

Pedro Eduardo Horta
Valéria Bezerra de Carvalho
Siguemituzo Arie
Radi Macruz
Fulvio J. C. Pileggi
Luiz V. Décourt

Ação da nifedipina sobre a função ventricular e sistema vascular periférico no homem normal e coronariopata

As alterações hemodinâmicas observadas 15 e 30 minutos após o uso da nifedipina por via oral e venosa, em 30 indivíduos, 11 normais e 19 coronariopatas, foram: aumento da frequência cardíaca, diminuição da resistência vascular periférica, aumento do débito cardíaco e aumento da dp/dt VE.

O aumento da dp/dt VE não corresponde ao aumento significativo da VmaxVE. Por outro lado, seu aumento está relacionado com o aumento da frequência cardíaca e do débito cardíaco. Houve relação entre a queda da RVS e o aumento da FC, bem como do débito cardíaco. Não houve alteração da Pd VE nos indivíduos normais e diminuição significativa nos coronariopatas que a apresentavam elevadas, isto é, houve tendência à normalidade pressórica.

Sabendo que o inibidor de cálcio diminui a contratilidade ventricular, fato esse, entretanto, não observado em nossos casos, só nos resta admitir a possibilidade de que o fator causal seja a dose da droga usada e sua ação predominantemente periférica.

Embora existam muitos trabalhos na literatura sobre a ação da nifedipina * (Bay a 1040) no músculo cardíaco e, no sistema cardiovascular, ainda é nebulosa sua ação sobre a contratilidade ventricular. Vater e col.⁷ descrevem ação inotrópica negativa, trabalhando com miocárdio isolado do cão, Lichtlen e col.² demonstram, no homem, ação inotrópica positiva a pelo aumento significativo da dp/dtVE máxima, enquanto Kaltenbach e col.³ descrevem ligeiro aumento e Oliveira⁴, Piegas e col.⁵ não notaram alteração. Como no trabalho de Lichtlen e col.² houve aumento da frequência cardíaca, impossível seria afirmar que o aumento dp/dtVE se deveu somente à ação da droga ou às alterações hemodinâmicas conseqüentes, que sabidamente melhoram o estado inotrópico do músculo cardíaco⁶. A dp/dtVE depende tanto da pré como da pós-carga, e o estudo da VmaxVE seria importante para afastar a influência das outras variáveis e caracterizar as modificações como droga dependente.

Em função dos resultados aparentemente contraditórios procuramos avaliar os efeitos da nifedipina na contratilidade ventricular e nas eventuais alterações hemodinâmicas, em indivíduos normais e coronariopatas.

* Adalat

Casuística e método

A casuística constou de 30 indivíduos enviados a estudo coronariográfico, com o diagnóstico clínico presuntivo de insuficiência coronária por apresentarem precordialgia.

A média das idades foi de 52 anos (39 a 79 anos), sendo 16 do sexo masculino e 14 do feminino. A superfície corpórea dessa população foi de 1,78 m² (1,55 a 2,10 m²).

Dos pacientes, 10 (33%) eram normotensos e 20 (67%) hipertensos; 11 (37%) tinham coronárias normais, enquanto 19 (63%) as apresentavam criticamente obstruídas.

Todos os pacientes foram submetidos à cinecoronariografia pela técnica de Sones, de acordo com a padronização do Serviço de Hemodinâmica do INCOR, sem medicação prévia.

O ECG (D2) foi registrado conjuntamente com as curvas pressóricas.

As pressões cardíacas foram obtidas através de strain gauge modelo 1280 HP e registrado em polígrafo modelo HP 21544 A, sendo analisado pelo cardiac catheterization system 5600 B (Cat Lab 5600 B).

As variáveis hemodinâmicas avaliadas foram a frequência cardíaca (FC), as pressões sistólica (PSVE) e diastólica final no ventrícu-

lo esquerdo (Pd VE), as pressões sistólica (PSAo), média (PmAo) e diastólica (PDAo) na aorta; as pressões sistólica no ventrículo direito (PSVD) e média no átrio direito (AD), derivada máxima da pressão (dp/dt VE), velocidade máxima do encurtamento do ventrículo esquerdo (Vmax), encurtamento segmentar, índice cardíaco (IC), índice do volume sistólico (IVS), resistência vascular pulmonar (RVP) e resistência vascular sistêmica (RVS).

Após tempo variável de repouso e do início do cateterismo o medicamento foi administrado por via oral e venosa. Dos pacientes, vinte receberam 20mg da droga, por via oral, após mastigação dos comprimidos, e os 10 restantes receberam 10 mg por via venosa, através da injeção direta, em "bolus", no tronco da artéria pulmonar.

O débito cardíaco foi obtido simultaneamente pelo método de Fick e pela curva de diluição de corante (cardiogreen).

Todas essas variáveis foram obtidas em repouso

(condição 0) e após 15 (condição 15) e 30 minutos (condição 30), da administração da nifedipina.

Os dados obtidos foram estatisticamente tratados pelo teste T de Student. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$). A caracterização dos valores numéricos foi feita pelo cálculo de média e desvio-padrão.

Os pacientes antes da administração da nifedipina apresentavam: volume diastólico final de 69,2ml (38 a 246 ml); volume sistólico de 23,9 ml (4 a 161ml); volume sistólico de 45,3 (22 a 85ml); fração de ejeção de 72% (34 a 90%); e encurtamento segmentar de 53% (13a 80%), 38% (13 a 71%) e 35% (9 a 79%), respectivamente, para os segmentos anterior, inferior e apical.

Resultados

Não se notou diferença nos resultados quando se usou o medicamento por via oral e venosa ($p > 0,05$) (quadro I).

Quadro I - Dados hemodinâmicos pré e pós uso de Nifedipina (média e desvio-padrão).

Dados obtidos	Normais			Coronariopatas			Nifedipina injetável			Nifedipina oral		
	Basal	15 min	30 min	Basal	MS min	30 min	Basal	15 min	30 min	Basal	15 min	30 min
ADm	12,55 3,59	11,91 3,48	12,00 3,32	11,63 2,77	10,84 2,65	11,16 2,24	11,60 3,78	10,50 3,66	10,80 3,36	12,45 2,74	11,60 2,78	11,80 2,26
PdAP	20,27 8,10	19,55 5,39	18,64 5,50	20,47 7,020	19,21 7,23	19,11 6,87	21,50 9,41	21,40 10,01	19,90 10,07	19,85 6,38	18,30 3,74	18,45 3,46
CPm	18,91 6,76	17,91 5,89	16,55 4,80	19,58 7,27	18,42 7,52	17,74 6,76	21,40 10,31	20,40 11,04	18,50 9,42	18,30 4,53	17,15 3,23	16,70 3,57
PSAo	149,45 35,12	145,45 28,91	143,82 23,49	142,11 22,82	140,16 21,09	135,74 16,97	143,70 22,70	142,40 19,55	141,20 17,79	145,35 30,28	141,95 26,27	135,30 20,61
PdAo	92,36 19,74	91,27 14,40	98,55 14,91	85,95 13,32	86,32 12,88	85,37 12,69	86,10 12,66	88,70 13,12	88,50 12,31	89,40 17,57	87,85 13,91	86,20 12,65
FC	80,45 10,17	82,00 8,56	81,91 11,47	71,21 12,27	74,16 11,78	75,26 12,60	72,60 9,55	73,10 10,75	71,70 10,17	75,60 13,47	78,55 10,57	80,65 12,58
dp/dtVE	1767,91 421,00	1709,36 575,48	1878,82 338,52	1479,58 395,03	1501,89 364,02	1564,37 338,95	1427,00 331,75	1496,10 311,64	1517,50 255,77	1664,45 446,87	1696,75 397,29	1760,65 392,08
dp/dtVD	343,36 140,87	280,27 99,97	294,27 91,14	291,79 137,79	327,74 156,57	295,74 175,76	307,00 139,79	301,1 164,90	304,20 228,37	312,60 141,93	314,95 127,92	290,70 94,18
VmaxVE	1,86 0,38	1,84 0,19	1,86 0,28	1,65 0,27	1,71 0,30	1,75 0,26	1,65 0,34	1,74 0,36	1,72 0,22	1,76 0,33	1,76 0,23	1,84 0,28
RVS	24,02 9,89	22,45 8,57	20,65 7,63	27,09 11,01	24,11 7,08	21,71 6,0()	25,08 9,71	23,71 7,93	22,94 8,09	26,41 11,16	23,68 7,59	58 1,181
RVP	1,83 1,38	1,66 0,88	1,50 0,84	2,11 1,27	1,87 1,16	2,26 0,66	1,88 1,37	1,95 1,03	1,74 1,48	2,01 1,22	1,89 1,08	1,72 1,01
IC	2,66 0,34	2,85 0,47	2,95 0,48	2,44 0,83	2,64 0,90	2,74 0,95	2,44 0,48	2,24 0,92	2,64 0,53	2,39 0,65	2,56 0,86	2,78 0,89

ADm - pressão média em átrio direito; PdAP - pressão diastólica artéria pulmonar; CPm - pressão média de capilar pulmonar; PSAo e PdAo - pressão sistólica, e diastólica em aorta, respectivamente; FC - frequência cardíaca; VmaxVE - velocidade máxima de contração em circ/seg, dp/dtVE em mmHg/seg; RVS e RVP - resistência vascular sistêmica, e arteriolar pulmonar, respectivamente em unidades de resistência; IC - índice cardíaco em litros/min/m². As pressões foram medidas em mmHg.

Quando se compararam os resultados dos grupos normotensos e hipertensos, somente houve diferença significativa ($p < 0,05$) na pressão sistólica do ventrículo esquerdo e na resistência vascular sistêmica.

Não se verificaram diferenças significativas entre os valores da pressão sistólica do ventrículo direito (VmaxVD)

e da resistência vascular pulmonar nas condições 15 e 30. A dp/dt VE e IVS não se alteraram ($p > 0,05$) na condição 15, porém, mostraram-se diferentes ($p < 0,05$) na condição 30. Já a pressão média do átrio direito, a pressão sistólica e diastólica final do VE, RVS tiveram valores maiores do que na condição 0, enquanto a frequência cardíaca apresentou valor maior ($p < 0,05$) (quadro II).

Quadro II - Resultados gerais: condição basal, 15 e 30 minutos após o uso da Nifedipina.

	AD mmHg	PSVD mmHg	PSVE mmHg	Pd ₂ VE mmHg	dp/dtVE mmHg/seg	VmaxVE cir/seg	FC bpm	IC l/min/m ²	IVS ml/m	RVS Unid. resist.	RVP Unid. resist.
0	12,0 ± 3,0	39 ± 13	149 ± 27	22 ± 8	1585 ± 421	1,73 ± 0,33	75 ± 12	2,34 ± 0,68	32 ± 10	26,0 ± 10,5	1,97 ± 1,25
15	11,0 ± 3,0	38 ± 13	146 ± 24	20 ± 8	1630 ± 378	1,75 ± 0,27	77 ± 11	2,58 ± 0,74	34 ± 11	23,6 ± 7,57	1,92 ± 1,07
	p/0,05	NS	p < 0,05	p < 0,01	NS	NS	p < 0,05	p < 0,005	NS	p < 0,01	NS
30	11,5 ± 2,7	37 ± 13	141 ± 20	19 ± 7	1685 ± 363	1,80 ± 0,26	78 ± 12	2,75 ± 0,78	36 ± 12	18,3 ± 6,50	1,76 ± 0,14
	p/0,05	NS	p < 0,005	p < 0,005	p < 0,0025	NS	p < 0,05	p < 0,001	p < 0,05	p < 0,005	NS

AD - pressão média em átrio direito; PSVD - pressão sistólica no ventrículo direito; PSVE - pressão sistólica no ventrículo esquerdo; Pd₂VE - pressão diastólica final de ventrículo esquerdo; FC - frequência cardíaca; IC - índice cardíaco; IVS - índice de volume sistólico; RVS - resistência vascular sistêmica; RVP - resistência vascular pulmonar.

A Pd VE passou de 22 mm Hg para 19,7 mmHg, apresentando maiores quedas nas pressões maiores (p < 0,01 e p < 0,005, respectivamente, para as condições 15 e 30).

A VmaxVE não se modificou em nosso material. Houve aumento em 16 (53%) dos pacientes e diminuição nos restantes, passando a média de 1,73 ± 0,33 para 1,80 ± 0,26 (p > 0,05) (quadro II).

Discussão

O efeito fundamental da nifedipina encontrado na dose usada foi sua ação cronotrópica positiva, queda da resistência vascular periférica, aumento do índice cardíaco e ação inotrópica positiva, demonstrada pelo pequeno aumento, porém significativo (p < 0,05), da dp/dt VE.

A frequência cardíaca, como revelado em outros trabalhos ^{1,2,4} aumentou de 75 para 78 bpm. Este tipo de resposta foi verificado em 68% (20) dos pacientes. O mecanismo responsável por tal fato parece ligado à queda da resistência vascular sistêmica e não à ação direta da droga sobre o nó sinoatrial. Pois há uma relação inversa entre a queda da RVS e o aumento da frequência cardíaca (gráfico 1).

Dos 26 casos em que a resistência caiu, em 18 (69%) a frequência se elevou; por outro lado, dos 20 casos em que

a FC se elevou, em 18 (90%) a resistência caiu. Ainda, dos 4 pacientes nos quais a resistência se elevou, a FC aumentou em 2, diminuiu em 1 e permaneceu a mesma em outro. Além disso, observou-se paralelismo na queda da resistência e no aumento da FC. Assim, quedas de até 3

Quadro III - Estado anatômico das coronárias e pressão diastólica final do ventrículo esquerdo.

Coronárias	N	Pd ₂ VE	
		Normal	Aumentada
Normais	11	8 (73%)	3 (27%)
Obstruídas	19	5 (26%)	14 (74%)
Total	30	13 (43%)	17 (57%)

unidades de resistência (UR) a FC não se elevou mais do que 4 bpm, enquanto diminuição de resistência maior do que 3 UR elevou a FC para mais do que 4 bpm. Nos 8 casos em que a queda da RVS foi menor do que 3 UR (média de 1,6 UR) o aumento da FC foi de 3,3 bpm (1 a 11 bpm), enquanto que nos 10 casos em que a queda da resistência foi maior do que 3 UR (média de 7,2 UR) o aumento da FC foi de 9,2 bpm (4 a 20 bpm).

A Pd VE desceu de 22 mmHg para 19,7 mmHg (p < 0,05). Separando-se os indivíduos normais dos coronariopatas, verifica-se que 73% dos primeiros tinham pressão normal, enquanto 74% dos segundos a tinham aumentada, segundo critério de normalidade estabelecido por um, e nós ⁷ (quadro III). Após a nifedipina, as pressões não se modificaram nos normotensos (p > 0,05) e tenderam à normalidade nos hipertensos coronariopatas (p < 0,001) (quadro IV).

O débito cardíaco elevou-se de 2,4 ± 0,65 l/min para 2,7 ± 0,87 l/min, fato verificado também pela maioria dos autores ^{1,2}, porém, não demonstrado por outros ⁵. Dos nossos pacientes, 93% (28) apresentaram elevação do débito, fato que pode ser explicado pela queda da resistência periférica e aumento da FC. Verifica-se, embora de modo não constante, que os pacientes que apresentaram queda da resistência ou aumento da FC elevaram o débito cardíaco.

A pressão sistólica na aorta e no VE caiu em 68% (20) dos pacientes, de uma média de 149 mm Hg para 144 mm Hg, o que está de acordo com os achados de todos os pesquisadores ²⁻⁵.

A resistência arterial periférica caiu, como já foi anteriormente demonstrado ^{1,2,4}, pois observamos o fato em 87% (26) dos pacientes. A média passou de 22,8 ± 10,5 UR para 18,3 ± 6,50 UR.

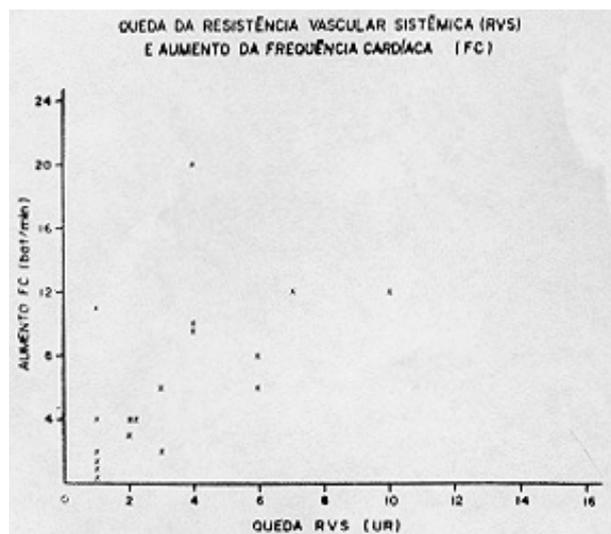


Gráfico 1

Quadro IV - Pressão diastólica finam do ventrículo esquerdo (Pd₂ VE), teórica normal (TN), em condições basal (0), 15 e 30 minutos após nifedipina, (15 e 30).

Grupos segundo Pd ₂ VE	N.º casos	Pd ₂ VE TN	Pd ₂ VE ₀	Pd ₂ VE ₁₅	Pd ₂ VE ₃₀
Normotensos *	11	19,0 ± 1,96	15,5 ± 2,90	14,9 ± 4,00	15,2 ± 3,65
Hipertensos **	19	18,5 ± 1,97	26,4 ± 7,69	23,8 ± 7,83	22,5 ± 7,53
Total ***	30	18,7 ± 1,95	21,7 ± 8,11	20,0 ± 7,80	19,3 ± 7,08

* Pd20 x Pd215 (p > 0,05); ** Pd20 x Pd215 (p < 0,01); *** Pd₂0 x Pd₂15 (p < 0,01), Pd₂ 0 x Pd₂30 (P > 0,05), Pd₂0 x Pd₂30 (p < 0,001), Pd₂0 x Pd₂30 (p < 0,01).

Pressões em mmHg obtidas com ponto de referência no plano da mesa de cateterismo.

Observou-se aumento da dp/dtVE em 19 (63%) dos pacientes, passando a média de 1575 ± 447 mm Hg/s para 1685 ± 363 mm Hg/s.

Não se notou variabilidade significativa da VmaxVE, como já foi demonstrado ^{3,5}. Esse fato parece ser dose-dependente. Como experimentalmente se verifica queda da contratilidade ¹ pela ação da droga no acoplamento actina-miosina, só podemos concluir que a dose empregada não chega a influenciar a contratilidade muscular de maneira significativa observada através da Vmax. Não obstante, é de estranhar que 63% (19) dos pacientes tivessem aumentado o valor da VmaxVE, passando a média de 1,73 para 1.80 circ/s. Como a diferença não foi significativa, podemos admitir que essa pequena variação se deve essencialmente a modificações hemodinâmicas ⁶. Porém, no mesmo sentido de deslocamento da VmaxVE observa-se o dos valores da dp/dtVE de maneira significativa. Como o valor da derivada de pressão depende da FC, do volume sistólico e não só da contratilidade ⁶, pode-se inferir que a queda da RVS seria responsável direta pelo aumento da FC e do volume sistólico e indiretamente da derivada de pressão, de vez que a VmaxVE não se modificou.

Summary

The hemodynamic findings observed 15 and 30 minutes after the oral and venous administration of nifedipine in 30 individuals, being 11 normal and 19 coronary patients, were: increase of heart rate, cardiac output and $\frac{dp}{dt}$ LV.

The $\frac{dp}{dt}$ LV increase does not correspond to the significant increase of VmaxLV. By the other hand, its increase is related to the increase of the heart rate, as well as of the fall of systemic vascular resistance and the

increase of the heart rate, as well as of the cardiac output.

Knowing that a calcium inhibitor decreases the ventricular contractility, a thing not observed in our cases, however, the only thing admitted for this is the amount of the drug administered and its predominantly peripheral activity.

Referências

1. Vater, W.; Kroneberg, G.; Hoffmeister, F.; Kaller, H.; Meng, K.; Oberdorf, A.; Puls, W.; Schlobmann, K.; Stoepel, K. - Zur Pharmakologic von 4 - (2'Nitrophenyl) - 2,6 dimethyl - 1,4-dihydropyridin - 3-5 dicarbonsauredimethylester (Nifedipine, Bay a 1040). *Arzneimittel-Forsch* 22, 1, 1972.
2. Lichtlen, P.; Engel, H. J.; Amende, I.; Rafflenbeul, W.; Simon, R. - The influence of nifedipine on left ventricular and coronary dynamics at rest and during exercise in patients with coronary artery disease. In proceedings, I International Nifedipine "Adalat" Symposium. Redatores: Hashimoto, k.; Kimura, E. Y.; Kobayashi, T. Tokyo University Press, Tokyo, 1973. p. 114.
3. Kaltenbach, M.; Becker, H. J.; Kober, G.; Loos, A. - Veränderungen der Haemodynamik des linken Herzens unter der Wirkung von Nifedipine (Bay a 1040) in Vergleich mit Nitroglycerin. *Arzneimittel-Forsch*. 22, 362, 1972.
4. Oliveira, J.; Calderón, N. R.; Garcilazo, E.; Patricio, J.; Tenreiro, T. - Cambios hemodinámicos después de una única dosis de nifedipina (Adalat). 3er. Simposio Internacional sobre el Adalat. Nueva Terapia de las Cardiopatías Isquémicas. Redatores: Adib Domingo Jatene y Paul R. Lichtlen. *Excerpta Médica, Amsterdam-Oxford*. 1976. p. 53.
5. Piegas, L. S.; Paes Neto, F.; Konstadinidis, T.; Magalhães, H. M.; Souza, J. E. M. R.; Jatene, D. - Evaluación hemodinámica de una nueva droga contra angina: nifedipina (Bay a 1040). 3er Simposio Internacional sobre el Adalat. Nueva Terapia de las Cardiopatías Isquémicas. Redatores: Adib Domingos Jatene y Paul R. Lichtlen. *Excerpta Médica, Amsterdam-Oxford*. 1976. p. 78.
6. Mason, D. T. - Usefulness and limitations of the rate of rise of intraventricular pressure (dp/dt) in the evaluation of myocardial contractility in man. *Am. J. Cardiol*. 23: 516, 1969.
7. Macruz, R.; Garcia, D. P.; Arie, S.; Armelin, E.; Galiano, N. - Pressões diastólicas de ventrículo esquerdo. In: Pressão normal no sistema cardiovascular do homem. Sarvier, São Paulo, 1976.