratamento com captopril + hidroclorotiazida. A PAS/PAD 15 dias antes de começar o estudo foi de 161 ± 15/103 ± 6 mmHg. Já no dia 0 foi de 162 ± 16/104 ± 6 mmHg, registrando redução significativa (p < 0,001), a partir do 30º dia do tratamento, 146 ± 14/92 ± 8 mmHg, e mais acentuada (p < 0,001 comparado com 30º dia de tratamento) no 60º (139 ± 12/86 ± 7 mmHg), mantendo-se essa resposta até o 90º dia de tratamento (136 ± 11/84 ± 5 mmHg). O decréscimo diferencial de PA em relação à PA inicial foi de 10 ± 7/11 ± 7 mmHg no 30º dia, 14 ± 8/17 ± 7 mmHg no 60º dia, e de 16 ± 8/19 ± 6 mmHg no 90º dia, todas com significância estatística (p < 0,001) comparadas ao dia 0.

A eficácia anti-hipertensiva (PAD ≤ 90 mmHg e queda da PAD ≥ 10 mmHg) foi observada em 384 (82%) pacientes no 90º dia de tratamento. Destes, 223 (51%) utilizaram 1/2 comprimido/dia da associação captopril 50mg + hidroclorotiazida 25mg, enquanto que 173 (40%) necessitaram dobrar a dose. Em 39 casos (9%) não foi registrada a mudança de dose.

A FC no dia 0 de 82 ± 11 bpm variou para 80 ± 8 bpm no 30º dia, 79 ± 8 bpm no 60º e 79 ± 7 bpm no 90º; o peso inicial de 73 ± 13 kg, variou para 73 ± 12 kg no 30º dia,

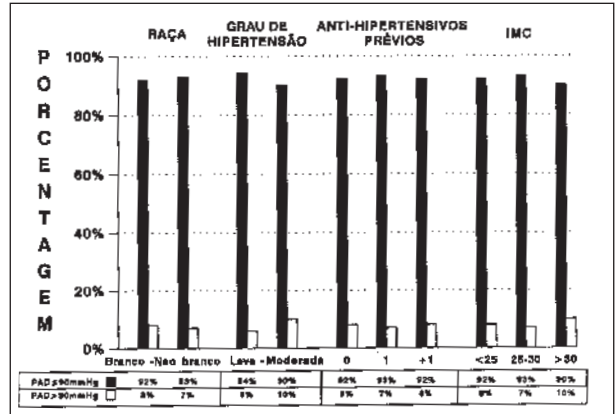


Fig. 2 - Porcentagem dos pacientes que obteve resposta pressórica após 12 semanas com captopril + hidroclorotiazida de acordo com a idade (≤ 50 - barra vazia; ou > 50 anos - barra cheia), cor (branca - barra vazia; ou não branca - barra cheia) e grau de obesidade avaliado pelo índice de massa corpórea (IMC) e classificado como magro (IMC ≤ 25 - barra vazia), obeso moderado (25 < IMC < 30 - barra cheia) e obeso (IMC ≥ 30 - barra com linhas transversais).

72 ± 12 kg no 60º e 72 ± 12 kg no 90º, ambas variáveis sem significância estatística.

Quando a PA foi avaliada em relação à raça observou-se normalização da PA (PAD ≤ 90 mmHg) em 327 (92%) pacientes de cor branca e em 108 (93%) de raça não branca, não encontrando-se diferença significativa entre os grupos. Controle pressórico (PAD ≤ 90 mmHg) foi obtido em 268 (94%) hipertensos leves e em 167 (90%) hipertensos moderados, também sem diferença estatística significativa (fig. 2).

Com relação ao tratamento anti-hipertensivo prévio, os 471 pacientes foram divididos em 3 grupos: 1º aqueles que não tomaram nenhum anti-hipertensivo prévio; 2º os que utilizaram apenas uma medicação anti-hipertensiva e 3º os que tomaram mais de um anti-hipertensivo. No 1º grupo obteve-se resposta pressórica adequada (PAD ≤ 90 mmHg) em 145 (92%) pacientes, no 2º em 200 (93%) casos e no 3º grupo, em 90 (90%) indivíduos sem diferença estatisticamente significativa entre eles (fig. 2).

Para verificar a influência do grau de obesidade sobre o controle pressórico, utilizou-se o IMC para dividir a população em 3 grupos: IMC ≤ 25, com 192 (41%) indivíduos considerados magros; 25 < IMC < 30, com 220 (47%) classificados como obesos moderados e IMC ≥ 30, composto de 59 (12%) pacientes considerados obesos. A resposta pressórica satisfatória foi obtida em 177 (92%) pacientes magros; em 205 (93%) obesos moderados; e em 53 (90%) obesos, sem haver diferença significativa em relação à resposta pressórica entre os 3 grupos (fig. 2).

A figura 3 representa a porcentagem dos efeitos colaterais antes e após o tratamento; 151 (32%) pacientes referiram 242 efeitos adversos com terapêutica anti-hipertensiva prévia, 15 dias antes de começar o estudo. Comparando-se com o período pré-droga no 30º dia, 91 (19%) (p < 0,001) relataram 115 efeitos adversos; no 60º dia, 58 (12%) (p < 0,001), 65 reações adversas e no 90º dia, 41 (9%) (p < 0,001), 43 efeitos adversos. As queixas



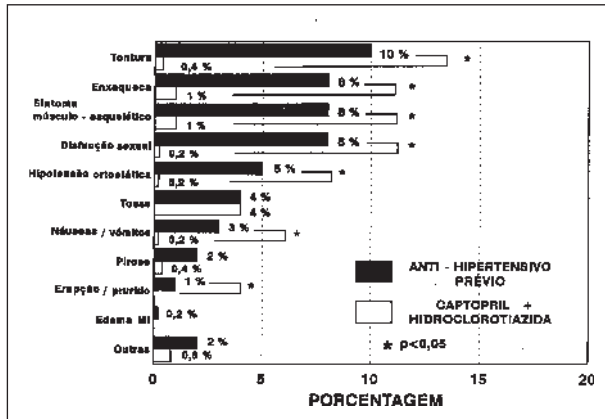


Fig. 3 - Comparação das porcentagens de reações adversas registradas antes e após o uso da associação captopril + hidroclorotiazida.

com tratamento anti-hipertensivo prévio foram tontura (10%), enxaqueca (8%), dor muscular (8%), disfunção sexual (8%), hipotensão ortostática (5%), tosse (4%), náuseas e vômitos (3%), pirose (2%) erupção e prurido (1%), edema de membros inferiores (0,2%) e outras (2%) (sonolência, moleza, câimbras, etc). Já com a droga, as reações adversas referidas no 30º dia do estudo foram tosse (6%), tontura (6%), enxaqueca (4%), dor muscular (3%), náuseas e vômitos (2%), erupção e prurido (1%), edema de membros inferiores (0,2%) e outras (2%). No 60º dia após o começo do estudo, os efeitos mais comuns relatados foram tosse (6%), tontura (2%), dor muscular (1,5%), enxaqueca (1%), hipotensão ortostática (0,6%), pirose (0,4%), disfunção sexual (0,2%), e outras (1%); finalmente no 90º dia, as queixas foram tosse (4%), enxaqueca (1%), dor muscular (1%), tontura (0,4%), pirose (0,4%), hipotensão ortostática (0,2%), disfunção sexual (0,2%), náuseas e vômitos (0,2%), e outras (0,8%).

Do total de pacientes, 26 (5,4%) não terminaram o estudo, 13 (2,7%) por apresentarem reações adversas, relacionadas à droga em 12 (2,5%) casos e não relacionadas em 1 (0,2%). Das reações adversas intoleráveis, a tosse foi referida em 4 casos (1%), tontura em 2 (0,5%), dor muscular em 2 (0,5%) e náuseas e vômitos, insônia, excitação, boca amarga e edema de tornozelo em 1 caso cada (0,3%). Além disso, 13 pacientes foram excluídos devido a abandono de seguimento, violação do protocolo ou preenchimento de algum critério de exclusão, restando 445 pacientes que completaram o estudo.

## Discussão

Este estudo multicêntrico mostrou que após 90 dias de tratamento, a associação captopril 50mg + hidroclorotiazida 25mg, administrada em dose única diária, foi eficaz como agente anti-hipertensivo em termos de redução da PA em portadores de HA leve a moderada. Com esta associação a eficácia anti-hipertensiva (PAD  $\leq$ 90mmHg e queda da PAD  $\geq$ 10mmHg) foi verificada

em 384 pacientes, representando 82% da população, dados concordantes com outros estudos, onde os índices de resposta a esta combinação estão entre 58 e 92%<sup>18,19,21-28</sup>. Foi referida baixa incidência de reações adversas que foram bem toleradas.

A interação entre IECA e diuréticos é complexa, envolvendo íntima relação entre equilíbrio de sódio e outros eletrólitos, função renal e sistema renina-angiotensina-aldosterona. A ação anti-hipertensiva dos diuréticos é exercida pela redução inicial do volume extracelular, com posterior diminuição da resistência vascular periférica. A queda da volemia, resultado do seu efeito natriurético, provoca aumento da atividade da renina plasmática, que inclusive pode limitar seu efeito redutor da PA<sup>2,13-15</sup>. A ação farmacológica do captopril, inibindo a IECA<sup>1</sup>, interrompe a cascata ativadora do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A queda imediata da PA é provocada principalmente pela diminuição da vasoconstricção. Adicionalmente, por ser a enzima conversora a própria cininase II, responsável pela degradação das cininas, seu acúmulo acentua a vasodilatação. Além disso, o aumento dos níveis de bradicinina estimula a produção de prostaglandinas, outro fator que contribui para ação hipotensora. Portanto, a associação destes dois fármacos é lógica e efetiva, explicando a ação sinérgica da associação e maior porcentagem de pacientes respondedores encontrada neste e em outros estudos, quando comparada a cada uma das drogas isoladamente. Para exemplificar estes fatos tem sido mostrado que, a taxa de resposta aos IECA ao redor de 60%, aumentou para valores acima de 80% em pacientes hipertensos, pela adição de um diurético ou pela introdução de uma dieta pobre em sal<sup>29-33</sup>.

O perfil de renina plasmática na maior parte dos pacientes negros ou obesos é baixo, provavelmente pela inabilidade para se excretar sódio<sup>34</sup> nos negros, ou pela presença de hiperaldosteronismo secundário nos obesos e maior sensibilidade da adrenal à angiotensina II<sup>35</sup>, em que a resposta destes pacientes aos IECA é comparativamente menor. Em nosso trabalho, a utilização combinada de IECA + diurético, não mostrou diferença estatística entre os pacientes quanto a cor e grau de obesidade, semelhante a outros estudos<sup>4,5,25</sup>. O emprego da associação, atuando concomitantemente sobre o sistema renina-angiotensina e balanço de sódio, anula a predominância de um destes fatores na manutenção da pressão elevada. De fato, os pacientes hipertensos com baixo nível de renina, particularmente da raça negra, apresentam melhor resposta à combinação de captopril com um diurético do que a qualquer dos agentes isoladamente<sup>36</sup>. A FC e o peso não variaram significativamente no decorrer do tratamento, dado similar a outros estudos publicados<sup>22</sup>.

Na maioria dos pacientes a combinação de captopril 50mg + hidroclorotiazida 25mg foi bem tolerada, com taxa de interrupção do tratamento devido a reações

adversas de 2,7% (13 pacientes). Além disso, salientamos a diminuição do número de pacientes [151 (32%)] e da frequência de efeitos adversos (242) registrados com terapia anti-hipertensiva prévia, comparada com a associação captopril + hidroclorotiazida neste estudo [41 pacientes (9%), 43 relatos]. Acrescente-se ainda que as reações adversas referidas pelos pacientes foram similares às de outros estudos<sup>22-24</sup>.

Algumas razões podem explicar a diminuição dos efeitos colaterais. A combinação captopril + hidroclorotiazida permite o uso de cada componente em doses mais baixas do que usada isoladamente. Neste estudo, 223 pacientes normalizaram a PA (PAD  $\leq$ 90mmHg) com meio comprimido/dia da associação captopril 50mg + hidroclorotiazida 25mg. Se as reações adversas provocadas pelo captopril e/ou diuréticos estão relacionadas à dose maior de cada um isoladamente, então esta estratégia deve levar à incidência mais baixa quando combinados<sup>36</sup>.

Em conclusão, a associação captopril 50mg + hidroclorotiazida 25mg, dose única diária, é agente anti-hipertensivo efetivo e bem tolerado, podendo ser opção de primeira escolha no tratamento de pacientes com HA leve a moderada.

## Referências

1. Waeber B, Nussberger J, Brunner HR - Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, eds - Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. New York, Raven Press 1990; 2209-32.
2. Gavras H, Brunner HR, Laragh JH, Sealey JE, Gavras I, Vukovich RA - An angiotensin converting enzyme inhibitor to identify and treat vasoconstrictor and volume factors in hypertensive patients. *N Engl J Med* 1974; 291: 817-21.
3. Johnston CI, Millar JA, McGrath BP, Matthews PG - Long-term effects of captopril (SQ 14,225) on blood pressure and hormone levels in essential hypertension. *Lancet* 1979; ii: 493-5.
4. Vidt DG - A controlled multiclinic study to compare the antihypertensive effects of MK-421, hydrochlorothiazide, and MK-421 combined with hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Hypertens* 1984; 2(suppl 2): 81-8.
5. Weinberger MH - Blood pressure and metabolic responses to hydrochlorothiazide, captopril, and the combination in black and white mild-to-moderate hypertension patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7(suppl 1): 52-5.
6. Wing LMH, Chalmers JP, West MJ et al - Treatment of hypertension with enalapril and hydrochlorothiazide or enalapril and atenolol: contrasts in hypotensive interactions. *J Hypertens* 1987; 5(suppl 5): 603-6.
7. 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 1): 36-42.
8. Muisan G, Agabiti-Rosei E, Buoniconiti R et al - Antihypertensive efficacy and tolerability of captopril in the elderly: comparison with hydrochlorothiazide and placebo in a multicenter, double-blind study. *J Hypertens* 1987; 5(suppl 5): 599-602.
9. Brunner HR, Gavras H, Waeber B - Enhancement by diuretics of the antihypertensive action of long-term angiotensin converting enzyme blockade. *Clin Exp Hypertens* 1980; 2: 639-57.
10. Andren L, Weiner L, Svensson A, Hansson L - Enalapril with either a very low or low dose of hydrochlorothiazide is equally effective in essential hypertension. A double-blind trial in 100 hypertensive patients. *J Hypertens* 1983; 1(suppl 2): 384-6.
11. Thind GS, Mahapatra RK, Johnson A, Coleman RD - Low-dose captopril administration in patients with moderate-to-severe hypertension treated with diuretics. *Circulation* 1983; 67: 1340-5.
12. Yoneda S, Karo T, Koketsu M et al - Single administration of captopril and combined use with beta-blocker and thiazide diuretic in the treatment of essential hypertension. *Angiology* 1991; 42: 914-23.
13. Ibsen H, Leth A, Hollnagel H et al - Renin-angiotensin system in mild essential hypertension: the functional significance of angiotensin II in untreated and thiazide-treated hypertensive patients. *Acta Med Scand* 1979; 205: 547-55.
14. Vaughan ED, Carey RM, Peach MJ, Ackerly JA, Ayres CT - The renin response to diuretic therapy: a limitation of antihypertensive potential. *Circ Res* 1978; 42: 376-81.
15. Leonetti G, Gerzoli L, Sala C, Eianchini C, Serseni L, Zanchetti A - A relationship between the hypotensive and renin-stimulating actions of diuretics therapy in hypertensive subjects. *Clin Sci Mol Med* 1978; 55(suppl 4): 307S-309S.
16. Pollare T, Lithell H, Berne C - A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321: 868-73.
17. Weinberger MH - Influence of an angiotensin converting-enzyme inhibitor on diuretic-induced metabolic effects hypertension. *Hypertension* 1983; 5(suppl 3): 132-8.
18. Costa FV, Borghi C, Boschi S, Ambrosioni E - Differing dosages of captopril and hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension: Long-term effects on metabolic values and intracellular electrolytes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7: 70s-6s.
19. Franco RJS, Sampaio M, Balbi AL, Martin LC, Luna RL - Estudo aberto comparativo captopril + hidroclorotiazida versus clortalidona para tratamento da hipertensão leve e moderada. *Arq Bras Cardiol* 1991; 65: 169-72.
20. Mion Jr D, Silva HB, Marcondes M - Captopril na terapêutica da hipertensão resistente. Estudo multicêntrico. *Arq Bras Cardiol* 1983; 40: 363-7.
21. Hatab SA, Santos AG - Eficácia e segurança do captopril em baixas doses, isolado ou associado a diuréticos no tratamento da hipertensão leve e moderada. *Arq Bras Cardiol* 1984; 42: 227-30.
22. Ferraz R, Kern P, Ciriadès P - Uso de lprolil-D em pacientes com hipertensão leve a moderada tratados em ambulatórios de medicina de grupo. *Arq Bras Cardiol* 1993; 67: 137-40.
23. Nascimento LOT, Spritzer N - Tratamento da hipertensão arterial leve a moderada com o uso da associação captopril e hidroclorotiazida em pacientes não responsivos a diuréticos associados a alfa-metilidopa ou propranolol ou nifedipina. *Rev Bras Med* 1990; 47: 440-8.
24. Romeo R, Sorace R, Strano F et al - Captopril e hidroclorotiazida em combinação em 546 pacientes com hipertensão de leve a moderada. Um estudo multicêntrico. *Arq Bras Cardiol* 1991; 65: 169-72.
25. Franco RJS, Curi PR, Kohlmann Jr O et al - Captopril na hipertensão arterial leve e moderada resistente à diureticoterapia. Estudo multicêntrico. *Arq Bras Cardiol* 1992; 58: 237-42.
26. Baumgart P, Tenschert W, Vetter H - Efficacy of low dose captopril once daily in diuretic resistant hypertension. *Postgrad Med J* 1986; 62(suppl 1): 127-30.
27. Rasmussen S, Leth A, Ibsen H, Meta N, Nielsen F, Giese J - Converting enzyme inhibitor in mild and moderate essential hypertension. *Acta Med Scand* 1986; 219: 29-36.
28. Gavras I, Gavras H - Clinical utility of angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertension. *Am J Med* 1986; 81(suppl 4c): 28-31.
29. Brunner HR, Turini GA, Waeber B, Nussberger J, Biollaz J - The Clinical application of converting enzyme inhibitors. *Clin Exp Hypertension* 1983; A5: 1355-66.
30. Johnston CI, Arnold LF, Hiwatari M - Angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *Drugs* 1984; 27: 271-7.
31. Navis GJ, De Jong PE, Donker AJM, Van der Hem GK, De Zeeuw D - Diuretic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor: comparison of low and liberal sodium diet in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9: 743-8.
32. MacGregor GA, Markandu ND, Singer DRJ, Cappuccio FP, Shore AC, Sagnella GA - Moderate sodium restriction with converting enzyme inhibitor in essential hypertension. *Br Med J* 1987; 294: 531-4.
33. Singer DRJ, Markandu ND, Sugden AL, Miller MA, MacGregor GA - Sodium restriction in hypertensive patients treated with a converting enzyme inhibitor and thiazide. *Hypertension* 1991; 17: 798-803.
34. Dustan HP, Curtis JJ, Luke RG, Rostand SG - Systemic hypertension and the kidney in black patients. *Am J Cardiol* 1987; 60: 73-1-7-1.
35. Rocchini AP, Katch VL, Grekin R, Moorehead C, Anderson J - Role for aldosterone in blood pressure regulation of obese adolescents. *Am J Cardiol* 1986; 57: 613-8.
36. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents - Captopril: evaluation of low doses, twice-daily and the addition of diuretic for the treatment of mild to moderate hypertension. *Clin Sci* 1982; 63(suppl 8): 443s-5s.