

Manoel Saragoça *
 Arthur Beltrame Ribeiro *
 Oswaldo Luiz Ramos **
 e pesquisadores ***.

CRISE HIPERTENSIVA. TRATAMENTO COM CAPTOPRIL APÓS INSUCESSO COM DIURÉTICO. ESTUDO MULTICÊNTRICO.

A eficácia do captopril, substância inibidora da enzima conversora da angiotensina I, foi avaliada no tratamento de 116 pacientes em crise hipertensiva. O captopril foi empregado como única droga anti-hipertensiva, ou após insucesso no controle da pressão arterial e da sintomatologia com diurético via endovenosa (EV) mais tranqüilizante via intramuscular (IM).

Um grupo de 99 pacientes recebeu a associação de diurético EV e tranqüilizante IM, dos quais 10 responderam satisfatoriamente a essa associação. Nos 89 pacientes restantes, com a administração de doses variadas de captopril, observou-se redução da pressão arterial ao nível estabelecido (PA diastólica \pm 110 mm Hg) em 77,5% dos casos. Em 53,7% dos pacientes, uma única dose oral de 50 mg de captopril foi suficiente para a obtenção da resposta anti-hipertensiva almejada.

Ao segundo grupo, constituído de 17 pacientes, foi administrado apenas captopril como droga anti-hipertensiva, na dose de 100 mg, via oral. Em 13 casos (76,4%) o resultado foi satisfatório. Os 4 pacientes restantes receberam uma segunda dose de 100 mg do fármaco, com resultados satisfatórios em 2 (11,7%) e insucesso em outros 2 (11,7%).

A eficácia do captopril no tratamento de crises hipertensivas, conforme observada no presente trabalho, favorece seu uso no tratamento dessa situação clínica. Assim, o fato de o captopril ser ativo por via oral, facilita seu emprego no lugar dos vasodilatadores parenterais, na maioria dos pacientes com essa emergência clínica.

Os vários tratamentos atualmente empregados para o controle da emergência hipertensiva, apesar de eficazes, demandam cuidadoso seguimento da administração das drogas anti-hipertensivas parenterais. Assim sendo, o tratamento adequado dessa emergência clínica é pouco executável em centros hospitalares com recursos materiais limitados. Captopril* (D-3-mercaptopropanil-L-prolina) é um inibidor competitivo da enzima que converte a angiotensina I em angiotensina II e, simultaneamente, inativa a bradicinase. Vários estudos demonstraram a ação efetiva deste medicamento no tratamento de pacientes hipertensos de variadas etiologias, em especial nos casos em que o sistema renina-angiotensina está ativado^{1,2}.

A urgência hipertensiva é uma situação clínica na qual a ativação do sistema renina-angiotensina se observa na

* Capoten - Squibb

maioria das vezes, o que favoreceria o captopril como boa opção terapêutica.

O objetivo primário deste estudo, que amplia observações prévias³, foi estabelecer a eficácia e segurança do captopril no controle de pacientes em emergência hipertensiva, inclusive naqueles que não responderam ao tratamento prévio com diurético e tranqüilizante.

MATERIAL E MÉTODOS

Definimos, neste trabalho, crise hipertensiva como a condição clínica caracterizada por pressão arterial diastólica (PAD) acima de 130 mm Hg, associada a um ou mais dos seguintes sintomas e sinais: 1) torpor, confusão mental; 2) cefaléia intensa; 3) alterações visuais recentes; 4) vômitos em jato; 5) fundoscopia com espasmo arteriolar.

* Professor-Adjunto. Disciplina de Nefrologia - Escola Paulista de Medicina.

** Professor-Titular. Disciplina de Nefrologia - Escola Paulista de Medicina.

*** Aarão Burlamaqui Benchimol, Aloysio, Salles Fonseca, Antonio Carlos Leitão Campos, Cláudio Sun Mitsyia, Ely Toscano Barbosa, Heonir Rocha, Jenner Cruz, João Damascio, João Evangelista Jr., Luiz Aloisio Nunes, Manoel Pio Abreu, Marcelo Marcondes Machado, Marco Antonio Espósito, Marcus Alberto Botelho, Maria Thereza de Souza, Paulo Afonso Ribeiro Jorge, Paulo Roberto Evora, Pedro Miguel Atab F.º, Roberto Bahdur, Rubens Maciel, Yara Sant' Angelo.

Imediatamente após a admissão dos pacientes nos serviços de Pronto-Socorro, esses eram submetidos a exame médico detalhado, incluindo fundoscopia, ECG e, quando indicado, punção líquórica e exame neurológico especializado.

Excluíram-se do estudo os pacientes que apresentassem as seguintes condições clínicas: edema pulmonar agudo, embolia pulmonar, encefalite, AVC isquêmico ou hemorrágico, quadros neurológicos centrais, meningite, clínica sugestiva de insuficiência coronária aguda e gravidez.

Os pacientes foram mantidos em repouso por um prazo de aproximadamente 30 minutos, durante os quais foram efetuadas pelo menos 3 medidas consecutivas da pressão arterial. Somente foram incluídos aqueles cuja pressão arterial diastólica se manteve acima de 130 mm Hg durante esse período.

Os 116 pacientes incluídos no estudo se distribuíram quanto ao sexo em 49% indivíduos masculinos e 51% femininos. A distribuição étnica foi de 56% brancos, 22,5% pretos, 20,7% mulatos e apenas 0,8% (1 paciente) do grupo étnico amarelo. A distribuição etária mostrou uma porcentagem relativamente alta de indivíduos jovens (20-39 anos - 35%; 40-49 anos: 39%; 50-59 anos: 18% e acima de 60 anos: 8%).

A avaliação clínica desses pacientes mostrou, além de PA diastólica acima de 130 mm Hg, a seguinte frequência de sintomas: 1. cefaléia intensa - 85%; 2. letargia - 41 %; 3. distúrbios visuais - 32%; 4. perda parcial de visão - 10%; 5. vômitos em jato - 5%.

Os 116 pacientes em crise hipertensiva foram subdivididos em 2 grupos, A e B. O grupo A, constituído de 99 pacientes, foi medicado com furosemide (40 mg EV) e benzodiazepínico (10 mg IM) como 1.ª fase de tratamento; 10 deles apresentaram queda da PAD a níveis abaixo de 110 mm Hg e foram excluídos da fase de tratamento com captopril. Os 89 pacientes desse grupo que não apresentaram resposta anti-hipertensiva satisfatória 90 min após a administração de benzodiazepínico e furosemide, receberam captopril oral na dose de 50 mg. Noventa min após, caso a PAD fosse ainda maior que 110 mm Hg, uma 2.ª dose de captopril, de 100 mg, era administrada; e finalmente uma 3.ª dose, de 150 mg de captopril, era empregada caso a PAD persistisse acima de 110 mm Hg, 90 min após a 2.ª dose.

Ao grupo B, constituído de 17 pacientes, administrou-se captopril na dose de 100 mg VO, como 1.ª dose, isto é, sem administração prévia de furosemide. Caso não fosse obtida a resposta desejada (PAD < 110 mm Hg), 100 mg de captopril eram administrados 90 min após a 1.ª dose.

A avaliação pressórica era sempre efetuada a partir dos níveis pressóricos obtidos na posição supina, por método auscultatório. Os resultados serão apresentados como pressão arterial média (PAM) calculada segundo a fórmula:

$PAM = (PAS + 2 PAD) / 3$ onde, PAM = pressão arterial

média, PAS = pressão arterial sistólica e PAD = pressão arterial diastólica.

Nas médias das pressões dos vários grupos foram calculados os desvios-padrão e erro-padrão.

Para se avaliar as diferenças entre as respostas, dentro de um mesmo grupo, foi utilizado o teste “t” de Student para médias dependentes e, entre os grupos, o teste “t” de Student para médias independentes. A hipótese de nulidade foi rejeitada para valores < 0,01.

RESULTADOS

Resposta anti-hipertensiva - No grupo A (89 pacientes), em que foi administrada furosemide previamente ao captopril, em 69 casos (77,5%), a resposta anti-hipertensiva foi considerada satisfatória. Dentre esses, 36 pacientes (52%) necessitaram apenas da 1.ª dose de 50 mg de captopril. A PAM neste grupo reduziu-se de $159,6 \pm 2,3$ mm Hg para $117,2 \pm 2,3$ mm Hg ($p < 0,001$). Em 24 outros pacientes (35%) foi necessária a administração de uma 2.ª dose de 100 mg de captopril, com o que a PAM foi reduzida de $167,0 \pm 1,9$ para $114,1 \pm 2,9$ mm Hg ($p < 0,001$). Em apenas 9 pacientes (13%) foi necessária a adição da 3.ª dose (150 mg) de captopril para obter-se queda da pressão arterial de $157,6 \pm 3,9$ para $122,9 \pm 2,1$ mm Hg ($p < 0,001$) (fig. 1).

A resposta anti-hipertensiva foi considerada insatisfatória em 20 casos (22,5%). Desses, em 5, o tratamento foi interrompido após a 2.ª dose e os restantes completaram as 3 doses.

Comparadas as PAM iniciais dos subgrupos que obtiveram resposta pressórica satisfatória com 1, 2 e 3 doses de captopril, bem como daqueles considerados resposta insatisfatória, não se observaram diferenças significativas (tab. I).

No grupo B, constituído de 17 indivíduos, no qual não se usou diurético previamente à administração de captopril, 13 pacientes (76,4%) apresentaram resposta anti-hipertensiva satisfatória com apenas 1 dose de captopril (100 mg VO). Nesses pacientes, a PAM apresentou queda de $159,0 \pm 3,6$ para $119,3 \pm 3,6$ mm Hg ($p < 0,001$) (fig. 2). Apenas 2 pacientes (11,7%) necessitaram da adição de nova dose de 100 mg para a obtenção da resposta e outros 2 casos foram considerados como insucesso terapêutico (fig. 3). Também nesse grupo não foram observadas diferenças significativas entre os grupos que responderam a uma ou duas doses e as que foram considerados resposta insatisfatória (tab. II).

Aspectos clínicos - A seleção dos pacientes para cada um dos grupos não obedeceu a qualquer critério definido e a frequência das diversas sintomatologias não apresentou diferenças entre os dois grupos.

Dos 106 pacientes que receberam captopril, apenas 2 (1,8%) apresentaram sintomas e sinais de hipotensão arterial, concomitantemente a queda acentuada da pressão arterial (de 180 x 140 para 70 x 50 mm Hg e de 180 x 140 para 70 x 60 mm Hg, respectivamente). Em ambos os casos, a pressão arterial retornou espontaneamente a níveis de normotensão, sem qualquer intervenção terapêutica.

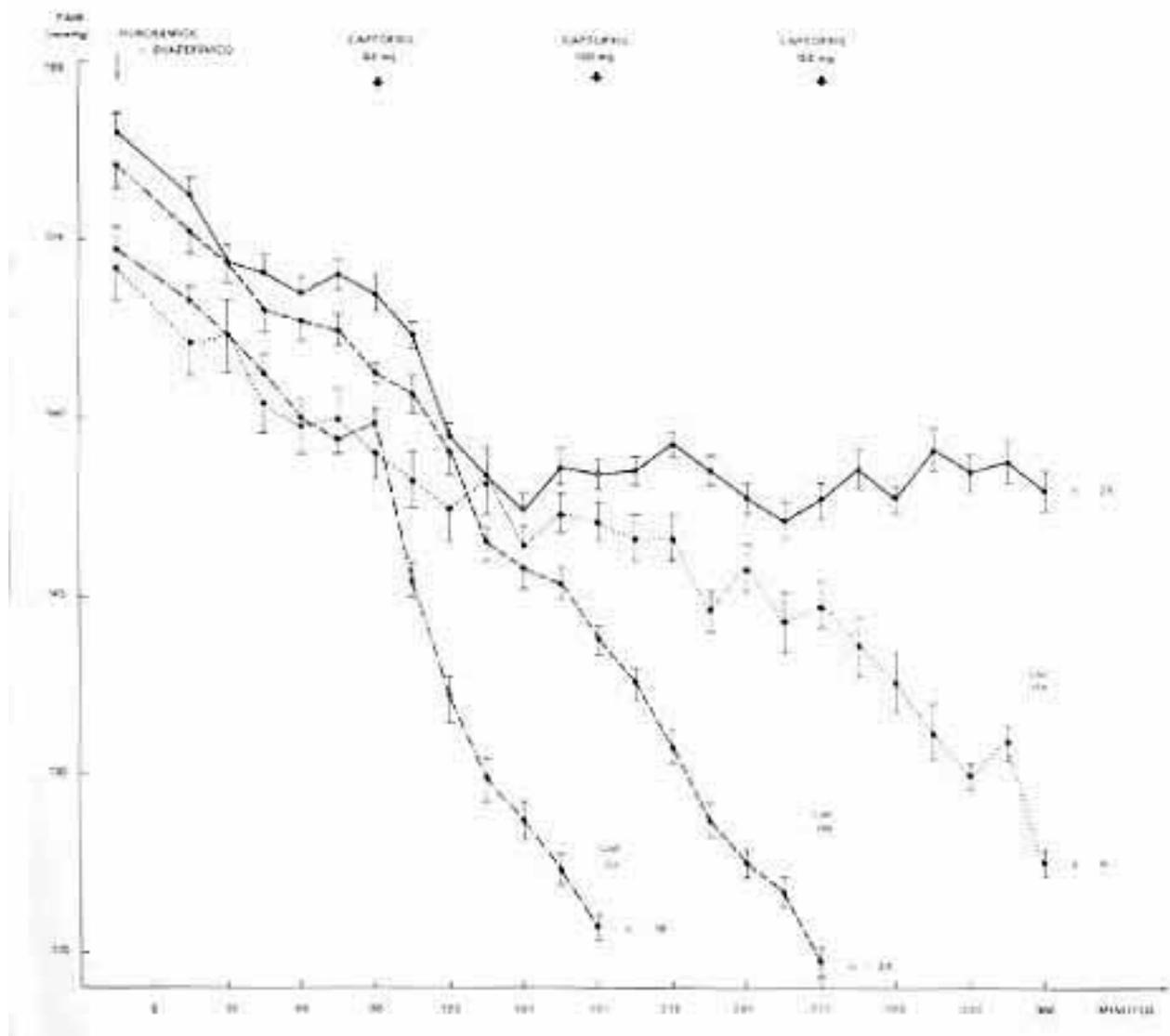


Fig. 1 - Resposta da pressão arterial média dos pacientes em crise hipertensiva.

TABELA I - Respostas pressóricas a diuréticos e uma ou mais doses de captopril em pacientes em crise hipertensiva (grupo A).

| | PAM/inicial | Diurético | Captopril 50 | Captopril 100 | captopril 150 |
|--------|-------------|-------------|--------------|---------------|---------------|
| n = 36 | 174,5 ± 2,9 | 159,6 ± 2,4 | 117,2 ± 2,3 | - | - |
| n = 24 | 182,4 ± 4,4 | 167,0 ± 1,9 | 144,4 ± 2,9 | 114,1 ± 2,9 | - |
| n = 09 | 173,0 ± 6,1 | 157,6 ± 3,9 | 151,6 ± 4,3 | 144,8 ± 4,0 | 122,9 ± 2,1 |
| n = 20 | 184,8 ± 3,3 | 170,9 ± 3,4 | 155,4 ± 3,1 | 153,1 ± 3,5 | 154,0 ± 3,9 |

TABELA II - Respostas pressóricas; a uma ou duas dose de captopril, sem prévia sensibilização com diurético, em pacientes em crise hipertensiva (grupo B).

| | PAM/inicial | Captopril 100 | Captopril 100 |
|--------|--------------|---------------|---------------|
| n = 13 | 159,0 ± 3,6 | 119,3 ± 3,6 | - |
| n = 02 | 160,0 ± 10,0 | 146,5 ± 5,2 | 122,5 ± 2,5 |
| n = 02 | 161,5 ± 8,5 | 148,0 ± 6,0 | 135,0 ± 2,0 |

DISCUSSÃO

A crise hipertensiva constitui um quadro de emergência clínica, freqüentemente observada em prontos-socorros

de Hospitais Gerais. Atualmente, seu tratamento envolve o uso de eficientes e potentes vasodilatadores sistêmicos, como o diazóxido e o nitroprussiato de sódio⁴, os quais apresentam a desvantagem potencial de poderem precipitar episódios hipotensivos de severidade imprevisível. Assim sendo, a administração desses agentes terapêuticos envolve necessariamente contínua vigilância do paciente e, por vezes, recursos materiais sofisticados.

A introdução de inibidores da geração da angiotensina II, ativos por via oral, como o

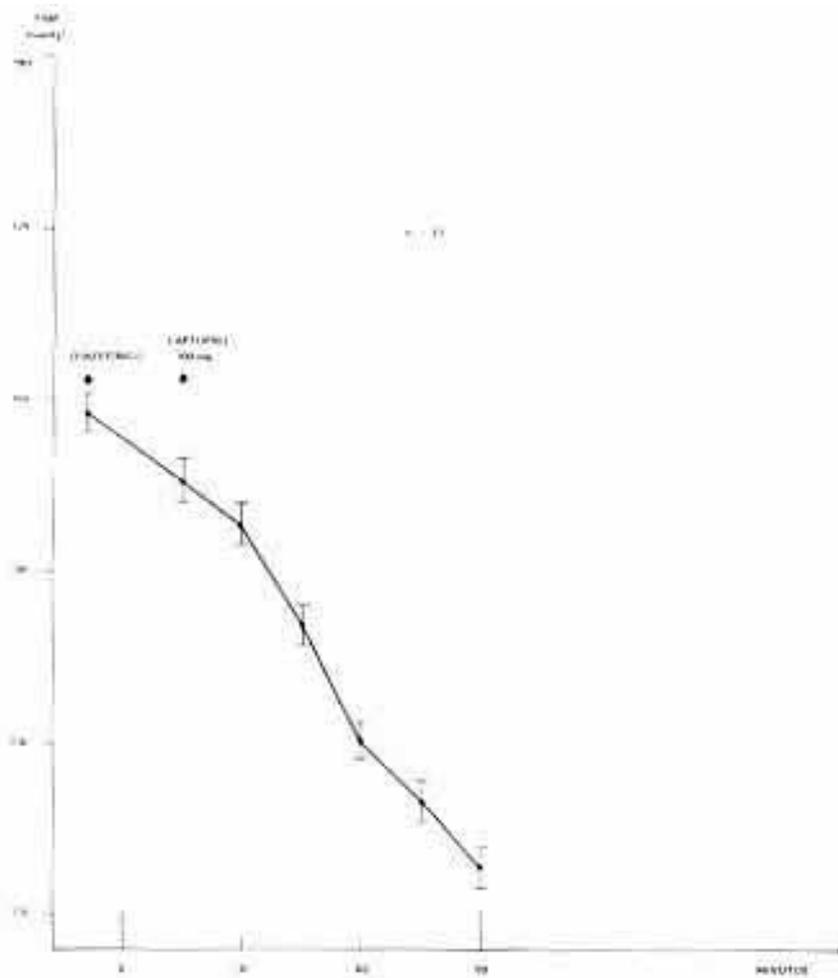


Fig. 2 - Resposta da pressão arterial média dos pacientes que receberam dose única de captopril 100 mg.

captopril, abre a perspectiva de um tratamento potencialmente mais seguro da crise hipertensiva, proporcionando redução gradual e eficaz dos níveis pressóricos, uma vez que o sistema renina-angiotensina está envolvido na fisiopatologia da maioria dos casos de hipertensão maligna⁵.

Neste trabalho testamos a eficácia e o curso dos efeitos do captopril em pacientes em crise hipertensiva. Tanto em pacientes que haviam recebido previamente uma dose de diurético (grupo A), como naqueles sem tratamento prévio (grupo B), uma única dose do fármaco promoveu quedas satisfatórias na pressão arterial em grande parte dos pacientes ou a reduziu acentuadamente, na maioria dos casos (tab. I e II). A adição de doses subsequentes normalizou a PAM em 77,5% dos pacientes do grupo A e em 88%, dos do grupo B. O curso dos efeitos do captopril mostrou queda gradual e progressiva nos pacientes de ambos os grupos. Apenas 22,5% dos pacientes do grupo A e 12% do grupo B não responderam com normalização da PAM. Esse fato pode ser entendido como uma possível não-participação do SRA em certos modelos de hipertensão maligna ou de menor participação do SRA em determinadas fases do ciclo maligno da hipertensão⁷. No entanto, mesmo em vários dos casos considerados

como insucesso terapêutico, houve redução substancial dos níveis de PA, sem contudo atingir o nível estipulado de PAD < 110 mm Hg. Neste estudo, os níveis pressóricos pré-tratamento não serviram como indicadores de reação ao captopril, desde que a pressão arterial não diferiu entre os vários subgrupos. Igualmente, não se evidenciou qualquer outro fator que pudesse servir como indicador do tipo de resposta ao captopril, seja no quadro clínico, ou no laboratorial. Como se sabe, o melhor índice para a previsão de resposta imediata ao captopril é a determinação da atividade plasmática da renina⁸, o que não foi feito no presente ensaio, orientado para aspectos clínicos práticos.

Em conclusão, o emprego de captopril no quadro de emergência hipertensiva resultou em controle pressórico adequado com uma ou mais doses, tanto em pacientes tratados previamente com diurético, como nos casos em que o fármaco foi usado como primeiro agente terapêutico.

Não foi observada diferença significativa entre esses esquemas terapêuticos (com ou sem tratamento prévio com diurético). No entanto, o primeiro esquema, talvez pela possibilidade de emprego de doses menores de captopril e da titulação gradativa dos níveis pressóricos com doses subsequentes, parece oferecer resposta mais gradual da queda pressórica. Entretanto, a administração prévia de diuréticos não se acompanhou de maior número

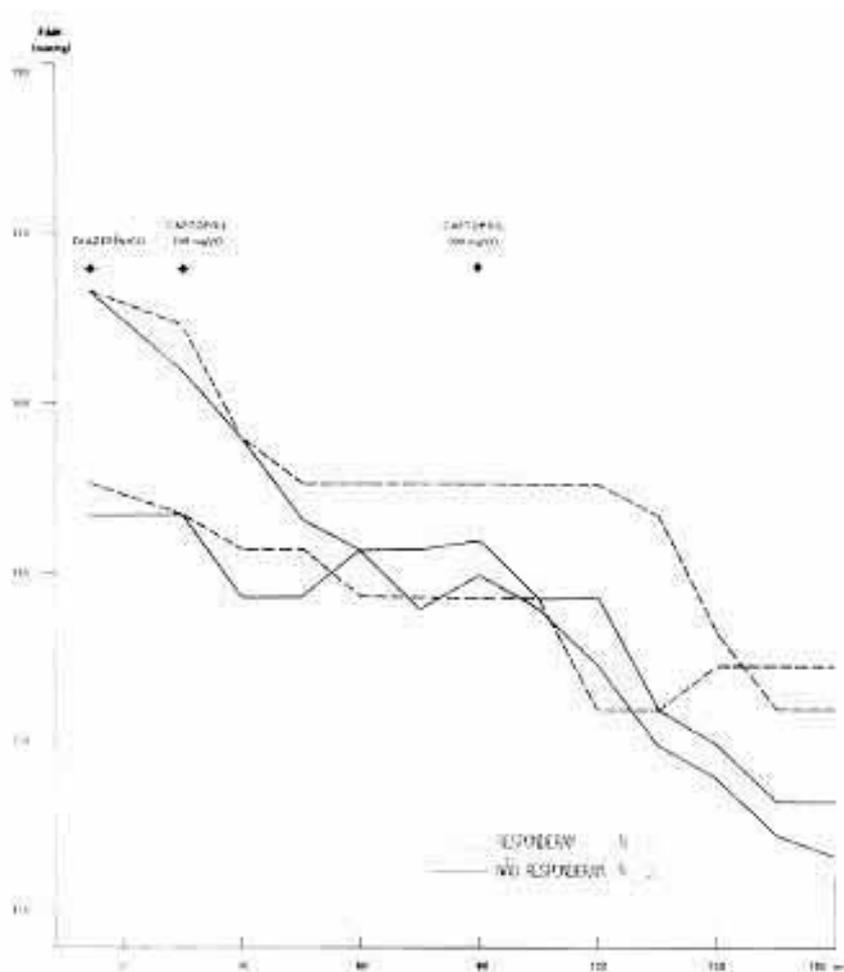


Fig. 3 - Resposta da pressão arterial média dos pacientes que receberam a 2.ª dose de captopril 100 mg (90 minutos de intervalo).

de respostas satisfatórias, em comparação com o grupo de pacientes que não recebeu diurético. Agradecemos a ajuda dos pesquisadores que colaboraram neste estudo multicêntrico.

SUMMARY

The efficacy of captopril as an angiotensin converting-enzyme inhibitor was evaluated in 116 patients with hypertensive crisis.

Captopril was used as a single antihypertensive drug, or after absence of response in blood pressure control with diuretic IV and tranquilizer IM.

A group of 9 patients received diuretic IV (furosemide) plus tranquilizer (diazepam); 10 patients responded to this association. In the remaining 89 patients after administration of captopril (1 to 3 doses) the reduction blood pressure to preestablished levels (SDBP \leq 110 mm Hg) was reached in 77.5% of cases. 53% of the patients responded to a single 50mg oral dose.

Another group of 17 patients received captopril 100mg as a unique antihypertensive drug, 77.6% responded to the first dose administered 90 minutes later. Only 2 patients failed to respond efficacy of captopril in the treatment hypertensive crisis as is demonstrated in this study suggests its use in this clinical condition.

The activity of captopril by oral route makes its administration easier, instead of parental vasodilator in the majority of patients with this clinical emergency.

REFERÊNCIAS

- Ribeiro, A. B.; Alves, G. A., F.º; Kohlmann, O., J.; Stella, S. R.; Ramos, O. L. - Captopril no tratamento da hipertensão renovascular. Rev. Ass. Med. Bras. 26: 153, 1980.
- Kohlmann, O., Jr.; Alves, F., F.º; Figueiredo, J. F., Marson, O.; Almeida, F. A.; Ribeiro, A. B. - Tratamento da hipertensão arterial severa com captopril. Rev. Ass. Med. Bras. 26: 223, 1980.
- Almeida, F. A.; Ribeiro, A. B.; Marson, O.; Kohlmann, O. Jr.; Alves, G., F.º; Saragoça, M. A.; Ramos, O. L. - Tratamento da crise hipertensiva com captopril. Arq. Bras. Cardiol. 37: 425, 1981.
- Gifford, R. W. - Management and treatment of malignant hypertension and hypertensive emergencies. In Genert, J.; Koiv, E.; Kuchel, O. - Hypertension, Physiopathology and Treatment. McGraw-Hill Inc, New York, 1977. p. 1024.
- Laragh, J. H. - The role of aldosterone in man: Evidence for regulation of electrolyte balance and arterial. pres. sure by renal-adrenal system which may be involved in malignant hypertension. JAMA, 174: 293, 1960.
- Gavras, H.; Brunner, H. R.; Laragh, J. R. et al - Malignant hypertension resulting from DOC acetate and salt excess, Circ. Res. 36: 300, 1976.
- Danda, G.; Möbring, J.; Hofbauer, K. G. et al. - The vicious cycle in acute malignant hypertension in rats. Clin. Set. Molec. Med. 45: 251s, 1973.
- Saragoça, M. A.; Tarazi, R. C.; Bravo, E. L.; Fouad, P. M. - Contrast between acute and longer term response to oral converting enzyme inhibitor (CEI). Clin. Res. 27. 317A. 1979.