

Gentil Alves Filho *
Manoel Antônio Saragoça **
Arthur Beltrame Ribeiro ***
Oswaldo Luiz Ramos ****

EFEITOS IMEDIATOS E A MÉDIO PRAZO DA ADMINISTRAÇÃO DE VERAPAMIL EM RATOS COM HIPERTENSÃO RENAL EXPERIMENTAL

Os eleitos imediatos e a médio prazo do verapamil sobre a pressão arterial de ratos foram estudados em dois modelos distintos de hipertensão arterial experimental por estenose de artéria renal: 1 Clip - 2 rins (modelo GII) e 1 clip 1 rim (modelo GI).

Houve redução significativa da pressão arterial em ambos os grupos: maior grau de redução foi observado no modelo GII (27%) comparado ao modelo GI (17%). Entretanto, ao final do tratamento a médio prazo, não mais se observaram diferenças entre os dois grupos. Também, o efeito imediato não foi diferente entre os dois grupos, quer quanto à resposta máxima (GI = 22,6% vs GII = 26,2%), quer quanto à duração do efeito avaliada pelo T 1/2 (GI = 120 min vs GII = 150 min). Esses dados sugerem que o verapamil é igualmente eficaz em reduzir os níveis hipertensivos nestes dois modelos. Portanto, o mecanismo de ação parece ser inespecífico, através do antagonismo de cálcio, podendo estar envolvidas reduções do débito cardíaco e/ou vasodilatação periférica. Por isso, estudos hemodinâmicos detalhados dos mecanismos de resposta pressórica a essa droga são necessários antes da aplicação indiscriminada em hipertensão humana.

A manutenção de níveis tensionais elevados na hipertensão arterial envolve, isolada ou associadamente, elevações do débito cardíaco e da resistência vascular periférica¹. Esses fatores são parcialmente dependentes da contrariedade específica da musculatura cardíaca e da musculatura lisa dos vasos. Essas contratilidades, por sua vez, dependem da presença do íon cálcio, sendo que nos músculos lisos vasculares e no cardíaco, os quais não contam com sistemas altamente especializados de armazenamento de cálcio no retículos citoplasmático, a contração depende fundamentalmente do transporte ativo de cálcio do meio extracelular para o intracelular, o qual ocorre durante o processo de despolarização da membrana celular.

Os antagonistas de cálcio são substâncias que bloqueiam os canais de entrada desse íon ao nível da membrana celular e, dessa forma, diminuem a disponibilidade de cálcio intracelular necessário à contração muscular². Dessa forma, é razoável esperar que com a administração desses agentes farmacológicos ocorra diminuição da contratilidade cardíaca e do grau de contração vascular, podendo diminuir, assim, a pressão arterial.

Embora os efeitos do verapamil* sobre a contratilidade muscular cardíaca e vascular tenham sido exaustivamente investigados³⁻⁵, o estudo de sua influência sobre o tratamento da hipertensão arterial sistêmica tem-se restrito geralmente à avaliação de seus efeitos imediatos^{6,7}. Nosso objetivo neste trabalho foi o estudo dos efeitos do verapamil sobre a pressão arterial sistêmica em ratos tornados hipertensos por estenose de artéria renal, acompanhada ou não por nefrectomia contralateral concomitante, avaliando os efeitos imediatos assim como os da administração oral a médio prazo.

MATERIAL E MÉTODOS

A hipertensão arterial foi induzida em ratos machos da raça Wistar, pesando 250 a 300 g. Após anestesia com éter etílico e através de lobotomia, era colocado um clip de prata de 0,2 mm de diâmetro interno na artéria renal esquerda dos animais. Foi realizada nefrectomia contralateral (grupo G1) em 10 animais e em outros 10, o rim contralateral foi deixado

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

Trabalho realizado na Disciplina de Nefrologia Escola Paulista de Medicina (EPM).

* Pós-graduação de Nefrologia da EPM.

** Doutor em Nefrologia, pesquisador FINEP da EPM.

*** Professor-Adjunto da Disciplina de Nefrologia da EPM.

**** Professor-Titular da Disciplina de Nefrologia da EPM.

intacto (grupo G2). Após a recuperação anestésica, os animais eram mantidos em gaiolas com acesso irrestrito à água e mantidos em dieta regular para ratos. A pressão arterial era então aferida pelo método auscultatório da cauda (Pacific Industrial Electronic Co.)⁸, 2 vezes por semana durante o estudo. Para tanto, os animais eram aquecidos previamente durante 15 min a 37°C antes da tomada da pressão.

Na 4.^a semana após a cirurgia, selecionamos apenas os animais cuja pressão arterial fosse maior do que 150 mm Hg e, por estes critérios, obtivemos 5 ratos no grupo G1 e 7 ratos no grupo G2.

Nesses animais iniciou-se, então, a administração de verapamil a médio prazo, na quantidade de 1 mg/100 g de peso corporal, 3 vezes ao dia, por gavagem, durante 10 dias; nesse período a tomada da pressão arterial era realizada a cada 2 dias e num tempo não superior a 30 min após a primeira administração diária da droga.

No 11.^o dia, observamos os efeitos imediatos de 3 mg de verapamil sobre a pressão arterial de 5 animais de cada grupo. Após a administração da droga, por gavagem, a pressão arterial medida aos 15, 30, 60, 120, 180 e 240 min.

Os resultados estão expressos em média \pm erro padrão da média. Análise de variância ou teste "t" para médias independentes foram usados para análise de significância estatística. Os resultados da pressão arterial são apresentados como valores absolutos ou variação percentual em relação aos valores controle.

RESULTADOS

Indução da hipertensão arterial - Um mês após o procedimento cirúrgico para a produção de hipertensão arterial, observou-se elevação significativa da pressão arterial em ambos os grupos. Não se observaram, entretanto, diferenças significativas entre as pressões atingidas nos dois grupos (G1 = 212,3 \pm 9,8 mm Hg vs 197,4 \pm 8,4 mm Hg).

Efeitos da administração a médio prazo de verapamil - Houve redução significativa da pressão arterial em ambos os grupos estudados. No grupo G1, a pressão reduziu-se de 212,8 \pm 9,8 para 173,2 \pm 6,0 mm Hg e manteve-se aproximada nos mesmos níveis até o 10.^o dia quando era de 173,2 \pm 4,1 (p < 0,001). No grupo G2 observou-se uma queda lenta e progressiva da PA, de 197,4 \pm 8,4 no 2.^o dia, até níveis de 143,6 \pm 12,8 no 8.^o dia (p < 0,001).

A máxima queda pressórica observada no grupo G2 (27,6 \pm 4,4%) foi significativamente maior que no grupo G1 (18,2 \pm 4,1%) (p < 0,01). No 10.^o dia, entretanto, não se observavam diferenças significativas entre as quedas pressóricas dos dois grupos (20,1 \pm 3,7 vs 18,0 \pm 3,9 %, respectivamente) (fig. 1).

Efeito imediato da administração de verapamil - A máxima queda pressórica, após a administração de verapamil, no grupo G1 foi observada 30 min após a administração da droga (de 224,4 \pm 9,0 para 173,2 \pm 4,1, p < 0,001), retornando a valores próximos ao controle (214,0 \pm 4,1) na 4.^a hora de observação.

No grupo G2, essa queda máxima foi observada aos 60 min (de 188,2 \pm 12,3 para 138,0 \pm 10,6, p < 0,01),

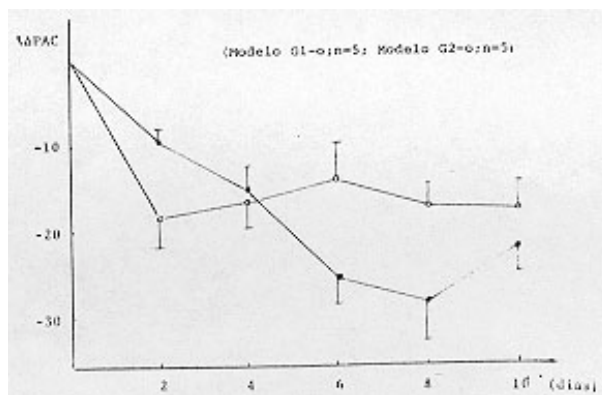


Fig. 1 - Efeito da administração a médio prazo de verapamil sobre a pressão arterial na cauda (redução percentual) (% Δ PAC) em ratos hipertensos.

TABELA I - Efeito da administração a médio prazo de verapamil sobre a pressão arterial na cauda (redução percentual) - % Δ PAC no modelo G-1.

Rato	Dia					
	n ^o	2	4	6	8	10
1	4	7	+5	8	3	
2	28	15	13	19	24	
3	24	29	17	17	24	
4	19	21	20	23	18	
5	16	11	19	17	21	
X		18,2	16,6	12,8	16,8	18,0
EPM \pm		4,1	2,9	2,5	2,5	3,9

TABELA II - Efeito da administração a médio prazo de verapamil sobre a pressão arterial da cauda (redução percentual) - % Δ PAC no modelo G-2.

Rato	Dia					
	n ^o	2	4	6	8	10
1	6	13	16	31	39	
2	15	30	35	40	12	
3	2	13	24	21	26	
4	12	18	30	36	19	
5	10	18	40	38	20	
6	11	11	17	16	13	
7	8	3	15	11	12	
X		9,1	15,1	25,3	27,6	20,1
EPM \pm		1,6	3,1	3,8	4,4	3,7

retornando a 178,2 \pm 11,2 na 4.^a hora. Embora numericamente maiores, as quedas percentuais não foram estatisticamente diferentes no grupo G2 quando comparados ao grupo G1 (26,2 \pm 4,8% vs 22,6 \pm 3,0%, n.s). A duração do efeito anti-hipertensivo também não foi significativamente diferente nos 2 grupos. O tempo para recuperação de 50% da queda máxima da pressão arterial foi de aproximadamente 120 min no grupo G1 e 150 min no grupo G2. Essa diferença entretanto, não foi estatisticamente significativa. (fig. 2).

DISCUSSÃO

Os antagonistas do cálcio têm sido utilizados na terapêutica dos distúrbios do ritmo cardíaco^{9,10} e também como coadjuvantes no tratamento da insuficiência coronariana¹¹. Os mecanismos de ação propostos para esses dois casos são: a diminuição da disponibilidade de cálcio sarcoplasmático no músculo cardíaco, e consequente redução da sua excitabilidade no pri-

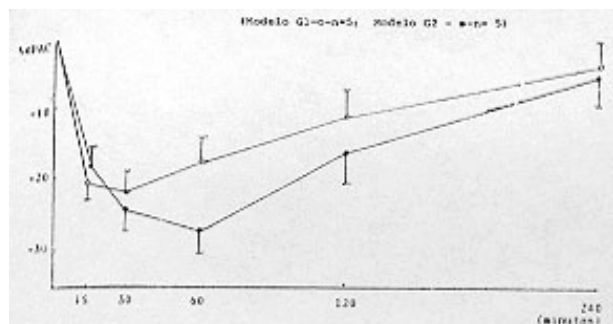


Fig. 2 - Efeito imediato da administração de verapamil sobre a pressão arterial na cauda (redução percentual) (% Δ PAC) em ratos hipertensos.

meiro caso; no segundo, a diminuição da contratilidade que acarreta o rebaixamento do consumo cardíaco de oxigênio.

No tratamento da hipertensão arterial, entretanto, essas drogas não têm recebido o mesmo interesse, embora dois mecanismos anti-hipertensivos possam ser delas esperados. A menor disponibilidade de cálcio diminui a contratilidade da fibra cardíaca¹², podendo, dessa forma, reduzir o débito cardíaco. Por outro lado, o menor aporte de cálcio para as células da musculatura lisa dos vasos poderia teoricamente induzir relaxamento e portanto diminuir o tônus de vasoconstricção dos vasos de resistência¹³. Esses dois efeitos seriam concorrentes, fazendo com que a pressão arterial fosse diminuída.

Para testar essa hipótese, em nosso estudo, utilizamos dois modelos diferentes de hipertensão arterial induzida. Em um grupo de animais, a estenose da artéria renal foi acompanhada de hefrectomia contralateral (modelo G1), e no outro, o rim foi mantido intacto (modelo G2). Isso foi estabelecido porque os mecanismos patogênicos são distintos entre os dois modelos¹⁶ e, dessa forma, se poderia avaliar mais amplamente o efeito da inibição de cálcio nos dois modelos patogênicos diferentes. Contudo, nesses modelos, elevações da resistência periférica se seguem a aumentos prévios do débito cardíaco¹⁴, determinando assim hipertensão arterial onde esses dois fatores estão eventualmente envolvidos.

Nossos resultados mostraram que a administração a médio prazo de verapamil se acompanhou de reduções significantes da pressão arterial. Essas reduções foram bastante evidentes no grupo G2, principalmente onde as quedas máximas de 27% reduziram a pressão arterial a níveis próximos à normotensão. No grupo G1, a redução máxima foi também bastante expressa (17%), sendo essas diminuições, entretanto, menores que no grupo G2. A explicação para essa diferença não é clara. Uma das possibilidades para se explicar essa diferença poderia ser um efeito adicional do antagonismo do cálcio sobre fatores humorais como a liberação de renina¹⁵, uma vez que no modelo G2 tem sido demonstrada uma participação importante do sistema renina angiotensina na gênese e manutenção da hipertensão arterial¹⁶. Nossos dados, no entanto, não permitem avaliar essa hipótese. É necessário, entretanto, ressaltar que ao término do período de

observação (10 dias), as quedas pressóricas não eram estatisticamente diferentes entre os dois grupos. Esse fato sugere que, embora outros fatores além da ação cardiovascular direta, possam estar envolvidos no mecanismo de resposta pressóricas ao verapamil, sua importância é relativa e fugaz. Conseqüentemente, a julgar pela intensidade e duração da resposta anti-hipertensiva, o mecanismo de ação do verapamil parece ser inespecífico e comum aos dois tipos de hipertensão. A diminuição da força de contração cardíaca associada ao relaxamento da musculatura lisa vascular poderia ser sugerido como o mecanismo comum dessa resposta.

Esta possibilidade é reforçada pelo estudo dos efeitos imediatos da administração de verapamil realizada ao fim dos 10 dias de tratamento crônico. Nossos dados mostram que não houve diferenças significantes entre os efeitos máximos da droga e o decurso temporal desse efeito (fig. 2), indicando que a resposta hipotensora não parece ser afetada por possíveis diferenças fisiopatológicas existentes entre esses dois modelos de hipertensão arterial.

Apesar de certas formas etiológicas da hipertensão humana se caracterizarem hemodinamicamente como um quadro de débito cardíaco elevado, a resistência periférica normal, o quadro mais comumente encontrado na hipertensão arterial essencial estabelecida é o de uma resistência periférica elevada acompanhada de débito cardíaco normal ou mesmo rebaixado¹⁴. Uma vez que é indesejável, em termos de perfusão tecidual, diminuir um débito cardíaco normal ou já rebaixado, a extensão de nossos resultados para a situação clínica requer que sejam analisados os mecanismos hemodinâmicos envolvidos na resposta anti-hipertensiva ao verapamil. Essa ainda é uma questão aberta e requer extensa investigação da aplicação clínica dessa droga em hipertensão arterial.

SUMMARY

The acute and chronic effects of verapamil on the arterial pressure of rats was evaluated in two distinct models of hypertension: the Goldblatt I (GI) and Goldblatt II (GII) models. We observed significant reductions in arterial pressure in both groups: in spite of a greater maximal reduction observed in GII (-27%), as compared to GI (-17%), however, these differences were negligible at the end of the experimental period. Likewise, the acute effects were not different concerning either the maximal response (GII = -26.2% vs GI = -22.6%) or the duration of action as assessed by T 1/2 (GII = 150 min vs GI = 120 min, n.s.). Our data suggest that verapamil is similarly effective in reducing high blood pressure levels in these models of hypertension. Thus, its mechanism of action is likely to be non-specific, possibly involving calcium antagonism, inducing reduction in cardiac and vascular contractilities, and, therefore, reductions in cardiac output and/or peripheral resistance. Hence, detailed hemodynamic studies of the mechanism of blood pressure response to this drug are necessary before its widespread use in human hypertension is warranted.

REFERÊNCIAS

1. Frohlich, E. D.; Tarazi, R. C.; Dustan, H. P. - Reexamination of the hemodynamics of hypertension. *Am. J. Med. Sci.* 257: 9, 1969.

2. Fleckenstein, A. - Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers and vascular smooth muscle. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 17: 149, 1977.
3. Ross, G.; Jorgensen, C. R. - Cardiovascular actions of Iproveratril. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 158: 504, 1967.
4. Lewis, B. S.; Mitha, A. S.; Gotsman, M. S. - Immediate hemodynamic effects of verapamil in man. *Cardiology*, 60: 366, 1976.
5. Angus, J. A.; Richmond, D. R.; Dhuma-Upakorn, P.; Cobbin, L. B.; Goodman, A. H. - Cardiovascular action of verapamil in the dog with particular reference to myocardial contractility and atrioventricular conduction. *Cardiovasc. Res.* 10: 623, 1976.
6. Gushi, N.; Mateos, D. A., F.º; Magaldi, J. B. - Uso clínico do verapamil nas crises hipertensivas. *Arq. Bras. Cardiol.* 29: 67, 1976.
7. Vichi, F. L.; Mazotti, L.; Oliveira, A. F. C.; Martins, J. D.; Farina, J. R.; Bernardes, J., F.º - Ação anti-hipertensiva do verapamil endovenoso em ratos com hipertensão arterial experimental. *Arq. Bras. Cardiol.* 31: 31, 1978.
8. Friedman, M.; Freech, S. C. - Microphonic manometer for indirect determination of systolic blood pressure in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.)* 70: 670, 1949.
9. Schamroth, L. - Immediate effects of I.V. verapamil on atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 5: 419, 1971.
10. Krikler, D. M.; Spurrel, R. A. - Verapamil in treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Postgrad. Med. J.* 50: 477, 1974.
11. Andreasen, F.; Boye, E.; Christoffersen, E. - Assessment of verapamil in the treatment of angina Pectoris. *Eur. J. Cardiol.* 2: 443, 1975.
12. Fleckenstein, A.; Doehring, H. J.; Janke, J.; Byon, Y. K. - Basic action of ions and drugs on myocardial high energy phosphate metabolism and contractility. In Borns, G. V. R. et al. - *Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin, Heidelberg & New York. 16 parte 3: 345.
13. Gruen, G.; Fleckenstein, A.; Byon, Y. K. - Ca-antagonism a new principle of vasodilatation. *Proc. Int. Union Physiol. Sci.* XXV Int. Congr. Munich 9: 221, 1971.
14. Ferrario, C. M.; McCubbin, J. W. - Hemodynamics of experimental renal hypertension. In Onesti, G.; Kim, K. E.; Moyer, J. W. - *Mechanisms and Management*. Grune, Stratton Inc, New York, 1973. p. 561.
15. Chen, D. S.; Poisner, A. M. - Direct stimulation of renin release by calcium. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 152: 565, 1976.
16. Freeman, R. H.; Davis, J. D.; Watkins, B. E.; Stephens, G. A.; De Forrest, J. M. - Effects of continuous converting enzyme blockade on renovascular hypertension in the rat. *Am. Physiol.* 236: 21, 1979.