

Captopril Associado à Hidroclorotiazida no Tratamento da Hipertensão Leve e Moderada. Estudo Multicêntrico Brasileiro

José Luiz Santello, Décio Mion Jr e Pesquisadores Associados

São Paulo, SP

Objetivo – Avaliar a eficácia e tolerabilidade da associação de captopril 50mg com hidroclorotiazida 25mg em hipertensos com pressão arterial diastólica (PAD) entre 95 e 115mmHg.

Métodos – Estudo aberto, multicêntrico, não comparativo. Na fase inicial, durante 2 semanas, os pacientes receberam placebo, seguida de ½ comprimido da associação. Os pacientes foram avaliados após 4, 8 e 12 semanas. Após 8 semanas de tratamento, naqueles em que a PAD foi >90mmHg, foi prescrito um comprimido/dia.

Resultados – Foram analisados 433 pacientes, com idades de 47±10 anos, sendo 30% mulheres e 76% brancos. As pressões sistólica/diastólica iniciais foram de 156±16/103±11mmHg, após 14 dias de placebo, 156±15/103±9mmHg ($p>0,05$) e, após 4, 8 e 12 semanas, mostraram progressiva redução ($p<0,05$) para 143±14/95±11, 140±13/91±9 e 134±11/86±8mmHg. O controle pressórico foi observado em 45, 67 e 88% ($p<0,05$), após 4, 8 e 12 semanas. Tosse foi o sintoma mais importante registrado em 7% dos pacientes em placebo e 12% nos que usavam a associação. A tolerabilidade foi considerada boa por 98% dos pacientes.

Conclusão – A associação de captopril com hidroclorotiazida é eficaz e tem boa tolerabilidade, sendo prescrita em dose única diária em monoterapia, para hipertensos leves e moderados.

Palavras-chave: captopril, hidroclorotiazida, hipertensão

Association of Captopril and Hydrochlorothiazide in Mild and Moderate Hypertension

Purpose – To evaluate the effectiveness and tolerance of the association of captopril 50mg and hydrochlorothiazide 25mg in hypertensive patients with diastolic pressure between 95 and 115 mmHg.

Methods – An open, multicenter and non-comparative study was performed. After 2 weeks of placebo, the patients received ½ tablet of drug association. Patients were evaluated after 4, 8 and 12 weeks, and those who had diastolic pressure >90mmHg after 8 weeks of therapy received 1 tablet/day.

Results – The results of 433 patients were analyzed: 47±10 years old, 30% female, 76% white. Initial systolic and diastolic pressures were 156±16 and 103±11mmHg and after 14 days of placebo were 156±15 and 103±9mmHg ($p>0,05$). Systolic/diastolic pressure after 4, 8 and 12 weeks of treatment reduced progressively ($p<0,05$) to 143±14/95±11, 140±13/91±9 and 134±11/86±8mmHg. Blood pressure control was observed in 45, 67 and 88% ($p<0,05$) of patients after 4, 8 and 12 weeks. Cough was the most important symptom, registered in 7% of patients under placebo and 12% in patients under treatment. The tolerance was considered good for 98% of patients.

Conclusion – The association of captopril with hydrochlorothiazide is effective with good tolerance, being indicated as a once a day monotherapy for mild and moderate hypertension.

Key-words: captopril, hydrochlorothiazide, hypertension

Arq Bras Cardiol, volume 71 (n° 5), 713-716, 1998

Os diuréticos tiazídicos foram os primeiros anti-hipertensivos disponíveis para uso em larga escala. Lançados em meados dos anos 50 continuam a ser administrados, isolados ou em associação, a milhões de hipertensos em todo o mundo². Foi com esta classe de drogas que se demonstrou redução da morbimortalidade com o tratamento anti-hipertensivo³.

O captopril, inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA), foi introduzido para uso clínico na HA nos anos 80⁴. O mecanismo de ação do captopril, inibindo a conversão de angiotensina I para II, reduz os efeitos da angiotensina II, como, vasoconstrição, liberação de aldosterona, lesão endotelial e síntese protéica vascular e miocárdica⁵. Com a utilização dos IECA, em estudos experimentais e ensaios clínicos, foi demonstrada a redução da hipertrofia vascular e miocárdica, e a baixa incidência de efeitos colaterais. Assim, foi comprovado que o bloqueio da conversão da angiotensina I para II está associado à regressão da lesão dos órgãos-alvo da HA⁶⁻⁹.

A associação de captopril, o mais conhecido inibidor de conversão, à hidroclorotiazida, em dose baixa, o mais prescrito diurético tiazídico, oferece vantagens características do anti-hipertensivo ideal, como, controle da pressão arterial (PA), redução da mortalidade cardiovascular, proteção cardíaca e renal, custo acessível e baixa incidência de efeitos colaterais.

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e a tolerabilidade anti-hipertensiva da associação de captopril com hidroclorotiazida em hipertensos leves e moderados.

Métodos

Foram analisados 433 hipertensos essenciais, com idades entre 18 e 75 anos e pressão arterial diastólica (PAD) entre 95 e 115mmHg, ao final de duas semanas de período placebo.

Foram excluídos pacientes com HA secundária, hepatopatias graves ou uso regular de drogas psicotrópicas, assim como gestantes. As mulheres férteis só participaram do estudo, na vigência de contracepção regular associada a teste negativo para gestação, antes da introdução da droga ativa.

Os pacientes que apresentassem potássio sérico >5mEq/L após a introdução da droga ativa ou PAD >115mmHg ou pressão arterial sistólica (PAS) <90mmHg durante o tratamento ativo, bem como aqueles que apresentassem quadros alérgicos atribuíveis às drogas em uso, foram excluídos do estudo.

Todos os participantes que concordaram em participar do estudo assinaram consentimento informando padrão.

A eficácia anti-hipertensiva da associação de captopril com hidroclorotiazida em hipertensos essenciais foi analisada em estudo aberto, multicêntrico, não comparativo, com um período placebo inicial.

O protocolo constou de dois períodos de estudo: a) período placebo – com duração de duas semanas e uma consulta no início e outra ao final do período; b) período de

tratamento – com duração de 12 semanas e consultas após quatro, oito e 12 semanas de tratamento.

Na 1ª consulta do período placebo, os pacientes foram avaliados clinicamente, a medicação eventualmente em uso foi interrompida e prescrito placebo, um comprimido/dia. Após 15 dias, na 2ª consulta do período placebo foi realizada a seleção dos pacientes de acordo com o nível de PAD. Os pacientes que apresentaram PAD em posição sentada entre 95 e 115mmHg foram admitidos no estudo e receberam prescrição de ½ comprimido/dia, via oral, pela manhã, da associação de captopril 50mg com hidroclorotiazida 25mg.

Os pacientes foram reavaliados após quatro, oito e 12 semanas de tratamento. Aqueles que não apresentaram PAD ≤90mmHg após oito semanas de tratamento passaram a receber um comprimido/dia da associação de captopril 50mg com hidroclorotiazida 25mg durante mais quatro semanas, completando 12 semanas de tratamento.

No final do período placebo os pacientes foram submetidos a eletrocardiograma (ECG) e dosagens séricas de glicemia, creatinina e potássio. Quando possível, foi realizado ecocardiograma e exame fundoscópico.

A PA foi medida com a mesma técnica nas cinco consultas do estudo. A PAS e PAD foram identificadas, quando do aparecimento e desaparecimento dos sons de Korotkoff. A PA foi medida sempre no braço direito, na posição sentada; sendo consideradas válidas as medidas da PA que não apresentassem diferenças >4mmHg, em relação à média das medidas anteriores. Para fins de análise, foi considerada a média aritmética de três medidas válidas.

Em todas as consultas foi medido o peso corpóreo e avaliada a presença e intensidade de efeitos adversos.

Foram obtidas informações sobre os rendimentos mensais e grau de instrução, para posterior correlação destes parâmetros com a eficácia do tratamento anti-hipertensivo.

Ao final do estudo foi aplicado um questionário para que cada pesquisador avaliasse os resultados obtidos.

Os resultados serão apresentados como média ± desvio padrão. Foram empregados testes paramétricos para variáveis que apresentam distribuição normal, como a PA e o peso. Foi utilizada análise de variância paramétrica, com o uso do teste de Bonferroni para identificação das diferenças entre duas situações, para os valores de PAS e PAD. Valores de $\alpha < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Resultados

Dos 433 hipertensos essenciais selecionados, completaram o estudo 392 pacientes com idade média de 47±10 anos, sendo 30% do sexo feminino e 76% brancos. As razões que impediram os pacientes de terminar o estudo foram: a) solicitação do paciente ou perda de seguimento em 26 pacientes; b) efeitos adversos em seis pacientes; c) PAD >120mmHg em um paciente; e d) questões administrativas, decisão médica ou uso de outras substâncias com interferência sobre a PA, em oito pacientes.

No que se refere à instrução, 46% da população analisada cursou o 1º grau, 46% o 2º e 8% eram universitários. A renda familiar declarada foi de até três salários mínimos para 16% dos pacientes; de três a 10 salários para 54%; e superior a 10 salários para 10%.

Dentre os pacientes incluídos na análise, 49% estavam em uso regular de algum anti-hipertensivo, quando convidados a participar deste estudo.

Na 1ª consulta do período placebo as PAS e PAD foram 156 ± 16 e 103 ± 11 mmHg, não havendo diferenças ($p > 0,05$) em relação à consulta 2, após duas semanas de placebo, quando foram 156 ± 15 e 103 ± 9 mmHg.

No período de tratamento houve redução progressiva das PAS e PAD. A PAS passou de 156 ± 15 após o período placebo para 143 ± 14 , 140 ± 13 e 134 ± 11 mmHg ($p < 0,05$) após quatro, oito e 12 semanas de tratamento. A análise estatística mostrou que a PAS após quatro semanas de tratamento era significativamente menor ($p < 0,05$) do que ao final do período placebo e que houve redução adicional estatisticamente significativa após 8 e 12 semanas de tratamento. Da mesma forma, a PAD passou de 103 ± 9 após o período placebo para 95 ± 11 , 91 ± 9 e 86 ± 8 mmHg ($p < 0,05$) após quatro, oito e 12 semanas de tratamento (fig. 1).

Ao final do período de tratamento 63% dos pacientes estavam recebendo $\frac{1}{2}$ comprimido/dia da associação em estudo e 37% estavam com um comprimido/dia.

Foi observada normalização da PA, considerada PAD < 90 mmHg, em 45, 67 e 88% ($p < 0,05$) dos pacientes após quatro, oito e 12 semanas de tratamento. Reduções na PAD ≥ 10 mmHg após quatro, oito e 12 semanas de tratamento foram verificadas em 33, 45 e 62% dos pacientes que apresentavam PAD entre 95 e 100 mmHg ao final do período placebo ($n=78$) e em 59, 70 e 85% dos pacientes que apresentavam PAD entre 100 e 116 mmHg ao final do período placebo ($n=355$).

Não foi observada correlação entre renda familiar ou grau de instrução e eficácia do controle pressórico ou abandono precoce.

Houve discreta redução do peso corpóreo quando foram comparados os valores ao final do período placebo e ao final do período de tratamento ($76,9 \pm 14$ vs $76,2 \pm 14$ kg, $p < 0,05$).

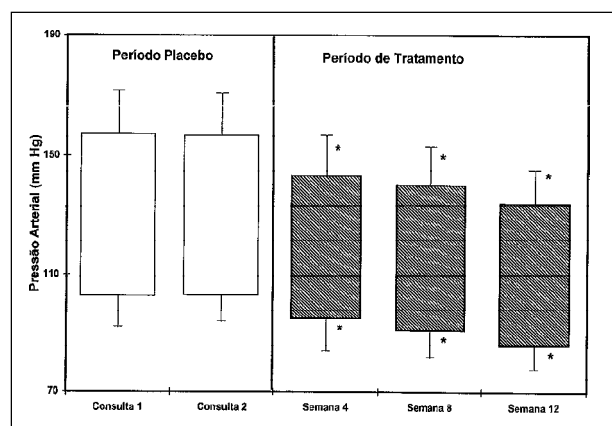


Fig. 1 – Evolução da medida de pressão arterial durante o período do uso de placebo e do tratamento.

A avaliação laboratorial não evidenciou pacientes com insuficiência renal. Diabetes foi diagnosticado em 7% dos pacientes. O ECG evidenciou hipertrofia ventricular esquerda em 23% dos pacientes e o ecocardiograma, realizado em 38%, evidenciou hipertrofia em 15%. A fundoscopia foi alterada em 6% dos pacientes.

No que se refere a tolerabilidade, 14% dos pacientes relataram efeitos adversos após o período placebo e 15, 17 e 20% após quatro, oito e 12 semanas de tratamento ($p > 0,05$). Foram referidos sintomas e sinais diversos, como, tosse, dor muscular, hipotensão, prurido cutâneo, náuseas, pirose, disfunção sexual, cefaléia e irritabilidade. A análise estatística mostrou diferença ($p < 0,05$) entre a frequência observada durante o período placebo e o de tratamento para os sintomas tosse e hipotensão ortostática. O sintoma tosse foi relatado por 7% dos pacientes após o período placebo e 12, 10 e 11% ($p > 0,05$) após quatro, oito e 12 semanas de tratamento. A frequência de hipotensão postural foi de 3% após o período placebo e 5, 2 e 2% após quatro, oito e 12 semanas de tratamento, sendo que o valor obtido após quatro semanas de tratamento foi superior ($p < 0,05$) aos obtidos nas demais avaliações. A tolerabilidade foi considerada boa por 98% dos pacientes.

A maioria dos médicos pesquisadores (97%), em resposta ao questionário, considerou a associação de captopril com hidroclorotiazida eficaz e segura.

Discussão

Este estudo mostrou que a associação de captopril com hidroclorotiazida, independentemente do critério empregado para análise, é eficaz e apresenta boa tolerabilidade, estando indicada como monoterapia em dose única diária para hipertensos leves e moderados. Foi demonstrado também que houve aumento da eficácia com o aumento da dose diária.

Os resultados deste estudo são ainda mais expressivos porque a maioria dos pacientes estudados apresentava HA moderada. Somente 20% apresentava HA leve ($n=78$) com PAD < 100 mmHg após 15 dias de placebo. Ainda em relação à casuística, diferentemente de outros estudos semelhantes, a maioria dos pacientes estudados era do sexo masculino (70%). Do ponto de vista de instrução, a amostra estudada parece ser representativa da classe média urbana, com nível de instrução superponível ao observado para a classe média. Não foi observada correlação entre renda familiar ou grau de instrução e eficácia do controle pressórico ou abandono precoce³.

Cerca de metade dos pacientes fazia uso de algum anti-hipertensivo na 1ª consulta do estudo. Assim, seria esperado que a administração de placebo ocasionasse elevação dos níveis de PA. No entanto, não houve variação significativa da PA na 2ª consulta, após administração de placebo por duas semanas. Três possibilidades devem ser aventadas: uma, é que 15 dias não tenha sido um tempo suficiente para eliminar o efeito das medicações que vinham sendo empregadas; outra é que os pacientes não estives-

sem sendo aderentes ao tratamento prévio, não havendo alteração dos níveis pressóricos com a introdução do placebo; e uma terceira, onde deve ser lembrada que a simples participação em projeto de pesquisa pode levar a mudanças no estilo de vida dos pacientes, o que pode contribuir para manutenção dos níveis pressóricos sob administração de placebo. De qualquer modo este fato não interferiu na análise pois a introdução do tratamento reduziu a PA de modo marcante.

A análise dos efeitos da associação de captopril com hidroclorotiazida sobre a PA foi realizada de diferentes formas, avaliando-se o efeito sobre: a) os valores absolutos da PA; b) o percentual de pacientes com PAD <90mmHg; e c) o percentual de pacientes com redução da PA >10mmHg. Independentemente do critério empregado, os valores obtidos mostram que a eficiência anti-hipertensiva da associação aumentou, progressivamente, com o decorrer do estudo. Devem ser considerados, pelo menos, dois determinantes para este achado: o 1º, é relacionado ao tempo. Assim, a eficácia anti-hipertensiva foi melhor após oito semanas de tratamento do que após quatro semanas, independentemente do critério adotado. Em outras palavras, os resultados obtidos, em termos de queda pressórica, mostram que o efeito máximo da associação é melhor avaliado após dois meses de terapêutica; o 2º, relativo à dose diária. Este estudo mostra que, entre oito e 12 semanas após a introdução da associação, continuou a haver decréscimo da PA. Após oito semanas de tratamento, 37% dos pacientes passaram a receber um comprimido/dia, ou seja, captopril 50mg e hidroclorotiazida 25mg, acarretando acréscimo de 41% no percentual de pacientes com PAD <90mmHg, na última consulta. A associação destes dois aspectos determinou um decréscimo lento e progressivo dos níveis pressóricos. Além disso, este decréscimo foi diretamente proporcional à gravidade da HA. Assim, quanto maior foi a PAD após o período placebo, maiores foram as quedas pressóricas verificadas após oito e 12 semanas de tratamento.

Estes efeitos hemodinâmicos foram bastante favoráveis, de modo que, embora presente, a hipotensão postural foi anotada somente na 1ª consulta, desaparecendo com o seguimento do estudo. Um outro efeito adverso, encontrado neste estudo, foi a tosse, um efeito colateral compartilhado

por todos os IECAs¹⁰. A incidência de 5% de tosse, atribuída ao tratamento, está de acordo com os percentuais observados em outros estudos e não foi dose ou tempo-dependente³. A tolerabilidade global foi considerada boa por médicos e pacientes para uma droga com efeitos hemodinâmicos adequados e bons índices de controle pressóricos.

É preciso ressaltar que esta amostra é representativa de uma população de hipertensos leves e moderados, com vários marcadores positivos para lesão de órgãos-alvo, assim como de fatores de risco para doenças cardiovasculares. Desta forma, 7% dos pacientes eram diabéticos, 6% apresentavam fundoscopia alterada por retinopatia hipertensiva e hipertrofia ventricular esquerda foi identificada em 15% dos pacientes investigados. Cerca de 23% dos hipertensos possuíam alterações no ECG que poderiam ser atribuídas à presença de hipertrofia ventricular esquerda e/ou alterações na perfusão endocárdica. Além disso, cerca de 2% dos pacientes analisados já haviam tido um evento cardiovascular maior, como acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio. Portanto, trata-se de uma população que necessita, além do controle adequado da PA, de abordagem concomitante para a redução de outros fatores de risco e complicações, como por exemplo, a hipertrofia ventricular esquerda e a nefropatia diabética, respectivamente. A nefropatia diabética vem apresentando crescente importância médica e econômica em virtude do aumento do número de pacientes em diálise devido a esta complicação³. Os IECAs são drogas cada vez mais importantes na redução de fatores de risco e complicações, porque são eficazes em reduzir a hipertrofia do ventrículo esquerdo e parecem proteger ou minimizar a progressão da nefropatia diabética¹¹.

Por isso, a associação de drogas com perfis hemodinâmicos complementares e efeitos estruturais aditivos, sobre a hipertrofia cardíaca e vascular deve ser desejável. Este perfil é observável na associação de tiazídicos com IECA e preenchem vários quesitos recomendados para o anti-hipertensivo ideal¹².

Portanto, este estudo mostrou que a associação de captopril com hidroclorotiazida, independentemente do critério empregado para análise, é eficaz e apresenta boa tolerabilidade, estando indicada como monoterapia em dose única diária para hipertensos leves e moderados.

Referências

1. Zanchetti A – Short and long-term perspectives of antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 1993; 6(suppl 2): 1-19.
2. Freis ED – Effects of treatment on mortality in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaged 115-129mmHg. Veterans. Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *JAMA* 1967; 202: 1028-34.
3. Joint National Committee – The Fifth Report of The Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. National Heart Lung and Blood Pressure Institute Publication. EUA. January 1993; 93-1088: 1-49.
4. Case DB, Atlas AS, Laragh JH et al – Clinical experience with blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system by an oral converting-enzyme inhibitor (SQ 14,225) in hypertensive patients. *Prog Cardiovasc Dis* 1978; 21: 195-206.
5. Oren S, Grossmann E, Frohlich ED – Reduction in left ventricular mass in patients with systemic hypertension treated with enalapril, lisinopril, or fosinopril. *Am J Cardiol* 1996; 17: 93-6.
6. Cruckshank JM, Lewis J, Moore V, Dodd A – Reversibility of left ventricular hypertrophy by differing types of antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 1991; 6(suppl 1): 41-7.
7. Bakris GL – Hypertension in diabetic patients – An overview of interventional studies of preserve renal function. *Am J Hypertens* 1993; 6: 140S-7S.
8. Dahlof B, Herlitz H, Urell M, Hansson L – Reversal of cardiovascular structural changes when treating essential hypertension: the importance of renin-angiotensin-aldosterone system. *Am J Hypertens* 1992; 5: 900-11.
9. Laragh, Brenner - Hypertension – Pathophysiology, Diagnosis and Management. New York: Raven Press, 1995.
10. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L – Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95-110.
11. Tomhs Group – Treatment of mild hypertension study. Final results. *JAMA* 1993; 270: 713-24.