

Elisardo Corral Vasques *
José Geraldo Mill **
Margareth Ribeiro Moysés ***
Francisco Dias da Silva ****
M.B. da Costa ****
José Guilherme M. P. Caldas *****
Antonio de Melo Cabral *****
Dalton Valentim Vassalo *****

EFEITOS DO VERAPAMIL SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL E A FREQUÊNCIA CARDÍACA DE ANIMAIS ACORDADOS PORTADORES DE HIPERTENSÃO NEUROGÊNICA E HIPERTENSÃO ARTERIAL

O efeito hipotensor do verapamil foi estudado em animais normais e em portadores de dois modelos experimentais de hipertensão: hipertensão neurogênica aguda e hipertensão renal. Para o estudo foram utilizados ratos acordados, com o propósito de evitar a depressão produzida por anestesia, dos reflexos cardiovasculares que controlam a pressão arterial e a frequência cardíaca.

O verapamil foi injetado, por via venosa, em infusão contínua por 30 minutos, nas doses de 4 a 22mg/min/100 g. os resultados mostram que a pressão arterial média diminui tanto nos animais normais como nos hipertensos, sendo a hipotensão mais rápida e intensa no grupo de ratos com hipertensão neurogênica aguda. A frequência cardíaca aumentou nos ratos normais e com hipertensão renal devido à hipotensão provocada pelo verapamil. Nos ratos com hipertensão, neurogênica aguda, ocorreu bradicardia devido à inatividade dos pressorreceptores evidenciando a ação cronotrópica negativa do verapamil.

Os resultados obtidos recomendariam seu uso nas crises hipertensivas em pacientes sem depressão de reflexos cardiovasculares.

O verapamil * é um derivado da papaverina cuja principal propriedade farmacológica é o bloqueio dos canais de cálcio a nível das membranas^{1,2}, tanto nas células do músculo cardíaco³ como em fibras musculares lisas⁴. Em decorrência do seu efeito antagonista ao cálcio, o verapamil foi inicialmente usado na terapêutica humana como antiarrítmico⁵ e vasodilatador coronário⁶. Mais recentemente, tem sido útil no tratamento da hipertensão arterial⁷, notadamente nos casos refratários às drogas de primeira linha⁸. Todavia, ainda não se conhecem os efeitos de infusões de verapamil na hipertensão aguda de origem neurogênica.

Os resultados de experimentação foram, até aqui, quase todos obtidos em animais anestesiados⁹⁻¹¹. Nessa condição, vários efeitos de uma droga, notadamente aqueles dependentes de integração e modulação do

sistema nervoso central, poderiam encontrar-se deprimidos¹².

No presente trabalho, estudamos o efeito hipotensor do verapamil durante infusões endovenosas contínuas, observando o comportamento da pressão arterial e da frequência cardíaca em ratos acordados normotensos e em portadores de hipertensão neurogênica aguda (pela facilidade em sua obtenção) ou hipertensão renal.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 50 ratos Wistar machos, pesando de 200 a 300g, divididos em 3 grupos: ratos submetidos à cirurgia fictícia (RC); ratos com hipertensão neurogênica aguda (RHN) e ratos com hipertensão de origem renal (RHR).

A hipertensão neurogênica foi obtida sob anestesia pelo éter, mediante a deafferentação periférica dos pressorreceptores aórtico-carotí-

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

Trabalho realizado no Laboratório de Fisiologia e Farmacologia Cardiovascular do Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, com subvenção do CNPq (programa de Apoio Institucional) e dos Laboratórios Knoll S.A.

* Professor-Assistente da UFES.

** Professor-Assistente e Pesquisador III-B do CNPq.

*** Estagiária de Fisiologia e bolsista do DAE/MEC da UFES.

**** Estagiário de Fisiologia da UFES.

***** Estagiário de Fisiologia e bolsista do CNPq.

***** Professor-Assistente da UFES.

***** Professor-Adjunto da UPES.

deos, segundo a técnica descrita por Krieger¹³. A desnervação aórtica consiste na secção e retirada bilateral de 4 a 6 mm de segmento do nervo depressor aórtico, do tronco simpático cervical, e do nervo laríngeo superior. Para desnervação carotídea foi realizada a limpeza da zona do seio carotídeo, abrangendo as artérias carótidas comum, interna e externa¹⁴. No grupo RC foi realizada uma operação fictícia, com a mesma duração (30-40min).

A hipertensão renal foi obtida segundo o modelo de Goldblatt II, 60 a 90 dias após o procedimento cirúrgico feito sob anestesia com éter. Fazia-se uma ampla incisão abdominal mediana, isolava-se a artéria renal esquerda e colocava-se a seu redor um anel de prata cuja abertura era ajustada entre 0,35 a 0,45 min. Essa abertura restringe em cerca de 70% o lumen da artéria renal. O rim direito era retirado após ligadura do pedículo. A sutura da parede abdominal era feita em dois planos.

A artéria femoral esquerda e a veia jugular externa direita receberam cânulas de polietileno (PE 10), para registro da pressão arterial média (PAM) e para infusão da droga, respectivamente. Ambos os cateteres eram fixados próximos à nuca do animal. Este tipo de preparação permite a infusão da droga e o registro simultâneo contínuo da PAM e da frequência cardíaca (FC) em ratos não anestesiados sem a necessidade de manuseio constante.

Cinco horas após a implantação, o cateter arterial era conectado a um transdutor de pressão (Statham P23Dd) para registro da PAM em um polígrafo Hewlett-Packard termo sensível. A FC foi determinada pela contagem de sístoles no registro da pressão arterial. A infusão de verapamil foi realizada com os animais acordados, após um registro basal de PAM e FC durante 30 minutos.

Seis animais RC e 6 RHN receberam infusão contínua de solução salina isotônica durante 30 min; 7 RC e 7 RHN receberam infusão contínua de verapamil na dose de 4mg/min/100g durante 30 min; 6 RC e 6 RHN receberam infusão contínua de 22mg/min/100g durante 30 Min. Um grupo de 6 RHR e 6 RC recebeu infusão de verapamil na dose de 22mg/min/100g; também durante 30 min. A infusão foi realizada utilizando-se uma bomba de infusão contínua (Harvard, modelo 600 9v).

Como procedimento inicial, procuramos estudar ratos acordados normais e neurogenicamente hipertensos submetidos a infusão semelhante à que seria usada com o verapamil. Para tanto, usou-se solução salina isotônica, objetivando caracterizar possíveis efeitos deste procedimento sobre a PAM e a FC.

O grupo RHR tinha a finalidade de demonstrar os efeitos do verapamil em um segundo modelo de estudo de hipertensão com pressorreceptores íntegros e de obter uma análise mais completa do comportamento da FC.

Na análise estatística, foi usada a distribuição t de Student para comparação das médias entre grupos. A mesma distribuição para observações emparelhadas foi adotada para comparação de médias no mesmo grupo. O nível de significância foi 5%.

RESULTADOS

A infusão de solução salina em nada alterou os valores da PAM e FC de RC e RHN durante os 30 min (fig. 1). As oscilações da FC em relação aos valores basais, foram de amplitude semelhante nos RC e RHN no decorrer da infusão. Contrariamente, as oscilações da PAM foram mais evidentes no RHN. Essa labilidade pôde ser constatada pelos valores do desvio padrão das médias de PAM neste grupo de animais.

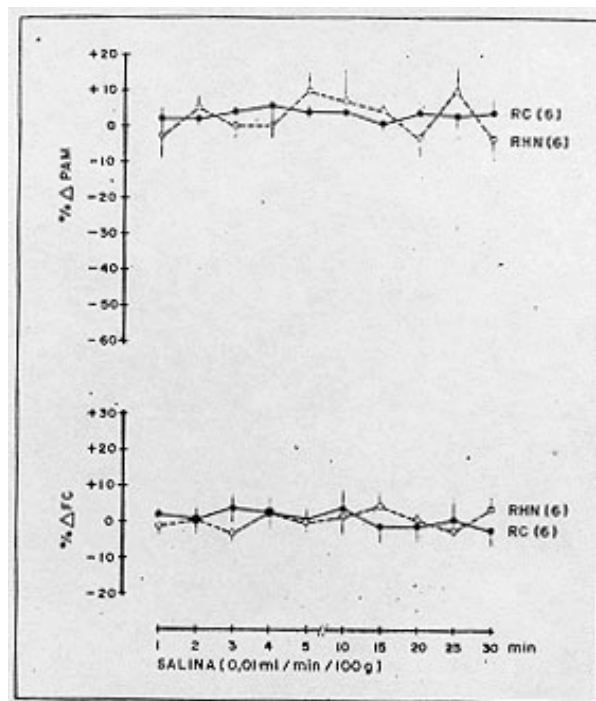


Fig. 1 - Efeitos da infusão contínua de solução salina sobre a pressão arterial média (PAM) e a frequência cardíaca (FC) de ratos controle (RC) e de ratos com hipertensão neurogênica aguda (RHN). %DPAM = percentual de variação da PAM; %DFC= percentual de variação da FC. Entre parênteses, o número de observações. As barras verticais correspondem ao desvio padrão da média. Os valores iniciais da PAM e FC são: RC= 106± 1 mmHg e 347 ± 11 bpm e RHN = 139 ± 3 mmHg e 465 ± 12 bpm.

Com a dose de 4mg (fig. 2), observou-se, nos 5 min de infusão de verapamil, uma queda da PAM em ambos os grupos (RC e RHN). Essa queda se acentuou progressivamente até aos 30 min de infusão, sendo o comportamento idêntico nos 2 grupos. As diferenças de PAM em relação aos valores iniciais (145 ± 8 mm Hg nos RHN e 110 ± 2 mm Hg nos RC) foram significativas aos 25 min para os RHN (8%) e aos 30 min para os RC (10%). A FC variou de modo inverso nos RHN e RC. Nos RC, observou-se, a partir do primeiro minuto uma tendência a aumentos progressivos, alcançando uma diferença significativa após 25 min. Contrariamente, nos ratos RHN ocorreu uma tendência a progressivos decréscimos, a partir de 10 min, sem, no entanto, alcançar valores significantes até o final da infusão.

Com a dose de 22mg (fig. 3) observou-se que a queda da PAM já se inicia após 1 min nos RHN (9%) e, com 2 min, nos RC (4%). Essa queda é praticamente linear para o gru-

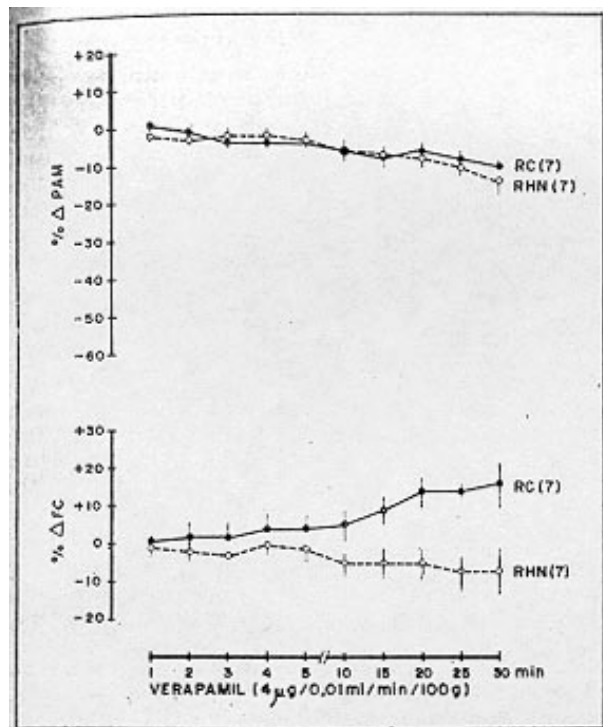


Fig. 2 - Efeitos da infusão contínua de verapamil (4 mg) sobre a pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca neurogênica aguda (RHN). %DPAM = percentual de variação da PAM; %DFC = percentual de variação da FC. Entre parênteses, o número de observações. As barras verticais correspondem ao desvio-padrão da média.

po RC e bem mais acentuada no grupo RHN no qual 3 min após o início da infusão, a PAM já havia sofrido um decréscimo (40%) maior que o dos RC após 30 min (33%). Os valores de PAM ao término da infusão foram de 62 ± 3 mm Hg (redução de 58%) nos RHN e 70 ± 4 mm Hg (redução de 33%) nos RC. Com relação à FC, pode-se observar claramente que se acentuou o comportamento observado com a dose menor. Já após o primeiro minuto, a FC aumentou no grupo RC (5%) enquanto que decaiu no grupo RHN (4%). Os aumentos nos RC foram progressivos e significativamente elevados a partir de 3 min (17%) enquanto nos RHN as reduções foram significativas a partir de 5 min (10%).

Nos 2 grupos anteriormente estudados, a frequência inicial era considerada normal no RC e significativamente aumentada no RHN. O grupo RHR apresentava FC (364 ± 9 bpm) similar à dos RC (357 ± 15 bpm). No grupo RHR, a resposta à infusão de verapamil mostrou um comportamento da PAM semelhante ao grupo RC diferindo significativamente do grupo RHN. Embora os decréscimos tenham sido sempre maiores nos RHR do que nos RC, os dois grupos apresentaram uma queda aparentemente linear, a partir do primeiro minuto de infusão. Ao término da infusão, os valores de PAM haviam caído de 141 ± 8 para 89 ± 6 mm Hg nos RHR e de 108 ± 6 para 79 ± 7 mm Hg nos RC. Já as variações de FC dos RHR foram semelhantes às do grupo RC, comportamento esse inverso ao observado com o grupo RHN. Verificou-se um progressivo aumento de FC atingindo, aos 25 min, um incre-

mento máximo de 15% nos RHN e de 21% nos RC (fig. 4).

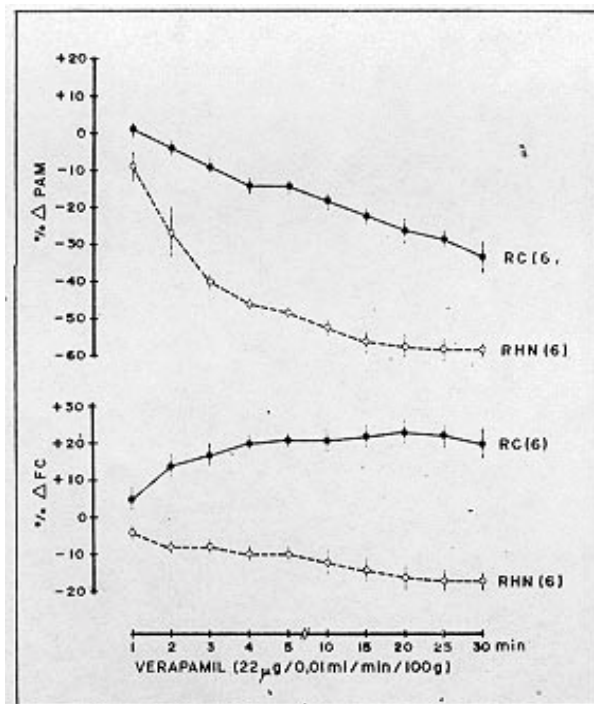


Fig. 3 - Efeitos da infusão contínua de verapamil (22 mg) sobre a pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) de ratos controle (RC) e de ratos com hipertensão neurogênica aguda (RHN). %DPAM = percentual de variação da FC. Entre parênteses, o número de observações. As barras verticais correspondem ao desvio-padrão da média. Os valores iniciais de PAM e FC são: RC = 109 ± 3 mmHg e 353 ± 7 bpm e RHN = 148 ± 6 mmHg e 485 ± 13 bpm.

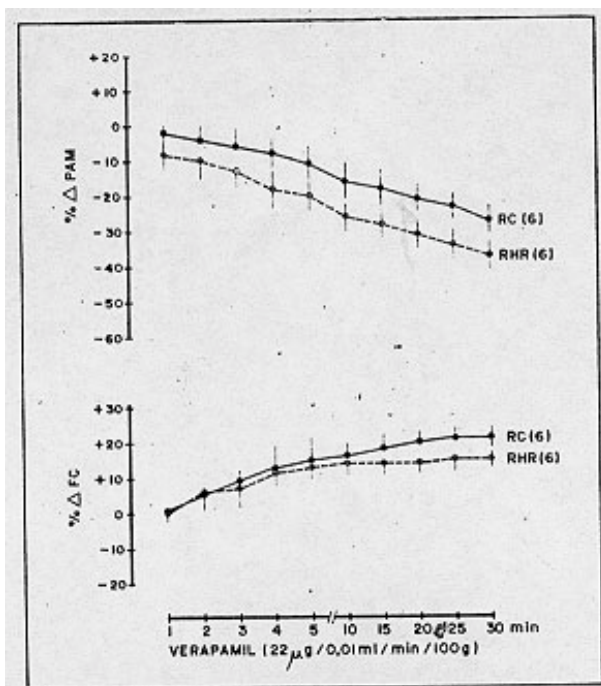


Fig. 4 - Efeitos da infusão contínua de verapamil (22 mg) sobre a pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) de ratos controle (RC) e de ratos com hipertensão renal (RHR). %DPAM = percentual de variação da PAM e %DFC = percentual de variação da FC. Entre parênteses, o número de observações. As barras verticais correspondem ao desvio-padrão da média.

DISCUSSÃO

O comportamento da FC durante a infusão da droga revela resultados discordantes conforme as condições em que é feita a administração. Assim, infusões realizadas sob idênticas condições têm revelado resultados qualitativa e quantitativamente diferentes na dependência de o animal estar acordado¹⁵ ou anestesiado⁹⁻¹¹. Certamente, os anestésicos gerais modificam diretamente os valores basais de FC e PAM¹². Além disso, a presença do anestésico geral ou do hipno sedativo modifica os ajustes homeostáticos de FC e PAM através de alterações do sistema nervoso autônomo^{16,17}. Essa é a grande vantagem dos estudos da regulação da pressão arterial e FC em animais acordados^{18,19}. Tal aspecto reveste-se de grande importância porque os resultados observados na prática clínica⁷ têm sido contrários aos resultados obtidos em animais de laboratório, sob anestesia^{9,11}.

No presente estudo, ficou demonstrado que o verapamil tem ação hipotensora no rato acordado, tanto no grupo normotenso como nos grupos com hipertensão neurogênica aguda ou renal. Esses resultados vêm corroborar os de outros autores que mostraram ser essa droga um potente agente anti-hipertensivo tanto no homem²⁰ e no animal^{1,15} normotensos como no homem²¹ e ratos¹¹ com hipertensão renal. A utilização do modelo de hipertensão neurogênica de Krieger¹³ foi de grande importância para o estudo dessa droga. Trata-se de hipertensão sabidamente devida a uma intensa atividade simpática sobre o coração e vasos. Ficou bastante evidente o papel dos pressorreceptores na manutenção da PAM em níveis normais, quando os animais foram submetidos à infusão de uma dose (22mg/min/100g) que comumente é utilizada como dose única, tanto no homem⁷ como em animais de experimentação⁹. Os animais RHN sofreram uma imediata redução da PAM para valores significativamente inferiores àqueles apresentados pelos RC. Por outro lado, semelhante redução de PAM nos RHR e RC foi, possivelmente, devida à presença nesse tipo de hipertensão de pressorreceptores, que estão adaptados e regulando esses níveis de PAM nos adaptados e regulando esses níveis de PAM elevada²².

Vichi e col.¹¹ mostraram que o verapamil, administrado intravenosamente em ratos com hipertensão renal, determina bradicardia. Esse efeito, na verdade, sempre ocorre em preparações de coração isolado²³ ou de tecido nodal²⁴, perfundidos "in vitro". Entretanto, tal achado não se repete no presente estudo utilizando animais acordados nem em humanos hipertensos submetidas a infusões rápidas^{7,25} ou contínuas²⁶ de verapamil. O efeito bradicardizante do verapamil, no animal normotenso acordado, ocorre somente quando a FC se encontra elevada¹⁵, o que também foi notado em ratos com hipertensão renal, anestesiados com uretana¹¹. Essa taquicardia seria de natureza reflexa, conseqüente à hipotensão determinada pelo verapamil. Tal hipótese é corroborada pelos testes no grupo RHN, cuja FC inicial era alta. Neste modelo de hipertensão, os pressorreceptores estão inativos, posto que suas conexões com o sistema nervoso

central foram eliminadas cirurgicamente e conseqüentemente aparece a ação cronotrópica negativa do verapamil.

Diante dos resultados apresentados, podemos concluir que o verapamil, infundido continuamente em animais hipertensos acordados tem ação hipotensora intensa, principalmente quando os pressorreceptores estão inativos. A rápida ação hipotensora recomendaria o seu uso em crises hipertensivas em pacientes sem depressão dos reflexos cardiovasculares.

SUMMARY

The hypotensive effect of verapamil was studied in normal animals and in those with acute neurogenic and acute renal hypertension. Awake rats were used for this study to avoid the depression, induced by anesthetics, of the cardiovascular reflexes that control arterial pressure and heart rate.

Verapamil was injected intravenously in continuous infusion for 30 minutes, in doses of and 22 mg/min/100g. The results show that the mean arterial pressure decreased both in normal and hypertensive animals, the hypotension being greater and faster in the group of neurogenic hypertensive rats. The cardiac rate increased in the normal and renal hypertensive rats because of the hypotension produced by verapamil. In the acute neurogenic hypertensive rats bradycardia occurred because of the hypotension produced by verapamil. In the acute neurogenic hypertensive rats bradycardia occurred because of the inactivity of the baroreceptors showing clearly the negative chronotropic action of verapamil.

The results obtained with the drug recommend its use during hypertensive episodes in patients without depression of their cardiovascular reflexes.

REFERÊNCIAS

1. Haas, H.; Busch, E. Vergleichende Untersuchungen der Wirkung von alfa-isopropyl-alfa (N-methyl-N-homoveratryl)-gamma-aminopropyl-3,4-dimethoxyphenylacetoneitril, seiner Derivate sowie einiger anderer Coronardilatoren und beta-Receptor-affiner Substanzen. *Arzneim. Forsch.* 17: 257, 1967
2. Kass, R. S.; Tsien, R. W. - Multiple effects of calcium antagonists on plateau currents in cardiac Purkinje fibers. *J. Gen. Physiol.* 66: 169, 1975.
3. Nayler, W. G.; Krikler, D. - Verapamil and the myocardium. *Postgrad. Med. J.* 50: 441, 1974.
4. Greenberg, S.; Wilson, W. R. - Iproveratril: a nonspecific antagonist of peripheral vascular reactivity. *Cand. J. Physiol Pharmacol.* 52:226, 1074.
5. Schamrot, L.; Krikler, D. M.; Garret, C. - Immediate effects of intravenous verapamil in cardiac arrhythmias. *Br. Med. J.* 1: 660, 1972.
6. Sandler, G.; Clayton G. A.; Thornicroft, S. G. Clinical evaluation of Verapamil in angina pectoris. *Br. Med. J.* 3: 224, 1968.
7. Meio Jr., M. G.; Carvalho, M. A.; Couto, A. A.; Reis, L. M. S.; Aloas, L.; Carneiro, R. D. - Verapamil nas emergências hipertensivas. Análise de 129 casos. *Arq Bras. Cardiol.* 36 (supl. 1): 51, 1981.
8. Carrasco, R. M.; Ribeiro L.C., Luna, R. L. - O verapamil no tratamento da hipertensão grave e acelerada. Potencialização de drogas hipotensoras e sensibilização dos pressorreceptores pela infusão seriada de verapamil. *Arq.- Bras. Cardiol.* 32 (supl. 2): 129, 1979
9. Oates, H. F.; Stoker, L. M.; Stokes, G. S. - Verapamil as a hypotensive agent: a comparison, in the anesthetized rat, with hydralazine, diazoxide and nitroprusside. *Clin. Exp. Hypertension*, 1: 473, 1979.
10. Rowe, G. G.; Stenlund, R. R.; Thomsen, J. H.; Corliss, R. J.; Sialer, S. - The systemic and coronary haemodynamic effects of iproveratril. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 193: 381, 1971.

11. Vichi, F.L.; Mazotti, L.; Capucci de Oliveira, A.F.; Dráusio Martins, J.; Ramos Farina, F.; Bernardes F^o, J. - Ação anti-hipertensiva do Verapamil endovenoso em ratos com hipertensão arterial experimental. *Arq. Bras. Cardiol.* 31: 31, 1978.
12. Price, H. L. - General anesthesia and circulatory homeostasis, *Physiol. Ver.* 40: 187, 1960.
13. Krieger, E. M. - Neurogenic hypertension in the rat. *Circ Res.* 15: 511, 1964.
14. Vasquez, E. C.; Krieger, E. M. - Sequence of tachycardia following baroreceptor denervation in the rat. In Sleight, P. - *Arterial Baroreceptors and Hypertension*. Oxford University Press, Oxford, 1980. p. 413.
15. Vasquez, E. C.; Silva, F.P. J. D.; Moysés, M. R.; Mill J.G.; Vassallo, D. V.; Cabral, A. M. - Ação do Verapamil na hipertensão neurogênica aguda. *Arq. Bras. Cardiol.* 34: 125, 1980.
16. Vasquez, E. C.; Krieger, E. M. - Autonomic control of the heart rate in neurogenic hypertensive rats. *Acta Physiol., Latinoam.* 30: 67, 1980.
17. Cox R. H.; Bashaw, R. J. - Influence of anesthesia on the response to carotid hypotension in dogs. *Am. J. Physiol.* 237: H424, 1979.
18. Vasquez, E. C.; Krieger, E. M. - Importância relativa dos pressorreceptores carótídeos e aórticos na regulação da frequência cardíaca do rato acordado. *Cienc. Cult.* 30: 480, 1978.
19. Krieger, E. M.; Vasquez, E. C.; Trindade, A. S. - Heart rate changes in neurogenic hypertension. In Szentivay; Juhasz-Nagy, A. - *Factors influencing adrenergic mechanisms in the heart*. Pergamon Press and Akademiai Kiado, London, 1980. p. 11
20. Vincenzi, M., Gabaldo, A. S.; Maiolino, P.; Ometto, R. - Haemodynamic effects caused by i.v. administration of Verapamil in healthy subjects. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 26: 1221, 1976.
21. Brittinger, W. D.; Schwarzbeck, A.; Wittenmeier, K.W., Twittenhoff, W. D.; Stegaru, B.; Huber, W.; Ewald, R. W.; Henning, G. E. V.; Fabricius, M.; Strauch, M. - Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die blutdrucksenkend Wirkung von Verapamil. *Dtsch. Med. Wschr.* 95: 1871 1970.
22. Salgado, H. C.; Krieger, E. M. - Reversibility of baroreceptor adaptation in chronic hypertension. *Clin. Sci. Molecular Med.* 45: 123s, 1973.
23. Mill, J. G.; Souza, E. F.; Costa, M. B.; Cabral, A. M.; Vasquez, E. C. - Efeito do Verapamil na força de contração e frequência cardíaca de ratos com hipertensão neurogênica. *Arq. Bras. Cardiol.* 34: 100, 1980.
24. Wit, A. L.; Cranefield, P. P. - Effect of Verapamil on the sinoatrial and atrioventricular nodes of the rabbit and the mechanism by which it arrests reentrant atrioventricular nodal tachycardia. *Circ. Res.* 35: 413, 1974.
25. Serafint, P. C.; Petracco, A.; Vigosa, H. M.; Costa, P. L. - Efeito hipotensor arterial do Verapamil na pré-eclâmpsia grave. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 57, 1979. 26 e Carvalho, M. A.; Osterne, E. C. V.; Alencar, J. E. B.;
26. Fonseca, A. A.; Melo Jr., M. G.; Aloian, L.; Carneiro, R. D. - Verapamil no tratamento da emergência hipertensiva. *Arq. Bras. Cardiol.* 36 (Supl. 1). 55, 1081.