

# Tratamento das emergências hipertensivas

Cibele I. Saad Rodrigues

## Resumo

Pacientes acometidos por emergências hipertensivas verdadeiras devem ser diagnosticados rapidamente e tratados imediatamente com drogas de ação curta, administradas por via intravenosa, sob controle médico em salas de emergência ou unidades de terapia intensiva. Entretanto, em vários centros do Brasil, esses agentes anti-hipertensivos não estão disponíveis. Nós sugerimos o nitroprussiato de sódio (0,25 µg/kg/minuto) como a melhor medicação inicial. Esse potente vasodilatador arteriolar e venular é a droga de escolha para as situações clínicas mais prevalentes, sob monitorização contínua da

pressão arterial, que dever ser gradativamente reduzida em 25%, num período de minutos a horas. O tratamento oral ou sublingual com antagonistas de cálcio de curta ação (nifedipina – 5/10 mg) é disseminado, apesar de não ser recomendado pelos especialistas, por poder determinar eventos adversos sérios. Captopril oral ou sublingual, um inibidor da enzima conversora da angiotensina, é uma opção segura para tratar urgências hipertensivas. São discutidos outros agentes anti-hipertensivos orais e sublinguais disponíveis. Uma abordagem correta é necessária para se evitar riscos de hipoperfusão em territórios críticos.

**Palavras-chave:** Emergências hipertensivas; Crise hipertensiva; Tratamento.

Recebido: 01/09/02 – Aceito: 13/10/02

Rev Bras Hipertens 9: 353-358, 2002

## Introdução

Uma vez feito o correto diagnóstico do que se consagrou chamar genericamente de crise hipertensiva, que engloba as urgências e emergências hipertensivas, já definidas anteriormente, é necessário ressaltar que sua abordagem terapêutica deve ocorrer de início imediato, preferencialmente em salas apropriadas ou em unidades de terapia intensiva, com avaliações subseqüentes freqüentes até que se possa caracterizar com precisão o

grau de deterioração dos órgãos-alvo e o risco de vida<sup>1-7</sup>.

Desse modo, o sólido conhecimento, a anamnese e o exame clínico completos, além do bom senso, devem ser os aliados mais sábios na definição da situação clínica em questão, evitando o tratamento intempestivo de uma pseudocrise hipertensiva, ao mesmo tempo em que é absolutamente necessária a identificação precoce de uma verdadeira crise hipertensiva<sup>1-10</sup>. Essas considerações fogem do escopo deste artigo, pois já foram examinadas nos textos que o precede.

## Tempo de redução da pressão arterial

Nas emergências hipertensivas preconiza-se a rápida diminuição da pressão arterial (PA) no prazo de minutos a, no máximo, algumas horas, evitando-se o agravamento funcional dos órgãos-alvo e o conseqüente risco de morte.

Nas urgências, o tempo deve ser medido em horas, não ultrapassando 24 horas, de modo progressivo e cuidadoso<sup>1,4,5,9,10</sup>.

---

### Correspondência:

Cibele I. Saad Rodrigues

Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba – CCMB – PUC-SP

Rua Edissa Pacheco de Carvalho, 100 – Campolim

CEP 18047-500 – Sorocaba, SP

## Meta de tratamento

O objetivo do tratamento medicamentoso é a redução da PA média em 25% dos níveis pressóricos aferidos na admissão do paciente, o que habitualmente é o necessário para controlar a complicação em curso ou instalada<sup>1,5,6,9</sup>.

Essa medida visa à preservação da auto-regulação cerebral, coronariana e renal, minimizando a possibilidade de hipofluxo e isquemia nestes órgãos.

Como a maioria das unidades de emergência não utiliza, de rotina, medidas invasivas da PA, uma maneira prática de orientação é a **não** redução dos níveis pressóricos diastólicos a valores inferiores a 100 mmHg ou 110 mmHg<sup>1,6,9</sup>.

Assim, fica claro que a normalização dos níveis tensionais é meta de tratamento ambulatorial. A única exceção a esta regra fica por conta dos pacientes portadores de aneurisma dissecante de aorta, onde a redução pressórica deve ser a máxima tolerada. Essa medida permite a estabilização do quadro e a abordagem cirúrgica precoce da dissecação<sup>1,2,4,9</sup>.

## Via de acesso: intravenosa x outras vias

Parece ser consenso internacional e também preconizado pelo Encontro Multicêntrico sobre Crises Hipertensivas que, caracterizada a emergência, a situação requer sempre o uso de drogas injetáveis através de um bom acesso venoso, se possível com bombas de infusão contínua e monitorização rigorosa da PA<sup>1,2,4,7,9</sup>.

Nas urgências, essa mesma orientação pode ser utilizada, mas é permitido e desejável que a administração de drogas seja realizada por via oral ou, excepcionalmente, sublingual<sup>1,2,4,9</sup>.

## Droga anti-hipertensiva de escolha

No nosso meio é o nitroprussiato de sódio. Isso se deve a vários fatores:

estar disponível no Brasil na maioria das unidades de emergência; ser muito potente; ter início de ação praticamente imediato; apresentar duração de seus efeitos de 1 a 2 minutos, permitindo titulação minuto a minuto, e ser utilizado por via parenteral.

A pressão arterial sempre diminui quando a droga é administrada, embora a dose dependa de sensibilidade individual. Recomenda-se a diluição de uma ampola contendo 50 mg da substância ativa em 250 ml a 500 ml de soro fisiológico ou glicosado. Iniciar a administração com 0,25 µg/kg/minuto, com ajustes posteriores que poderão chegar a 10 µg/kg/minuto.

O nitroprussiato de sódio age diretamente na musculatura lisa arteriolar e venular, promovendo vasodilatação direta nestes territórios, o que a torna a droga de eleição no tratamento da crise hipertensiva associada à insuficiência cardíaca congestiva<sup>1,3,4,11</sup>. Por sua ação venosa, diminui a pré-carga (retorno venoso ao coração). Por outro lado, sua ação arterial reduz a resistência periférica e, conseqüentemente, a pós-carga. Considere-se ainda que sua ação vasodilatadora independe do sistema nervoso autônomo ou central e redistribui fluxo sanguíneo para áreas isquêmicas. Pode causar aumento da pressão intracraniana, mas esse efeito **não** o torna proibitivo na encefalopatia hipertensiva, porque o benefício da queda da PA é em muito superior ao risco do hiperfluxo cerebral<sup>1,3,4</sup>.

Seus principais efeitos adversos são: náuseas, vômitos, taquicardia reflexa, retenção hídrica, fasciculações e, principalmente, o risco letal de intoxicação por tiocianato.

O nitroprussiato de sódio é metabolizado a cianeto e rapidamente transformado em tiocianato no fígado, que, por sua vez, tem excreção renal. O risco de intoxicação é maior em

insuficiência renal e hepática, em uso de altas doses por prazo prolongado<sup>1</sup>. A dosagem dos níveis plasmáticos é útil, mas nem sempre disponível. O ideal é introduzirmos drogas anti-hipertensivas por via oral o quanto antes, a fim de suspendê-las no prazo máximo de três dias, preparando novas soluções a cada quatro horas e protegendo-as cuidadosamente da luz. O uso concomitante de hidroxibalaminina pode ser útil na prevenção desta séria complicação<sup>1</sup>.

No entanto, se mesmo com as medidas profiláticas, ocorrerem sinais de intoxicação, a droga deve ser ajustada ou preferencialmente suspensa, seguida da administração parenteral de 4,0 mg a 6,0 mg de uma solução de nitrito de sódio a 3% e posterior infusão de 50 ml de uma solução de tiossulfato de sódio a 25%<sup>1</sup>. O tiocianato é removível por diálise e seus níveis tóxicos estão entre 10 mg/dl e 12 mg/dl.

## Drogas de uso parenteral

### Diuréticos de alça

A maioria dos pacientes que apresenta crise hipertensiva está depletado de volume, secundariamente à diurese pressórica. As respostas diurética e natriurética induzidas pelo uso de furosemida ou bumetanida poderão exacerbar a HA, além de piorar a função renal<sup>1,2</sup>. Nestes casos estão proscritos.

Assim, o uso de restrição hídrica e de diuréticos potentes injetáveis nunca deve ser automático, sendo permitido apenas em casos nos quais a sobrecarga hídrica esteja clinicamente detectável, como ocorre em insuficiência cardíaca ou renal. Vale lembrar que o uso de vasodilatadores pode determinar, como efeito indesejável, a retenção de sódio e água, e a escolha de diurético tiazídico ou de alça vai depender da função renal.

### **Nitroglicerina**

As crises hipertensivas que se acompanham de isquemia coronariana (angina e infarto agudo do miocárdio) se constituem na principal indicação desta droga, que tem potentes efeitos vasodilatadores venoso, coronariano e cerebral. Tem início de ação dois a cinco minutos após sua administração e duração de efeito de igual período de tempo<sup>1,3,4,9</sup>.

As doses preconizadas são de 5 µg a 100 µg/minuto por via intravenosa. A resposta pressórica não costuma ser tão intensa como com o nitroprusiato de sódio e tampouco previsível<sup>1</sup>.

### **Fenoldopam**

Infelizmente ainda não disponível no Brasil, pois há grande expectativa que esta seja a droga que substituirá o nitroprusiato de sódio na maioria de suas indicações, por ser seguro, potente, efetivo e sem as indesejáveis toxicidade e interações medicamentosas de seus metabólitos<sup>12,13</sup>.

É um agonista dopaminérgico periférico seletivo do receptor DA-1 da dopamina, para uso intravenoso, o que determina a diminuição da PA por vasodilatação arteriolar periférica. Também tem ação importante em território renal, produzindo aumentos do fluxo sanguíneo renal, da diurese, da natriurese e do *clearance* de creatinina, o que o qualifica para uso em insuficiência renal<sup>12,13</sup>.

Seus efeitos colaterais são mais comuns após uso prolongado e em altas doses: cefaléia, tontura, taquicardia reflexa, taquifilaxia, hipocalemia e aumento da pressão intra-ocular<sup>12,13</sup>.

Tem início de ação em tempo inferior a cinco minutos e duração de ação de cerca de trinta minutos. As doses preconizadas são de 0,1 a 0,3 mg/kg/minuto por via intravenosa.

### **Hidralazina**

Continua sendo a droga anti-hipertensiva de eleição no tratamento

da pré-eclâmpsia e eclâmpsia. É segura e eficaz, podendo ser administrada em infusão venosa contínua, em injeções intravenosas intermitentes, ou mesmo via intramuscular<sup>1,14</sup>.

É um vasodilatador arteriolar de ação direta, podendo, à semelhança dos demais, causar taquicardia reflexa e retenção hidrossalina, conseqüentemente sendo contra-indicada sua utilização em quadros isquêmicos coronarianos e na dissecação da aorta<sup>1,2</sup>.

As doses preconizadas são de 10 mg a 40 mg intravenosa ou intramuscular, com início de ação de dez a trinta minutos e com duração de ação de três a oito horas. O uso de sulfato de magnésio como anticonvulsivante e da hidralazina injetável tem sido armas poderosas nestas situações clínicas de extrema gravidade para a mãe e o conceito<sup>1,14</sup>.

### **Enalaprilato**

Seu uso é indicado quando há crise hipertensiva associada à insuficiência cardíaca grave, ou quando houver indicação de bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), sem possibilidade de absorção por via oral. Nestas condições o enalaprilato deve ser utilizado na forma intravenosa, na dose de 1,25 mg a 5,0 mg cada 6 horas. Seu início de ação é com 15 a 60 minutos e sua duração de ação é de 6 a 24 horas<sup>1,2,15,16</sup>.

Está contra-indicado na gravidez e em estenose bilateral de artérias renais. Em casos de hiperatividade do SRAA pode causar hipotensão e piora da função renal, devendo ser usado com cuidado, pois a resposta é imprevisível. Atua de forma benéfica na circulação cerebral<sup>1,2</sup>.

### **Betabloqueadores**

São todos indicados no tratamento da dissecação aguda da aorta, na hipertensão perioperatória, nas crises de feocromocitoma e na insuficiência coronariana<sup>1,2,11,17,18</sup>. Dos efeitos cola-

terais indesejáveis salientamos: broncoespasmo, bradicardia, bloqueios atrioventriculares, distúrbios gastrintestinais e piora de isquemia vascular periférica. Sua utilização na insuficiência cardíaca grave deve ser cautelosa por serem inotrópicos e cronotrópicos negativos<sup>19</sup>.

Os mecanismos de ação desta classe de drogas anti-hipertensivas são múltiplos, incluindo: diminuição do débito cardíaco, efeitos centrais, readaptação dos barorreceptores, diminuição da liberação de renina e inibição simpática periférica. Como efeitos adicionais, é importante ressaltar suas propriedades antiarrítmicas e antianginosas, freqüentemente úteis em pacientes hipertensos com comorbidades<sup>19</sup>.

### **Propranolol**

É um betabloqueador inespecífico. A dose preconizada para uso intravenoso é de 1 mg a 3 mg, com doses subseqüentes após 20 minutos, se necessário. Seu início de ação é com 5 a 10 minutos e a duração da ação de 3 a 5 horas<sup>1</sup>.

### **Metoprolol**

É um betabloqueador específico  $\beta_1$  o que teoricamente equivale dizer que os efeitos cardíacos prevalecem sobre os demais. A dose recomendada é de 5 mg via intravenosa, com a possibilidade de ajuste de doses a cada 10 minutos, até o máximo de 20 mg. O início e a duração das ações são similares aos já descritos para o propranolol<sup>1</sup>.

### **Esmolol**

À semelhança do metoprolol também é um betabloqueador específico  $\beta_1$ . A dose recomendada é de 200 a 500 µg/kg/4 minutos *in bolus* e, após, 50 a 300 µg/kg/minuto. Seu início de ação é rápido, em até 5 minutos, durando apenas de 15 a 30 minutos, devido a sua metabolização e eliminação. Essas características lhe conferem um perfil

de segurança superior ao dos demais, com menos efeitos colaterais<sup>1</sup>.

### **Alfa e betabloqueadores**

#### **Labetalol**

Embora disponível apenas para importação, este alfa-1 e betabloqueador adrenérgico determina vasodilatação arterial, diminuição da resistência periférica, além de inibir a liberação de renina renal dependente de beta-estímulo<sup>20-22</sup>. A dose intravenosa inicial é feita *in bolus*, sendo 20 mg a 80 mg cada 10 minutos. Também pode ser administrada em infusão contínua. Tem início de ação em 5 a 10 minutos e duração de 2 a 6 horas<sup>20-22</sup>. Por ser inotrópica negativa deve ser evitada em insuficiência cardíaca grave, podendo ser útil na maioria das crises hipertensivas. Os efeitos colaterais descritos para os betabloqueadores são os mesmos para essa classe de agentes hipotensores.

#### **Outras drogas para uso parenteral**

A nicardipina, um bloqueador dos canais de cálcio; o diazóxido e o trimetafam, vasodilatadores de ação direta; e a fentolamina, um bloqueador alfa-1 adrenérgico são drogas não disponíveis no Brasil e estão em desuso, quer por seus efeitos colaterais, quer pela possibilidade de utilizarmos opções melhores. A fentolamina ainda tem seu papel que é restrito às crises de feocromocitoma e na cirurgia desta patologia<sup>1</sup>.

### **Drogas de uso oral x sublingual**

Apesar da polêmica ao redor da utilização de drogas por via oral e sublingual, que tem adeptos contrários e favoráveis, ambos com argumen-

tação convincente, acreditamos que o bom senso deva prevalecer<sup>23,24-28</sup>. Obviamente só podem ser prescritas em condições clínicas caracterizadas como urgência e não emergência hipertensiva, a menos que o serviço de atendimento não disponha de drogas para uso parenteral.

#### **Captopril**

É nossa opinião que o uso deste inibidor da enzima de conversão da angiotensina é a melhor alternativa de medicação por via oral ou sublingual para o tratamento de crises hipertensivas, especialmente aquelas em que o bloqueio do SRAA tenha indicação preferencial, como na insuficiência cardíaca congestiva, AVC, hipertensão arterial maligna e infarto agudo do miocárdio<sup>1,2,15,19,23,24</sup>.

É importante o cuidado de se utilizar doses fracionadas, repetidas a cada 60 minutos se necessárias, o que confere maior segurança no manuseio dessas situações de hiper-reninemia, em que a resposta hipotensora pode ser exagerada.

A dose inicial pode ser de 6,25 mg a 25 mg, com início de ação em 15 a 30 minutos e duração de ação de 6 a 8 horas por via oral e 2 a 6 horas por via sublingual<sup>1,24</sup>.

Esta classe de anti-hipertensivos é formalmente contra-indicada na gravidez e em estenose bilateral de artérias renais. Deve ter uso cauteloso em insuficiência renal, estados hipovolêmicos e em hipercalemia.

#### **Nifedipina**

A nifedipina para uso sublingual, apesar de sua popularidade nas unidades de emergência de todo Brasil, inclusive em serviços ligados a escolas médicas, tem sofrido críticas severas pelos especialistas nacionais e internacionais<sup>25-28</sup>.

Trata-se de um antagonista dos canais lentos de cálcio do grupo dos diidropiridínicos, com início de ação em cerca de 5 a 15 minutos e duração de ação de 3 a 5 horas. Nas doses de 5 mg a 10 mg, quer por via oral ou sublingual, ocorre pico de concentração plasmática que pode se acompanhar de queda da PA de forma abrupta e inesperada, determinando hipofluxo em órgãos nobres e suas desastrosas conseqüências<sup>1</sup>. Vale ressaltar que não há nenhuma vantagem na administração da droga por via sublingual, quando for possível a administração por via oral. Por outro lado, em situações especiais, desde que não haja outro medicamento apropriado disponível, a recomendação é de que se aspire o conteúdo da cápsula (10 mg), diluindo-o em 10 ml de água destilada, e se utilizem 2 ml a 3 ml da solução a cada vez, observando-se cuidadosamente a resposta pressórica<sup>1</sup>.

Doses fracionadas, observação clínica acurada, em verdadeiras condições de urgência hipertensiva, talvez possam implicar menor risco de complicações isquêmicas.

#### **Clonidina**

Entre os simpatolíticos de ação central, a clonidina é o único agente anti-hipertensivo que tem boa indicação no tratamento das crises hipertensivas<sup>1,20,29</sup>. Tem início de ação de 30 a 60 minutos e duração de ação de 6 a 8 horas. As doses preconizadas são de 0,1 mg a 0,2 mg por via oral, que podem ser repetidas com intervalos de 60 minutos<sup>1,20,29</sup>.

Seu maior inconveniente no uso agudo é decorrente de sua ação em sistema nervoso central, podendo determinar sonolência e conseqüente dificuldade de avaliação neurológica.

## Abstract

### Treatment of hypertensive emergencies

Patients with true hypertensive emergencies should be diagnosed quickly and treated immediately with short duration, intravenous drugs that can be under physician's control in an emergency room or in an intensive care unit. However, in many units in Brazil, these antihypertensive agents are not always available. We suggested sodium nitroprusside (0,25 µg/kg/minute) as the best parenteral medication to start. This potent direct arterial and venous vasodilator is of choice for the most prevalent clinical

situations, under continuous monitoring of blood pressure that should be reduced about 25% gradually over a period of minutes to hours. The oral and sublingual treatment with short-acting calcium antagonist (nifedipine – 5/10 mg) is widely used, although is not recommended by the specialists because it can lead to serious adverse events. Oral or sublingual captopril, an angiotensin converting enzyme inhibitor (6,25/25 mg), is a safe option to treat hypertensive urgencies. Other currently available parenteral, oral and sublingual antihypertensive drugs are discussed. A correct management is necessary to avoid risk of hypoperfusion of critical territories.

**Keywords:** Hypertensive emergencies; Hypertensive crisis; Treatment.

Rev Bras Hipertens 9: 353-358, 2002

## Referências

- Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension* 1996; 27: 144-7.
- Blumenfeld JD, Laragh JH. Management of hypertensive crises: The scientific basis for treatment decisions. *Am J Hypertens* 2001; 14: 1154-67.
- Praxedes JN, Santello JL, Amodeo C, Giorgi DMA, Machado CA, Jabur P. Encontro multicêntrico sobre crises hipertensivas. Relatório e recomendações. *Rev Bras Hipertens* 2001; 4: 23-41.
- Nobre F, Chauchar F, Viana JM, Pereira GJ, Lima NK. Evaluation of the medical care of patients with hypertension in an emergency department and in ambulatory hypertension unit. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78: 156-61.
- Mann SJ, Atlas AS. Hypertensive emergencies. In: Laragh JH, Brenner BM. *Hypertension Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995; pp. 3009-22.
- Almeida FA, Stella RCR, Voos A, Ajzen H, Ribeiro AB. Malignant hypertension: A syndrome associated with low plasma kininogen and kinin potentiating factor *Hypertension* 1981; 3(suppl II): II-46-II-49.
- Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000; 356: 411-7.
- Lendingham JM. The vascular fault in hypertension. Byrom's work revisited. In: Laragh JH, Brenner BM. *Hypertension Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995; pp. 37-53.
- Almeida FA. Laboratório em hipertensão arterial. Exame histopatológico. *Hiperativo* 1996; 1: 61-5.
- Caetano ER, Zatz R, Saldanha LB, Praxedes JN. Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure. *Hypertension* 2001; 38: 171-6.
- Kincaid-Smith P, McMichael J, Murphy EA. The clinical course and pathology of hypertension with papilloedema (malignant hypertension). *Quart J Med* 1958; 27: 117-51.
- Ribeiro AB, Schwarzwald SR, Voos A, Almeida FA, Ramos OL. Malignant hypertension: A syndrome accompanied by plasmatic diminution of low and high molecular weights kininogens. *Hypertension* 1983; 5(Suppl V): V-158-V-162.
- Almeida FA. Estudo dos componentes plasmáticos do sistema calicreína-kininas em pacientes portadores de hipertensão arterial maligna. Tese de doutorado. Curso de Pós-Graduação em Nefrologia, Escola Paulista de Medicina (UNIFESP), São Paulo, Brasil, 1982.
- McGregor E, Isles CG, Jay JL, Lever AR, Murray GD. Retinal changes in: malignant hypertension. *Br Med J* 1986; 292: 33-4.
- Almeida FA, Ribeiro AB, Marson O, Kolhmann Jr O, Saragoça MAS, Ramos OL. Tratamento da crise hipertensiva com captopril. *Arq Bras Cardiol* 1981; 37: 425-9.
- Tavares A, Kohlmann Jr O. Tratamento da crise hipertensiva. *Hiperativo* 1998; 5:120-5.
- Barron WM, Lindheimer M. Management of hypertension during pregnancy. In: Laragh JH, Brenner BM. *Hypertension Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995; pp. 2427-50.
- Brott T, Lu M, Kothari R, Fagan SC, Frankel M, Grotta JC et al for the NINDS rt-PA Stroke Study Group. Hypertension and its treatment in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke* 1998; 29: 1504-9.
- Bath P, Boysen G, Donnan G, Kaste M, Less KR, Olsen T et al. Hypertension in acute stroke: What to do? *Stroke* 2001; 32: 1697-8.
- The European Ad Hoc Consensus Group. Optimizing intensive care in stroke: a European perspective. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7: 133-44.
- Kaste M, Fogelholm R, Erila T, Palomaki H, Murros K, Rissanen A, Sarna S. A

- randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nimodipine in acute ischemic hemispheric stroke. *Stroke* 1994; 25: 1348-53.
22. Rordorf G, Cramer SC, Efir JT, Schwamm LH, Buonanno F, Koroshetz WJ. Pharmacological elevation of blood pressure in acute stroke. Clinical effects and safety. *Stroke* 1997; 28: 2133-8.
23. Powers WJ. Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. *Neurology* 1993; 43: 461-7.
24. Dyker AG, Grosset DG, Lees K. Perindopril reduces blood pressure but not cerebral blood flow in patients with recent cerebral ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 580-3.
25. Phillips RA, Diamond JA. Left ventricular hypertrophy, congestive heart failure, and coronary flow reserve abnormalities in hypertension. In: Oparil S, Weber MA. Hypertension: a companion to Brenner & Rector's the kidney. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999; pp. 244-77
26. Ganghi SK, Powers JC, Nomier A-H, Fowle K, Kitzman DW, Rankin KM, Little WC. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001; 344: 17-22.
27. Blumenfeld JD, Sealey JE, Alderman MH, Cohen H, Lappin R, Catanzaro DF, Laragh JH. Plasma renin activity in the emergency department and its independent association with acute myocardial infarction. *Am J Hypertens* 2000; 13: 855-63.
28. ACE inhibitor myocardial infarction collaborative group: Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of the individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998; 97: 2202-12.
29. Manger WM, Gifford Jr RW. Pheochromocytoma: a clinical overview. In: Laragh JH, Brenner BM. *Hypertension Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995; pp. 2225-44.