

Fernando A. Almeida
Artur B. Ribeiro
Odair Marson
Oswaldo Kohlmann Jr.
Gentil Alves F.^o
Manoel A. Saragoça
Oswaldo L. Ramos

Tratamento da crise hipertensiva com captopril

Avaliou-se a eficiência do captopril, um inibidor da enzima conversora, no tratamento de 28 pacientes em crise hipertensiva de variadas etiologias: 12 com hipertensão arterial maligna, 6 com hipertensão acelerada, 4 com hipertensão renovascular e 6 com hipertensão arterial refratária. A resposta imediata ao captopril foi mais intensa nos pacientes portadores de hipertensão arterial acelerada e maligna e hipertensão renovascular. Assim, em 14 dos 18 pacientes com hipertensão acelerada e maligna, doses entre 150 e 300 mg de captopril foram suficientes para reduzir a pressão arterial a níveis próximos da normalidade. Nos outros 4 pacientes desse grupo, necessitou-se de um diurético para controlar a pressão arterial.

Os 4 pacientes com hipertensão renovascular apresentaram reduções similares na pressão arterial, porém com doses menores de captopril. Os 6 pacientes portadores de hipertensão arterial refratária apresentaram menores reduções pressóricas com doses de captopril entre 50 e 150 mg.

Concluiu-se que captopril foi eficaz para o tratamento inicial de crises hipertensivas de diversas etiologias.

Os quadros de crise hipertensiva, nos quais uma elevação dos níveis tensionais se acompanha de descompensação na função de algum território do sistema cardiovascular, constituem-se na maioria das vezes em urgências clínicas. Nessas condições, os pacientes necessitam muitas vezes de longos períodos de internação hospitalar, sendo em alguns casos obrigatória a utilização de drogas que requerem a monitorização constante da pressão arterial tornando necessário a presença constante de pessoal médico e de enfermagem.

Dentre as situações clínicas que mais freqüentemente se constituem em urgência clínica, destacam-se a hipertensão arterial acelerada e maligna, a encefalopatia hipertensiva, o quadros de acidente vascular cerebral e a hipertensão arterial acompanhada de insuficiência cardíaca esquerda. Além dessas, constitui-se ainda em urgência clínica relativa a hipertensão arterial que se mantém refratária ao controle clínico ambulatorial, apesar do uso adequado de potentes associações anti-hipertensivas.

Em grande parte dos pacientes com quadros de crise hipertensiva pode ser detectado hiperatividade do sistema renina-angiotensina (SRA), a qual pode colaborar com a manutenção dos altos níveis pressóricos e, portanto, da urgência clínica^{1,2}.

Atualmente é possível proceder-se a um bloqueio farmacológico do SRA pela administração de substâncias que interferem com a enzima conversora da angiotensina I, reduzindo assim a produção de angiotensina II. Dentre essas drogas, o captopril (D-3-mercaptopropanoilo-L-prolina; SQ 14225)³, ativo por via oral, apresenta rápida absorção e efeito relativamente prolongado. Esse agente tem mostrado ser eficaz no tratamento da hipertensão arterial renovascular⁴ e da hipertensão arterial essencial severas⁵. Possivelmente, pelas suas características, poderia ter grande utilidade no tratamento das urgências hipertensivas.

O presente trabalho relata nossa experiência com o uso de captopril em pacientes com crise hipertensiva tratados no pronto socorro e ambulatorios do Hospital São Paulo (Escola Paulista de Medicina).

Material e métodos

Estudamos 28 pacientes em situação de urgência clínica: 12 eram portadores de hipertensão maligna (altos níveis tensionais associados à presença de exsudatos moles, hemorragias e edema de papila ao exame de fundo de olho); 6 portadores de hipertensão acelerada (níveis tensionais elevados e presença de exsudatos moles e hemorragias ao exame de fundo de olho);

4 pacientes eram portadores de hipertensão renovascular não controlável por outros medicamentos e 6 eram portadores de hipertensão arterial resistente (pressão diastólica maior que 120 mm Hg durante tratamento anti-hipertensivo apropriado).

Hipertensão arterial maligna ou acelerada - Após o diagnóstico, os pacientes eram hospitalizados e mantidos em repouso e sem medicamentos por um período de 60 minutos, sendo determinada a pressão arterial de 10 em 10 min, para se estabelecer o nível pressórico basal. Após esse período, os pacientes recebiam 150 mg de captopril VO, e a pressão arterial continuava sendo determinada a intervalos de 15 min. Se 2 horas após essa dose de captopril não tivesse ocorrido diminuição da pressão arterial diastólica para níveis menores que 120 mm Hg, uma nova dose de 150 mg era administrada aguardando-se mais 2 horas; se mesmo assim não ocorresse controle pressórico era então administrado 80 mg de furosemide EV. Se ao final desses procedimentos não se obtivesse controle pressórico adequado, o paciente era então tratado com nitroprussiato de sódio.

Após o tratamento hospitalar, esses pacientes eram acompanhados ambulatorialmente recebendo captopril até a dose máxima de 450 mg/dia e um diurético (hidroclorotiazida em doses de até 100 mg/dia para os indivíduos com função renal normal ou furosemide até 120 mg/dia para aqueles pacientes com redução importante da função renal) associando-se, quando necessário, um betabloqueador (propranolol até 320 mg/dia) e também um alfbloqueador (prazosin até 6 mg/dia) se necessário.

Hipertensão arterial renovascular e hipertensão arterial refratária ao tratamento convencional - Inicialmente os pacientes permaneciam em repouso por 60 min, sendo a pressão arterial determinada a cada 10 min para o estabelecimento do nível pressórico basal. A seguir recebiam doses crescentes de captopril, iniciando-se com 25 mg VO, sendo a pressão arterial nesse período determinada a intervalos de 15 min por 2 horas. Se depois de 2 h não ocorresse queda na pressão arterial diastólica igual ou maior que 10 mm Hg era administrada novamente captopril na dose de 50 mg VO e posteriormente de 100 e 150 mg, sucessivamente quando necessário. Considerava-se a dose efetiva de captopril a primeira que reduzisse a pressão diastólica em pelo menos 10 mmHg por um período mínimo de 6 h. A seguir os pacientes eram acompanhados ambulatorialmente recebendo a cada 8 h, a dose de captopril considerada efetiva, o que correspondeu a doses diárias entre 75 e 450 mg. Associava-se, quando necessário, diurético (hidroclorotiazida ou furosemide nas mesmas doses máximas descritas) e, em seguida, se necessário, um betabloqueador (propranolol até 320 mg/dia).

Os exames laboratoriais (hemograma, urina I, proteínas totais e frações, bilirrubinas, transaminases, uréia, creatinina, sódio, potássio, CO total, ácido úrico, cálcio, fósforo e proteinúria de 12 ou 24 h) foram colhidos mensalmente até o 6.º mês e, posteriormente, a cada 3 meses.

No período ambulatorial as visitas eram semanais nos primeiros 4 meses, passando posteriormente a 1 visita mensal.

Os valores pressóricos representam a média de 3 determinações consecutivas da pressão arterial após 10 min. de repouso na posição supina e são apresentados como pressão arterial média (PAM) ($PAM = \text{pressão diastólica} + [(\text{pressão sistólica} - \text{pressão diastólica}) \div 3]$).

Resultados

Hipertensão arterial acelerada e maligna - Na figura 1, apresentamos o comportamento da pressão arterial média naqueles pacientes portadores de hipertensão acelerada e maligna durante a utilização de captopril isoladamente ou associado à furosemide nas primeiras 6 horas do tratamento da urgência. Nota-se que, em 11 dos 18 pacientes, uma única dose oral de 150 mg de captopril foi suficiente para reduzir a pressão arterial até níveis muito próximos dos normais, mantendo-os por um período de pelo menos 6 horas. Em 3 dos 18 pacientes a primeira dose do captopril reduziu a pressão arterial significativamente, porém o adequado controle pressórico só ocorreu com a administração de uma segunda dose também de 150 mg desse medicamento. Nos 4 pacientes restantes, a primeira dose de 150 mg de captopril produziu queda na pressão arterial média de aproximadamente 20 mmHg, a segunda dose não amplificou essa resposta, sendo assim necessária a administração de 80 mg de furosemide EV para se obter um controle pressórico adequado. Dois pacientes haviam apresentado durante o período de internação elevação dos níveis pressóricos 24 a 48 h após o controle pressórico inicial. Nessa ocasião, embora tivessem recebido captopril 450 mg/dia e furosemide 80 mg VO/dia, foi necessária a utilização de nitroprussiato de sódio por um período de aproximadamente 24 horas para controle adequado da pressão arterial.

Dezesseis desses 18 pacientes puderam ser acompanhados ambulatorialmente por um período que variou de 9 a 24 meses. Observamos, no período ambulatorial, que todos os pacientes necessitaram a associação de diurético para controle pressórico adequado. Em 5 deles, a associação de captopril e diurético foi suficiente para controlar a pressão arterial dentro dos níveis normais durante todo o tempo de acompanhamento ambulatorial. Em 8 dos 16 pacientes, foi necessária também a adição de propranolol em doses que variaram de 160 a 360 mg/dia para se conseguir um adequado controle pressórico. Três pacientes necessitaram ainda da associação de prazosin a esse regime terapêutico para obtermos um controle pressórico razoável (pressão diastólica entre 105 e 115 mmHg).

Hipertensão arterial renovascular - Na figura 2, apresentamos as respostas pressóricas individuais ao captopril (antes e após 360 min), bem como as doses efetivas empregadas em 4 pacientes portadores de hipertensão renovascular. Pode-se observar que foram obtidas importantes reduções nas pressões arteriais dos pacientes com doses relativamente baixas de captopril (doses efetivas).

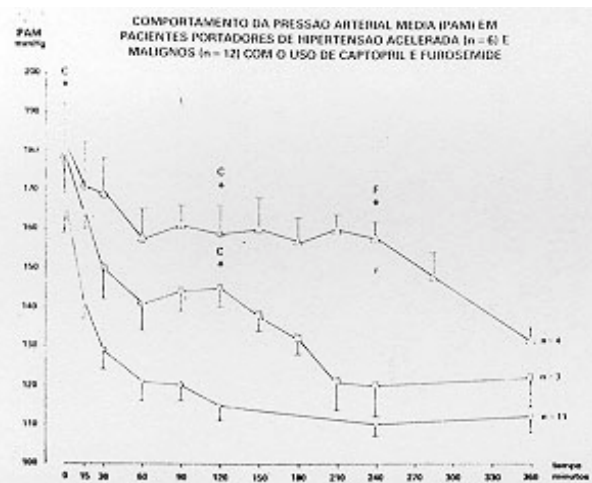


Fig. 1 - Comportamento imediato (durante 360 min.) da pressão arterial média (PAM) em pacientes portadores de hipertensão arterial acelerada (n = 6) e maligna (n = 12) com o uso de captopril 150 mg VO (C) e furosemide 80 mg EV (F). Média ± Erro Padrão.

Esses pacientes, quando acompanhados ambulatorialmente, passaram a receber essa dose de captopril considerada efetiva a cada 8 h aumentando-se a dosagem, se necessário, até uma dose máxima de 600 mg/dia. Alguns pacientes permaneceram controlados com doses baixas de captopril por períodos prolongados (4 a 6 meses). Entretanto, subseqüentemente, observou-se elevação dos níveis tensionais, obrigando à associação de diuréticos em todos os pacientes. Com essa associação (captopril e diurético), conseguimos a normalização da pressão arterial em 2 dos 4 pacientes. Nesses pacientes, posteriormente, a dose de captopril pôde ser reduzida até doses diárias de 300 mg. Dois pacientes necessitaram, além do captopril e diurético, também a associação de propranolol para o adequado controle pressórico. Um desses pacientes apresentou proteinúria intensa obrigando à retirada do captopril, com o que a proteinúria desapareceu e o 2.º paciente desse grupo precisou ser retirado do protocolo, pois ao final de 24 meses, apesar do uso da tríplice terapia (captopril, diurético e propranolol), não obteve controle pressórico adequado.

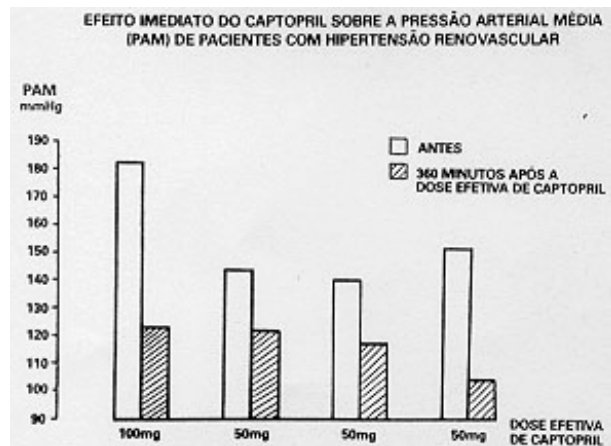


Fig. 2 - Comportamento pressórico individual (antes e após 360 minutos) com diferentes doses efetivas de captopril em pacientes portadores de hipertensão renovascular, em crise hipertensiva. Resultados expressos em pressão arterial média (PAM).

Hipertensão arterial refratária ao tratamento convencional

- Na figura 3, apresentamos a resposta pressórica individual a diferentes doses efetivas de captopril e a medicação anteriormente utilizada naqueles pacientes com hipertensão arterial considerada refratária. Pôde-se observar que apesar da utilização de várias associações anti-hipertensivas, os pacientes apresentavam níveis pressóricos bastante elevados. Ao contrário do observado em hipertensos renovasculares, a dose efetiva de captopril nesses pacientes foi bastante mais elevada (apenas um apresentou resposta satisfatória com doses de 50 mg).

Durante o acompanhamento ambulatorial, esses pacientes receberam captopril entre 450 e 600 mg/dia e já nas fases iniciais foi necessária a associação de furosemide (80 a 120 mg/dia) e propranolol de 120 a 360 mg/dia em todos eles. Ao final de 24 meses, 2 deles foram retirados do protocolo por falha terapêutica; em um foi necessária a retirada de captopril por proteinúria maciça (17,5 g/24h); 2 continuam com a tríplice terapia e em apenas 1 deles foi possível retirar o betabloqueador, permanecendo a pressão arterial controlada apenas com captopril 450 mg/dia e hidroclorotiazida 100 mg/dia.

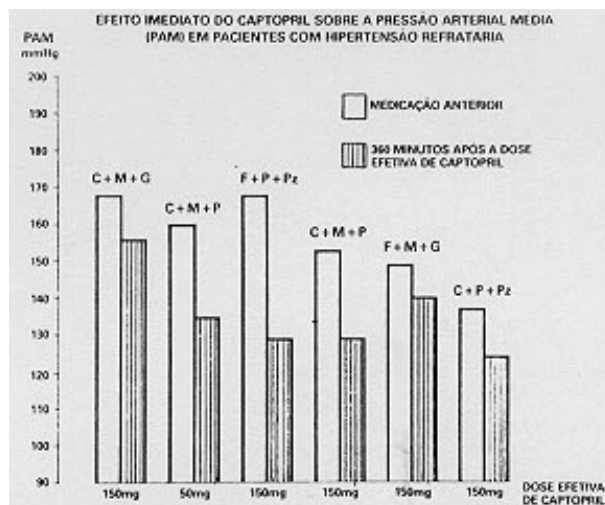


Fig. 3 - Efeito imediato do captopril sobre a pressão arterial média (PAM) em pacientes com hipertensão refratária. Barras vazias representam a PAM durante o uso de medicação anterior, em doses apropriadas de clortalidona (C), metil dopa (M), propranolol (P), prazosin (Pz) e guanetidina (G). Barras hachuradas representam a PAM 360 min. após o uso de captopril.

Efeitos colaterais - Os efeitos colaterais observados foram os mesmos encontrados por outros pesquisadores⁶. Exantema cutâneo ocorreu em 3 desses 28 indivíduos e desapareceu em todos, 10 a 15 dias após a diminuição da dose de captopril; posteriormente, pôde-se novamente aumentar a dose nesses pacientes, sem a recorrência do exantema. Perda do paladar ocorreu em 2 pacientes, a qual regrediu espontaneamente depois de 20-30 dias, mesmo sem diminuição da dose de captopril. Posteriormente, esses mesmos dois indivíduos durante a utilização de altas doses de captopril (600 mg/dia) apresentaram proteinúria maciça (20,0 e 17,5 g/24h) que não regrediu com a redução da dose de captopril, tornando necessária a descontinua-

ção completa da droga. Em um desses pacientes foi realizada biópsia renal que se mostrou compatível com glomerulonefrite membranosa, sendo que à imunofluorescência foi demonstrada a presença de IGC e C' granular ao longo da membrana basal. Em nenhum de nossos pacientes foram observadas as alterações hematológicas descritas na literatura ⁷.

Discussão

Para o adequado atendimento ao paciente hipertenso que procura os serviços de pronto socorro, deve-se caracterizar apropriadamente a urgência do quadro hipertensivo, evitando-se assim condutas inadequadas por “omissão” ou por “excesso” terapêutico. É necessário nesses casos um exame físico rigoroso, incluindo o exame do fundo de olho, avaliação neurológica, eletrocardiograma e colheita de sangue para exames.

Os quadros de crise hipertensiva caracterizáveis como emergência são acompanhados na maior parte das vezes de hiperatividade do sistema renina-angiotensinal^{1,2} justificando, portanto, o uso terapêutico de um bloqueador deste sistema. Em nossa experiência, a utilização de captopril nesses casos mostrou ser uma excelente opção terapêutica, uma vez que é administrado por via oral e seu efeito tem um curso de ação menos brusco que outras drogas empregadas nessas situações, como por exemplo os vasodilatadores, os quais devem ser usados por via parenteral e seus efeitos sobre a pressão arterial podem ser imprevisíveis exigindo assim monitorização constante. Além disso, sabe-se que o efeito anti-hipertensivo do captopril é diretamente relacionado com os níveis da atividade plasmática de renina e, portanto, limitada por esses ⁸, ao contrário dos vasodilatadores tradicionais, cuja ação é inespecífica e dose-dependente. Esses fatos em relação ao captopril representam fatores de segurança no tratamento de emergências hipertensivas, dispensando a necessidade de monitorização constante da pressão arterial e reduzindo o tempo de internação dos pacientes.

Nossos resultados mostraram que na série de pacientes com hipertensão arterial maligna ou acelerada, o uso do captopril isoladamente (14/18) ou em associação com furosemide (4/18), resultou em controle adequado da pressão arterial, retirando os pacientes do quadro de emergência clínica. Entretanto, em 2 dos 18 pacientes, observamos elevação da pressão arterial 24 a 48 horas após controle inicial dos níveis tensionais, havendo necessidade do emprego de vasodilatador endovenoso. Evolução semelhante tem sido descrita como uma possível hiperatividade reacional do sistema nervoso autônomo em alguns casos ⁹. Por outro lado, o captopril usado cronicamente em associação com diurético, beta e alfa-bloqueadores, para o controle pressórico desses mesmos pacientes, revelou-se boa opção terapêutica, uma vez que nesse período de acompanhamento (até 2 anos) não foram verificados óbitos ou eventos mórbidos cardiovasculares, cuja frequência costuma ser elevada nesse tipo de entidade nosológica quando o controle pressórico não é adequado ^{10,11}.

Os pacientes com hipertensão renovascular de nossa série apresentaram importantes reduções na pressão arterial mesmo com doses relativamente baixas de captopril: 50 mg em 3 dos 4 pacientes e 100 mg em 1 paciente, demonstrando mais uma vez a importância do sistema renina-angiotensina na manutenção de sua hipertensão ¹².

Em contraste, nos indivíduos com hipertensão refratária, sem etiologia renovascular (fig. 3), observamos também quedas importantes na pressão arterial com o uso de captopril: entretanto as doses efetivas desse medicamento foram consideravelmente maiores que nos hipertensos renovasculares (50 mg em 1 paciente e 150 mg nos 5 pacientes restantes). Além disso, a pressão arterial nesses indivíduos 360 min após a dose efetiva de captopril encontrava-se em todos eles acima dos níveis considerados normais, demonstrando a participação de outros sistemas pressores, além do SRA na manutenção dos elevados níveis pressóricos observados ⁹.

Dessa forma, a ocorrência de quedas pressóricas acentuadas, determinada por doses relativamente baixas de captopril; poderá ser considerada como um importante indicativo de que a etiologia da hipertensão seja renovascular. Esse indicador pode ajudar a valorizar dados de história, exame físico e radiológico e justificar uma abordagem mais invasiva, como a arteriografia seletiva renal para a comprovação diagnóstica da hipertensão renovascular.

Por outro lado, a administração a longo prazo de captopril mostrou ser excelente opção terapêutica para os indivíduos com hipertensão renovascular, ainda que em todos os indivíduos tenha sido necessária a associação de um diurético. Já em relação aos portadores de hipertensão refratária durante o período de acompanhamento ambulatorial, todos os pacientes necessitam da associação também de um beta-bloqueador para se conseguir controle pressórico adequado.

Em resumo, observamos que a utilização de um bloqueador do SRA, o captopril, constitui importante avanço no tratamento de emergências hipertensivas, não só por sua eficácia hipotensora, mas também pela segurança que oferece o seu uso. Também, em hipertensão refratária a esquemas terapêuticos convencionais e em hipertensão renovascular, sua eficácia pode ser verificada. Em todos esses casos, entretanto, o controle adequado da pressão arterial a médio e longo prazo só foi possível mediante a associação com outras drogas anti-hipertensivas. O real lugar do captopril em nosso arsenal terapêutico só será definido com seu uso em maior escala e por período mais prolongado, quando seus efeitos colaterais poderão ser melhor avaliados.

Summary

The effectiveness of captopril, a converting enzyme inhibitor, has been evaluated in the treatment of 28 patients in hypertensive crises of various etiologies: Twelve with malignant hypertension six with accelerated hypertension, four with renovascular hypertension and six with refractory hypertension. In patients with

accelerated, malignant or renovascular hypertension the immediate response to captopril was more marked. Thus, in fourteen of eighteen patients with accelerated and malignant hypertension, doses varying from 150 to 300 mg of captopril were sufficient to reduce the blood pressure to levels close to normal. In the remaining four patients of this group, a diuretic was required for controlling blood pressure.

The four patients with renovascular hypertension showed similar reductions in the blood pressure, but with smaller doses of captopril. The six patients with refractory hypertension showed less marked reductions in the blood pressure with doses of captopril varying from 50 to 150 mg.

It is concluded that captopril was effective for the initial treatment of hypertensive crises of various etiologies.

Referências

1. Laragh, J. H. - The role of aldosterone in man - Evidence for regulation of electrolyte balance and arterial pressure by renal-adrenal system which may be involved in malignant hypertension. *JAMA*, 174: 293, 1960.
2. Laragh, J. H. ; Beer, L.; Brunner, H. R. et al. - Renin-angiotensin and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease. *Am. J. Med.* 52: 633, 1972.
3. Ondetti, M. A.; Rubin, B.; Cushman, D. W. - Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme - New class of orally effective antihypertensive agents. *Science*, 196: 441, 1977.
4. Ribeiro, A. B.; Alves Filho, G.; Almeida, F. A.; Kohlmann Jr., O.; Stella, S. R.; Ramos, O. L. - Captopril no tratamento clínico da hipertensão renovascular. *Rev. Ass. Med. Brazil*, 26: 153, 1980.
5. Kohlmann Jr., O.; Alves Filho, G.; Figueiredo, J. F.; Marson, O.; Almeida, F. A.; Ribeiro, A. B. - Tratamento da hipertensão arterial severa com captopril. *Rev. Ass. Med. Brasil*, 26: 223, 1980.
6. Knill, J. - Multicentre clinical studies with captopril, in workshop on captopril. Paris, June, 1980.
7. Amann, F. W.; Buhler, F. R.; Conen, D.; Brunner, F.; Ritz, R.; Speck, B. - Captopril-associated agranulocytosis. *Lancet*, 1: 150, 1980.
8. Saragoça, M.; Tarazi, R. C.; Bravo, E. L.; Fouad, F. M. - Contrast between acute and long term responses to oral converting enzyme inhibitor (CEI). *Clin. Res.*, 27: 317A, 1980.
9. Laragh, J. H.; Case, D. B.; Atlas, S. A.; Sealey, J. E. - Captopril compared with other antirenin system agents in hypertensive patients: Its triphasic effects on blood pressure and its use to identify and treat the renin factor. *Hypertension*, 3: 586, 1980.
10. Ajzen, H.; Lima, M. C. C.; Stella, S. R.; Ramos, O. L. - Hipertensão maligna. *Ars. Curandi*, 4: 86, 1971.
11. Kincaid-Smith, P.; McMichael, J.; Murphy, J. A. - The clinical course and pathology of hypertension with papilloedema (malignant hypertension). *Quart. J. Med. (New Series)* 27: 117, 1958.
12. Genest, J.; Boucher, R.; Rojo-Ortega, J. M.; Roy, P.; Lefebvre, R.; Cartier, P.; Nowaczynski, W.; Kuchel, O. - Renovascular hypertension. In Genest, J.; Koiw, E.; Kuchel, O. - *Hypertension-Physiopathology and Treatment*. McGraw-Hill Company, New York, 1977. p. 815.