

EFEITOS CARDIOVASCULARES DA INFUSÃO VENOSA LENTA DE VERAPAMIL

Foi estudado o efeito cardiovascular da infusão venosa lenta (15 min) de 0,5 mg/kg de verapamil em cães anestesiados. Nas condições experimentais do presente trabalho o verapamil produziu redução significativa da pressão arterial. Observou-se depressão significativa na contratilidade de miocárdio, em termos de dT/dt e da frequência cardíaca, sem todavia constatar-se alterações significativas na pressão venosa central e no débito cardíaco.

Os resultados sugerem que redução da pós-carga induzida pelo efeito vasodepressor direto da substância induz à queda dos níveis tensionais mantendo, porém, o débito cardíaco dentro dos limites normais, apesar do efeito inotrópico negativo.

Verapamil **, composto quimicamente relacionado com a papaverina, bloqueia o influxo de cálcio tanto no sarcolema do músculo cardíaco ¹ como na membrana do músculo liso vascular ². Essas características farmacológicas conferem a essa substância grande potencial terapêutico no tratamento de doenças cardiovasculares.

Apesar do papel do verapamil na terapêutica das arritmias cardíacas ³, e da angina do peito ⁴ estar já bem estabelecido, uma certa discussão ainda persiste quanto ao uso dessa substância no tratamento da hipertensão arterial, pois sua ação cardiodepressora poderia ser, até certo ponto, um fator negativo para o paciente hipertenso. Neste trabalho, expomos os resultados obtidos em experiências hemodinâmicas realizadas em cães anestesiados, com o objetivo de estudar a participação do efeito cárdio e vasodepressor do verapamil no mecanismo de seu efeito anti-hipertensivo.

MATERIAL E MÉTODOS

Selecionamos 13 cães de ambos os sexos, com peso variando entre 7 e 12 kg. Todos os animais foram anestesiados com solução recém-preparada de cloralose a 1% na dose de 100 mg/kg injetada lentamente na veia. Os cães foram mantidos em respiração artificial durante todo o período experimental por meio de uma bomba de respiração artificial da casa Harvard. Todos os registros foram feitos em um polígrafo Hewlett-Packard 7786A de

6 canais. As pressões arterial (sistólica e diastólica) e venosa central foram registradas por meio de cateteres colocados na aorta abdominal (via artéria femoral) e veia cava antes do átrio direito (via jugular externa). Os cateteres contendo solução de heparina eram ligados a transdutores de pressão Statham P23Dd e conectados a pré-amplificadores HP 8805B. Usando-se "probes" eletromagnéticos ⁵ circulares Statham SP 7515, colocados na aorta ascendente e ligados a fluxômetro Statham SP 2202, era possível registrar o débito cardíaco no polígrafo. Para isso, o sinal proveniente do fluxômetro era conectado a um pré-amplificador. Com o fluxômetro nos é permitido medir tanto o débito cardíaco como a velocidade do fluxo sanguíneo na aorta ascendente. Devido ao posicionamento do "probe", o valor do débito cardíaco registrado não inclui o débito coronariano.

A tensão ventricular foi medida por meio de uma "strain gage J. Warren" suturada na parede externa do ventrículo esquerdo e acoplada a um pré-amplificador HP 8805B para registro no polígrafo. O sinal do pré-amplificador era conectado a um computador de derivadas HP 8814A que registrava no polígrafo a dT/dt . A frequência cardíaca era medida por meio de um tacômetro HP 8812A que recebia o sinal da onda de pulso arterial. O débito sistólico foi obtido dividindo-se o débito cardíaco pela frequência cardíaca. A pressão arterial média foi obtida somando-se à pressão diastólica, 1/3 da pressão de pulso. A resistência vas-

Trabalho realizado no Departamento de Farmacologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, com auxílio do CNPq e CEPG.

* Docente-Livre em Farmacologia. Dept.º de Farmacologia da UFRJ.

** Dilacoron ®, Knoll S.A. - Produtos Químicos e Farmacêuticos.

cular periférica foi obtida dividindo-se a pressão arterial média pelo débito cardíaco e ex. pressa em unidade arbitrária.

Após o término do ato cirúrgico, iniciávamos o registro dos parâmetros hemodinâmicos e aguardávamos pelo menos 30 minutos antes de anotar os valores de controle. A infusão venosa de verapamil foi feita por meio de bomba de infusão constante Havard (mod. 1100) com um débito de 0,2 ml/min. A dose de verapamil infundida foi de 0,5mg/kg durante 15 min.

As variáveis estudadas eram determinadas ao final da infusão e 30 min após o término da mesma.

Os valores-controle foram comparados com os obtidos ao final da infusão. Usamos os seguintes medicamentos em nossas experiências: verapamil (as soluções foram sempre preparadas no dia da aplicação a partir de verapamil em pó); Cloralose, Lique mine.

A análise estatística dos resultados foi feita pelo método de Student e o nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$. Os dados se referem à média \pm erro padrão da média.

RESULTADOS

Pressão arterial - Os valores-controle da pressão sistólica, média e diastólica foram respectivamente: $142 \pm 5,0$; $109 \pm 4,8$ e $94 \pm 4,6$ mm Hg. Ao final da infusão de verapamil esses valores caíram para $120 \pm 3,7$; $85 \pm 3,1$ e $68 \pm 3,0$ mm Hg. Todas essas variações foram significativas para $p < 0,05$. Trinta minutos após o término da infusão as pressões tenderam a voltar aos valores-controles e apresentaram os seguintes valores: $135 \pm 4,6$; $100 \pm 5,0$ e $84 \pm 5,1$ mm Hg.

Pressão venosa central - A média das pressões venosas antes da infusão de verapamil foi de $2,2 \pm 0,7$ mm Hg. Ao final da infusão a pressão venosa central tendeu a aumentar e apresentava um valor de $28 \pm 0,8$ mm Hg. Todavia, essa variação não foi significativa. Ao final de 30 min após o término da infusão esse valor era de $2,8 \pm 0,7$ mm Hg.

Débito cardíaco - A média do débito cardíaco dos nossos animais antes do início da infusão de verapamil era de $0,998 \pm 0,7$ l/min. Ao final da infusão houve tendência para elevação, com essa média registrando um valor de $1,031 \pm 0,8$ l/min que todavia não foi significativa. Trinta minutos após o término da infusão o débito cardíaco apresentou a média de $824 \pm 0,07$ l/min.

Resistência vascular periférica - A média da resistência vascular periférica antes da infusão de verapamil era de 1289 ± 102 UA e, ao final da infusão de verapamil, esse valor diminuiu para 968 ± 95 UA, sendo que essa variação foi estatisticamente significativa para $p < 0,05$. Trinta minutos após o término da infusão esse valor era de 1390 ± 110 UA.

Frequência cardíaca - Trinta minutos após o término do período cirúrgico os animais apresentaram frequência cardíaca média de 146 ± 8 bpm, que caiu para 123 ± 7 bpm ao final da infusão de verapamil. Essa variação foi estatisticamente significativa para $p < 0,05$. Trinta minutos

após o término da infusão a frequência cardíaca apresentava tendência para a recuperação dos valores- controle e era de 135 ± 7 bpm.

Débito sistólico - A média do débito sistólico antes da infusão de verapamil era $6,8 \pm 0,8$ ml e ao final da infusão de verapamil esse parâmetro elevou-se para $8,6 \pm 1,2$ ml, sendo que essa variação foi estatisticamente significativa para $p < 0,05$. Trinta minutos após o término da infusão de verapamil o débito sistólico apresentava um valor de $6,0 \pm 0,7$ ml.

Tensão ventricular - Antes do início fusão de verapamil a média de tensão vascular era de $91 \pm 8,1$ g e ao final da infusão esse valor caiu para $70 \pm 7,5$ g. Essa diferença foi significativa para $p < 0,01$. Ao fim de trinta minutos após o término da infusão esse valor elevou-se para $80 \pm 7,8$ g.

dT/dt - A média da dT/dt antes da infusão de verapamil era de 1589 ± 105 g/s e ao final da infusão essa média caiu significativamente para ($p < 0,01$ v para 968 ± 89 g/s. Trinta minutos após o término da infusão a dT/dt ainda se encontrava reduzida, com o valor de 1050 ± 90 g/s.

A figura 1 mostra o registro de uma das experiências e o gráfico da figura 2 mostra alterações hemodinâmicas como um todo, do efeito da infusão de verapamil.

DISCUSSÃO

Nossos resultados confirmaram os achados de Ross e col. ⁶ de que a aplicação venosa de verapamil em cães produz redução da pressão arterial. As alterações hemodinâmicas induzidas pela aplicação de verapamil dependem de pelo menos três parâmetros importantes: pressão direta da contratilidade miocárdica, diminuição do tônus vascular e alterações autonômicas reflexas.

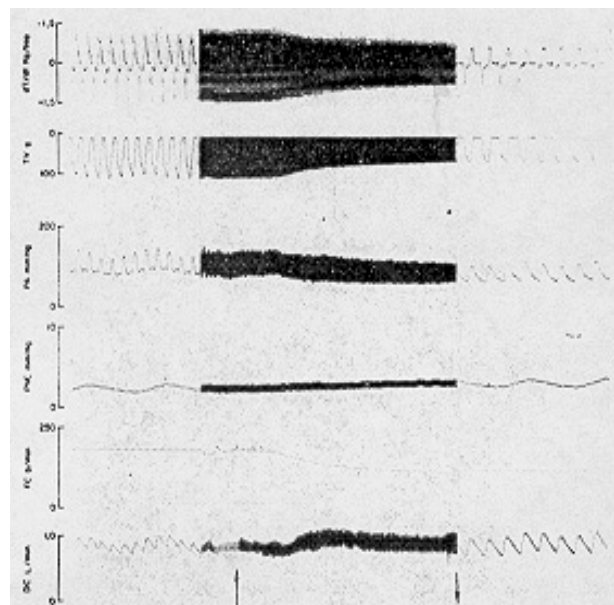


Fig. 1 - Cão de 8,5 kg - Anestesiado pela cloralose. De cima para baixo: dT/dt; Tensão ventricular; Pressão arterial; Pressão venosa central; Frequência cardíaca e Débito cardíaco. Em \uparrow : início da infusão de verapamil 0,5 mg/kg. Em \downarrow : término da infusão de verapamil. Escala de tempo: 1 segundo, 1 minuto e 1 segundo.

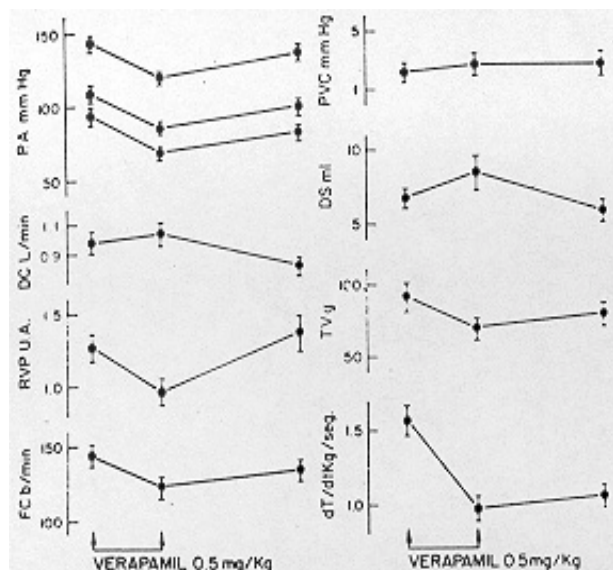


Fig. 2 - Efeitos da infusão de verapamil 0,5 mg/kg durante 15 minutos na pressão arterial, débito cardíaco, resistência vascular periférica, frequência cardíaca, pressão venosa central, débito sistólico, tensão ventricular e dT/dt.

Verificamos em nossas experiências que a infusão de verapamil produziu redução significativa da frequência cardíaca. Esses resultados não estão de acordo com os achados de Angus e col.⁷, os quais mostraram uma elevação da frequência cardíaca após a aplicação de verapamil. Essa diferença pode ser decorrente das condições experimentais diversas das empregadas em nossas experiências, assim como da velocidade de injeção venosa do medicamento.

Com doses pequenas e em animais ou pacientes não-anestesiados, a redução da pressão arterial pode evocar uma elevação de tônus simpático para o coração com conseqüente elevação da frequência cardíaca⁸⁻¹⁰. O fato de não observarmos elevação da frequência cardíaca em nossas experiências pode ser decorrente da profundidade do plano anestésico, que normalmente reduz as respostas autonômicas reflexas, das manobras cirúrgicas para a implantação do "probe", ao redor da aorta, que pode ter lesado os neurônios simpáticos cardíacos ou, o que é mais provável, da ação bradicardizante própria do verapamil.

Nossas experiências mostram que a dose empregada de verapamil produz uma depressão significativa da contratilidade do miocárdio expressa pelo parâmetro dT/dt. Esses resultados estão de acordo com as observações de Newman¹¹, que também demonstrou o efeito depressor do verapamil na contratilidade miocárdica de cães. Assim como a dT/dt, o pico de tensão do miocárdio foi também reduzido pelo verapamil. Esse fato pode ser decorrente do efeito inotrópico negativo do verapamil ou da redução da pressão diastólica que indiretamente reduz o pico máximo da tensão ventricular.

Um fato que nos parece muito importante foi a ação do verapamil sobre o débito cardíaco e débito sistólico. Assim, em nossas experiências, verificamos que a infusão de verapamil, apesar de reduzir a contratilidade miocárdica, não reduziu o débito cardíaco, e mesmo produziu tendência não-significativa para aumento desse parâmetro. Paralelamente, verificamos elevação significativa do débito sistólico com

a infusão de verapamil. Nossos resultados estão de acordo com os achados de Rosing e col.¹², os quais mostraram que, em pacientes com cardiomiopatia hipertrofica, a aplicação de verapamil não reduz o débito cardíaco ou o aumenta ligeiramente. Os efeitos do verapamil sobre o débito cardíaco seriam assim modulados pelos efeitos vasculares dessa substância, quando demonstramos grande redução da pós-carga, medida em termos da depressão da resistência vascular periférica. Nossos resultados permitem admitir que o efeito vasodilatador do verapamil se faz mais lentamente a nível de vasos de resistência (arteriolar) do que em vasos de capacitância (venosas), pois se o verapamil dilatasse os vasos de capacidade, deveríamos encontrar uma redução do débito cardíaco desencadeada pela redução do retorno venoso. Dessa forma, o débito cardíaco durante a aplicação de verapamil não se modificaria, pois apesar da redução da contratilidade miocárdica, a redução da pós-carga compensaria o efeito cardíaco.

Poderíamos concluir que a aplicação de verapamil em pacientes com crise hipertensiva pode até certo ponto ser benéfica, pois a redução da pós-carga, induzida pelo efeito depressor direto sobre a contratilidade do músculo liso vascular, compensa a depressão cardíaca e assim mantém o débito cardíaco dentro dos valores normais, ao mesmo tempo que reduz o trabalho cardíaco. Evidentemente, em pacientes hipertensos, portadores de bradiaritmias e/ou sinais clínicos de hipofunção miocárdica, a aplicação de verapamil poderia trazer graves problemas hemodinâmicos.

SUMMARY

The cardiovascular effects of intravenous infusion of verapamil (0.5 mg/kg) were studied in anaesthetized dogs. Our results showed that verapamil produced a significant reduction in systemic arterial blood pressure, of myocardial contractility (dT/dt) and of the heart rate. There were no changes in the cardiac output and on central venous pressure. Our results suggested that the reduction on after-load due to the direct depression in the vascular smooth muscle contractility is the most important factor in decreasing the arterial blood pressure. This effect allows the maintenance of cardiac output within normal range despite a negative myocardial effect.

REFERÊNCIAS

1. Kohlhardt, M.; Bauer, B.; Krause, H.; Fleckenstein, A. - Differentiation of the transmembrane Na and Ca channels in mammalian cardiac fibers by the use of specific inhibitors. *Pflug. Arch.* 335: 309, 1972.
2. Haeusler, G. - Differential effect of Verapamil on excitation-contraction coupling in smooth muscle and on excitation-secretion coupling in adrenergic nerve terminals. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 180: 672, 1972.
3. Heng, M. K.; Singh, B. N.; Roche, A. H. G.; Norris, R. M.; Mercer, C. J. - Effects of intravenous verapamil on cardiac arrhythmias and on the electrocardiogram. *Am. Heart J.* 90: 487, 1975.
4. Neumann, M.; Luizada, A. A. - Double-blind evaluation of orally administered iproveratril in patients with angina pectoris. *Am. J. Med. Sci.* 251: 552, 1966.
5. Olmsted, F. - Measurement of cardiac output in unrestrained dogs by an implanted electromagnetic meter. *Ire. Trans. Med. Elect.* 6: 210, 1959.

6. Ross, G.; Jorgensen, C. R. - Cardiovascular actions of iproveratril. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 158: 504, 1967.
7. Angus, J. A.; Richmond, D. R.; Dhumma-Upakorn, P.; Cobbin, L. B.; Goodman, A. M. - Cardiovascular action of verapamil in the dog, with particular reference to myocardial contractility and atrio ventricular conduction. *Cardiovasc. Res.* 10: 623, 1976.
8. Vincenzi, M.; Allegri, P.; Gabaldo, S.; Maiolino, P.; Ometto, R. - Hemodynamic effects caused by i.v. administration of verapamil in health subjects. *Arzneim-Forsch (Drug Res.)* 26: 1221, 1976.
9. Rydén, L.; Saetre, He - The haemodynamic effect of verapamil. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 3: 153, 1971.
10. Neugebauer, G. - Comparative cardiovascular actions of verapamil and its major metabolites in the anaesthetised dog. *Cardiovasc. Res.* 12: 247, 1978.
11. Newman, R. K.; Bishop, V. S.; Peterson, D. F.; Leroux, E. J.; Horwitz, L. D. - Effect of verapamil on the left ventricular performance in conscious dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 201: 723, 1977.
12. Rosing, D. R.; Kent, K. M.; Borer, J. S.; Serdes, S. F.; Maron, B. J.; Epstein, S. E. - Verapamil Therapy: A new approach to the pharmacologic treatment hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 60: 1201, 1979.