

Eficácia do captopril nos tratamentos agudos e prolongados de pacientes com crise hipertensiva

Manoel A. Saragoça *, A. B. Ribeiro *, Oswaldo L. Ramos **, Pesquisadores

A eficácia do captopril no tratamento agudo de emergências hipertensivas foi estudada em 25 pacientes, bem como a manutenção do efeito anti-hipertensivo por 20 horas adicionais, usando-se doses suplementares (50 mg de 8/8h, via oral). O estudo agudo revelou que 40% dos pacientes responderam com normalização da pressão arterial média (PAM), 90 minutos após a dose oral de 50 mg; 40% responderam 90 minutos após uma segunda dose (100 mg) VO e 20% necessitaram de terceira dose (150 mg) para a normalização da PAM.

O estudo prolongado revelou que 64% dos pacientes mantiveram PAM normal durante 20 horas com a administração de 50 mg de captopril a cada 8 horas e 36% dos pacientes tiveram controle adequado da pressão arterial por 10 horas adicionais.

Esses dados revelam que o captopril é um agente terapêutico útil na crise hipertensiva, não só pelo efeito agudo potente e gradual, mas também por manter efeito anti-hipertensivo durante o período crítico do tratamento, ou seja, nas primeiras 24 horas. Essas características reforçam a idéia de que o captopril possa ser uma opção terapêutica vantajosa nos quadros de crise hipertensiva, em comparação às drogas vasodilatadoras mais potentes que requerem atenção de pessoal e equipamento de monitorização, nem sempre facilmente disponíveis em hospitais gerais.

Uma vez que o sistema renina-angiotensina está ativado em um grande número de casos de crise hipertensiva¹⁻³, o problema terapêutico dessa urgência clínica tem sido recentemente abordado através do emprego de inibidores da enzima de conversão da angiotensina. A eficácia desse tipo de droga tem sido demonstrada no manuseio agudo da crise hipertensiva⁴⁻⁷. Portanto, dada a simplicidade e a segurança de seu uso, poderia substituir com vantagens os vasodilatadores potentes, que requereriam cuidados intensivos durante seu emprego parenteral. Entretanto, em situações de emergência hipertensiva, é necessário não só o combate rápido e eficaz aos elevados níveis de pressão, mas também a diminuição da pressão arterial (PA) por tempo mais prolongado do que o registrado nos estudos acima citados⁵⁻⁷. Com frequência, um período de 12 ou 24 horas é necessário para que a medicação anti-hipertensiva por via oral seja eficazmente instituída e, portanto, debelado o quadro da emergência clínica. Por esse motivo, no presente estudo, as observações de um trabalho anterior, no qual se registrou a ação do captopril por curto período⁸, foram estendidas por aproximadamente 24 horas,

para verificar se a eficácia anti-hipertensiva a curto termo se mantinha durante o primeiro dia de tratamento contínuo.

Material e métodos

Foram estudados 25 pacientes admitidos no serviço de emergência com diagnóstico de crise hipertensiva (12 mulheres, 13 homens) cujas idades variavam entre 27 e 54 anos (média 42,5 anos). 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 sintomas e sinais: torpor, confusão mental, cefaléia intensa, alterações visuais recentes, vômitos em jato, fundoscopia com espasmo arteriolar.

Imediatamente após a admissão dos pacientes no serviço de pronto socorro, estes eram submetidos a exame médico detalhado, incluindo fundoscopia, ECG e, quando indicado, exame neurológico especializado. O paciente era tratado com uma dose inicial de 20 mg de furosemide EV e 10 mg de benzodiazepínico IM e a pressão arterial era medida a cada 5 min.

* Professor Adjunto do Departamento de Medicina da EPM.

** Professor Titular do Departamento de Medicina da EPM.

Após 30 min, caso o paciente ainda apresentasse PAD acima de 120 mm Hg, era incluído no estudo. O paciente recebia 50 mg de captopril VO e sua PA era medida com esfigmomanômetro de mercúrio a cada 15 min. Após 90 min, se a PAD se mantivesse acima de 110 mm Hg, o paciente recebia nova dose de captopril (100 mg) e o mesmo regime de observação era seguido. Ao fim de outro período de 90 min, os pacientes com PAD acima de 110 mm Hg recebiam dose adicional de 150 mg de captopril. Após novo período de 90 min, os pacientes cuja PAD era menor ou igual a 110 mm Hg eram estudados quanto à ação do captopril por 24 horas.

Após atingir o nível estabelecido de PAD (110 mm Hg), o paciente era observado em regime de internação hospitalar durante 20 horas adicionais. A pressão arterial era medida a intervalos regulares de uma hora. Oito horas e 16 horas após o início do novo período de observação, o paciente recebia 50 mg de captopril, perfazendo assim, aproximadamente 24 horas de tratamento com a droga, com pelo menos três doses ao longo deste período. Os pacientes cuja PAD fosse > 110 mm Hg após a 8.^a hora de observação, recebiam a primeira das duas doses suplementares de captopril e, caso nas próximas duas horas a PAD não tivesse retomado ao nível estabelecido, outras drogas eram associadas, a critério médico, e os pacientes eram excluídos da observação posterior. Constituíram-se, assim, dois grupos após o controle agudo da PA. Um, cuja observação foi completada por 20 horas adicionais ao tratamento agudo (n = 16) e que recebeu duas doses suplementares de 50 mg de captopril durante este período; outro (n = 9), que foi observado por apenas 10 horas e que recebeu apenas uma dose adicional de captopril. Após as primeiras 24 horas de tratamento, os pacientes voltavam a receber medicações anti-hipertensivas convencionais, associadas ou não a captopril.

Os resultados apresentados como pressão arterial média (PAM), calculada pela fórmula $PAM = PAD + 1/2 (PAS - PAD)$, onde: PAS = pressão arterial sistólica. A comparação das variações da PAM sob a ação da droga, dentro de um mesmo grupo realizada por análise de variância. A comparação da pressão arterial dos grupos foi realizada utilizando-se teste "t" de Student para amostras independentes. Os resultados são apresentados como média \pm desvio padrão da média.

Resultados

Nos 25 pacientes incluídos neste estudo, distinguiram-se 3 grupos quanto à resposta aguda ao captopril: os que responderam com normalização da PA com 50 mg de captopril (grupo A, n = 10); os que necessitaram uma segunda dose de 100 mg (grupo B, n = 10); e os que, além desta última, necessitaram de uma terceira dose de 150 mg VO (grupo C, n = 5) (fig. 1).

O grupo A apresentava PAM de $173,1 \pm 4,8$ mm Hg que foi reduzida para $159,3 \pm 4,8$ mm Hg após diurétics e

furosemide. Ao fim de 90 min após captopril (50 mg), a PAM havia diminuído significativamente para $106,3 \pm 5,0$ mm Hg ($p < 0,001$).

O grupo B apresentava PAM $193,8 \pm 6,8$ mm Hg quando da inclusão no estudo, a qual foi reduzida para $179,6 \pm 5,9$ mm Hg após diazepínico e furosemide. Noventa min após a primeira dose de captopril, a PAM fora significativamente reduzida para $139,1 \pm 5,8$ mm Hg ($p < 0,001$) e, após a administração de 100 mg adicionais de captopril, para $101,5 \pm 3,4$ mm Hg ($p < 0,001$).

O grupo C apresentava PAM $192,0 \pm 4,9$ mm Hg e foi reduzida para $175,9 \pm 7,6$ mm Hg após diuréticos e benzodiazepínicos. Após as duas primeiras doses de captopril a PAM, embora significativamente reduzida, ainda se mantinha em níveis elevados ($129,6 \pm 5,1$ mm Hg, $p < 0,001$). Após a dose de 150 mg também reduziu a PAM para dentro da faixa da normalidade ($110,6 \pm 4,8$ p < 0,001).

Após a normalização dos níveis de PAM, resposta da PA a doses de captopril (50 mg) a cada 8 horas foi estudada. Dezesseis pacientes receberam duas doses suplementares de captopril e sua PA manteve-se controlada na 8.^a (PAM $102,3 \pm 3,4$ mm Hg) e na 16.^a hora (PAM $101,9 \pm 4,8$ mm Hg), mantendo-se assim até o final do estudo (PAM $100,8 \pm 4,8$ mm Hg).

Nove pacientes apresentaram discreta elevação a PAM na 8.^a hora (PAM $104,1 \pm 3,8$) em relação ao início (PAM $110,8 \pm 4,8$, $p < 0,05$).

Esses pacientes, após a 1.^a dose de captopril desse período, mantiveram PAD igual ou maior que o valor limite estipulado (110 mm Hg) e outros medicamentos foram associados e/ou seus seguimentos clínicos descontinuados. A PAM final desse grupo (10.^a hora de observação) foi de $108,4 \pm 4,4$ mm Hg (fig. 2).

Discussão

O grupo de pacientes apresentado neste trabalho constitui um subgrupo de um estudo anteriormente publicado ⁸. Naquele estudo, mostrou-se que, de 99 pacientes com crise hipertensiva, aproximadamente 2/3 respondiam a doses únicas ou múltiplas de captopril, de forma gradual e segura. Grande número dos pacientes teve sua PAM normalizada apenas com o tratamento agudo. O presente trabalho estende as observações desses pacientes para 24 horas de administração de captopril, uma vez que, na situação de crise hipertensiva, freqüentemente, é necessário o controle prolongado dos níveis de PAM para que as drogas anti-hipertensivas de utilização parenteral possam ser eficazmente administradas ⁹.

Parte de nossos resultados reproduz os anteriormente descritos ⁸. Após o controle imediato da PAM observou-se que 16 de 25 pacientes puderam ser controlados por 20 horas subsequentes, apenas com captopril em doses de 50 mg VO a cada 8 horas. Mesmo os pacientes (9/25) que tiveram o seu seguimento descontinuado, ainda mantinham níveis de PAM bastante próximos da normalidade (PAM = $108,4 \pm 4,4$

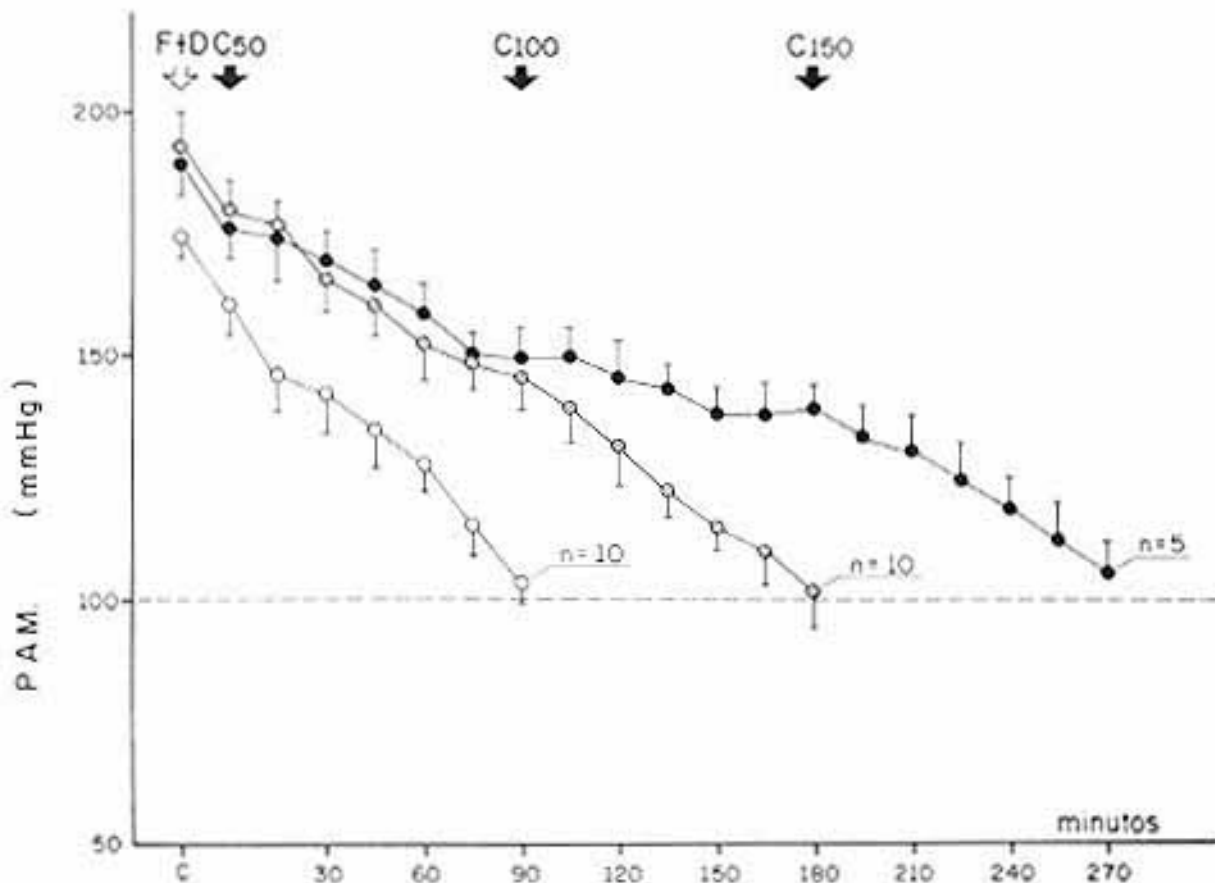


Fig. 1 - Respostas pressóricas agudas dos pacientes estudados em crise hipertensiva a doses cumulativas de 50 mg (C₅₀, círculos vazios), 100 mg (C₁₀₀, círculos hachuriados) e 150 mg (C₁₅₀, círculos cheios) de captopril, após a resposta a furesemide e diazépínic (F⁵⁰ + D) ter sido considerada não satisfatória.

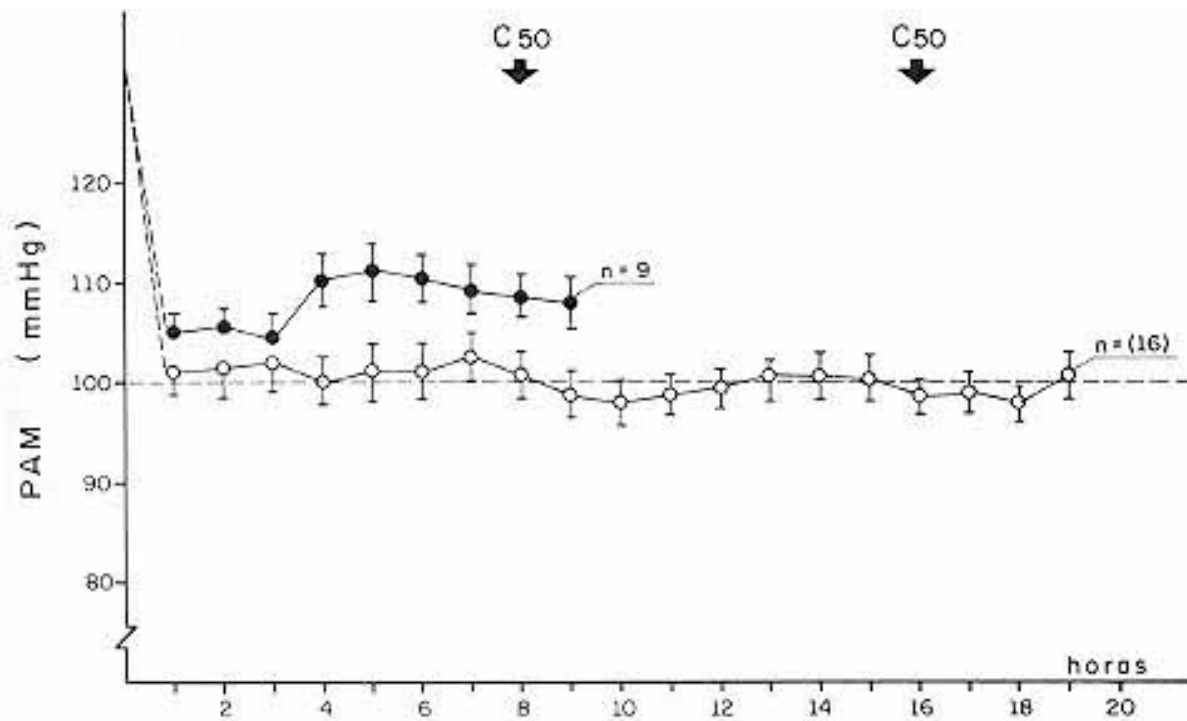


Fig. 2 - Resultados da administração de captopril nas primeiras 20 horas de tratamento de crise hipertensiva. Em círculos cheios, pacientes que receberam apenas 1 dose suplementar de captopril (50 mg) e em círculos vazios, pacientes cuja pressão se manteve normalizada por 20 horas com 2 doses.

mm Hg), após a primeira dose suplementar de captopril. Apenas um dos 25 pacientes estudados apresentou, após uma resposta aguda satisfatória, níveis de PAD de aproximadamente 140 mm Hg. Nos restantes, mesmo do segundo grupo, a PAD não se elevou acima de 110 mm Hg, após tratamento prolongado. Esses dados mostram que o captopril pode ser usado com segurança em pacientes com crise hipertensiva. Seu efeito gradual e seu emprego por via oral podem constituir vantagens sobre vasodilatadores sistêmicos de uso rotineiro, como o diazóxido e o nitroprussiato de sódio¹⁰, os quais exigem cuidados de assistência e monitorização dos pacientes, nem sempre existentes em hospitais gerais.

Captopril ou SQ 14225 (D 3-mercapto-2-metilpropanoil-L-prolina) é um potente inibidor da enzima conversora responsável pela formação de um potente vasoconstrictor, angiotensina II, a partir do seu precursor inativo angiotensina I¹¹. Assim, a administração de captopril resulta, em última análise, em bloqueio da formação da angiotensina II e impede a inativação da bradicinina, um potente vasodilatador endógeno.

Este agente, ativo por via oral, apresenta vida média relativamente prolongada, podendo ser usado como agente anti-hipertensivo diferentemente de outros bloqueadores farmacológicos do sistema renina-angiotensina, os quais só apresentavam utilidade diagnóstica^{12,13}. Embora ativo em grande parte dos estados anti-hipertensivos, o captopril é particularmente útil nos casos de hipertensão severa e maligna.

Adicionalmente, pode ser observado dos dados do presente trabalho, que a eficácia desta droga permanece por um período prolongado, entre 10 e 20 horas. Esse tempo é crucial para que a medicação anti-hipertensiva adequada seja instituída. Além disso, durante esse largo período de tempo, a droga não só se mostra eficaz, mas também permite um controle adequado da pressão arterial sem que episódios de hipotensão, quer supina quer postural, tenham sido notados.

Summary

The acute effectiveness of captopril in the treatment of hypertensive emergencies was studied in 25 patients, as well as the maintenance of the drug's anti-hypertensive effect in these patients for 20 additional hours using supplemental dose of 50 mg orally every 8 hours. The acute study revealed that 40% of the patients whose blood pressure did not normalize with diuretics and diazepam, responded with normalization of the mean arterial pressure (MAP) 90 minutes after the first 50 mg oral dose; 40% responded 90 minutes after a second dose (100 mg), and 20% required a 3rd dose (150 mg) in order to normalize the MAP.

The prolonged study revealed that 64% of the patients maintained normal MAP for 20 hours with administration

of captopril (50 mg) every 8 hours, and 36% of the patients controlled the pressure satisfactorily for 10 additional hours.

These data show that captopril is a useful therapeutic agent in a hypertensive crisis, not only for its potent and gradual acute effect, but also by maintaining its anti-hypertensive effect during the critical period, that is, the first 24 hours. These characteristics support the idea that captopril may be an advantageous option in the situations of hypertensive crises, in comparison with more potent vasodilator drug which require close observation by a specialized staff and monitoring equipment not always easily available in general hospitals.

Referências

1. Laragh, J. H.; Ulick, S.; Januszewicz, V.; Dmning, Q. B.; Kelly, W. G.; Lieberman, S. - Aldosterone in primary and malignant hypertension. *J. Clin. Invest.* 39: 1091, 1960.
2. Genest, J.; Boucher, R.; DeChanplain, J.; Veyrat, M.; Chrétien, P.; Biron, P.; Tremblay, G.; Roy, P.; Cartier, P. - Studies on the renin angiotensin system in hypertensive patients. *Can. Med. Assoc. J.* 90: 263, 1963.
3. Brown, J. J.; Davies, D. L.; Lever, A. D.; Roberson, J. I. S. - Plasma rennin concentration in human hypertension. 1. Relationship between rennin, sodium and potassium. *Br. Med. J.* 2: 144, 1965.
4. Tiffet, C. P.; Gavras, H.; Kershaw, G. R.; Gavras, I.; Brunner, H. R.; Liang, C. S.; Chobanian, A. V. - Converting enzyme inhibition in hypertensive emergencies. *Ann. Inter. Med.* 90: 43, 1979.
5. Caase, D. B.; Atlas, S. A.; Sullivan, P. A.; Laragh, J. H. - Acute and chronic treatment of severe and malignant hypertension with the oral angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril. *Circulation*, 64: 765, 1981.
6. Kohlmann Jr., O.; Alves F.º, 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.
7. Almeida, F. A.; Ribeiro, A. B.; Marson, O.; Kohlmann Jr., O.; Alves F.º, G.; Saragoça, M. A.; Ramos, O. L. - Tratamento da crise hipertensiva com captopril. *Arq. Bras. Cardiol.* 37: 425, 1981.
8. Saragoça, M. A.; Ribeiro, A. B.; Ramos, O. L. e grupo cooperativo - Crise hipertensiva: tratamento com captopril após insucesso com diurético: estudo multicêntrico. *Arq. Bras. Cardiol.* 38: 425, 1982.
9. Ramos, J.; Ramos, O. L. - Tratamento da hipertensão arterial. In Cintra do Prado, F.; Ramos, J. e Ribeiro do Valle, J. *Atualizado Terapêutica. Seção III. Aparelho Cardiovascular.* Editora Artes Médicas. São Paulo, 1981. Pp. 220-224.
10. Gifford, R. W. - Management and treatment of malignant hypertension and hypertensive emergencies. In: Genest, J.; Koiw, E.; Kuchel, O. - *Hypertension, Physiopathology and Treatment.* McGraw-Hill New York, 1977. P. 1024.
11. Ondetti, M. A.; Rubin, B.; Cushman, D. W. - Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: New class of orally active anti-hypertensive agents. *Science*, 196: 441, 1977.
12. Hollenberg, N. K.; Williams, G. H.; Douglass, F. et al. - Response to saralasin and angiotensin's role in essential and renal hypertension. *Medicine*, 58: 115, 1979.
13. Gavras, H.; Brunner, H. R.; Laragh, J. H. et al. - An angiotensin converting-enzyme inhibitor to identify and treat vasoconstrictor and volume factors in hypertensive patients. *N. Engl. J. Med.* 291: 817, 1974.