

Maurício Braz Zanolli \*  
 Gustavo Leiva Herdoiza \*  
 Edson Padolan \*  
 Ady S. Mulinari \*\*  
 Augusto Lassitte \*\*\*  
 Balauto Piazza Branco \*\*\*\*  
 Sérgio C. Marks \*\*\*\*  
 José G. Rocha de Carvalho \*\*\*\*\*

## EFICÁCIA DO VERAPAMIL EM HIPERTENSÃO GRAVE E EMERGÊNCIAS HIPERTENSIVAS

*Em razão da limitada experiência com doses adaptadas ao peso corporal e com monitorização prolongada em hipertensos não tratados, o verapamil foi administrado a 15 pacientes com idade média de  $42,2 \pm 3,8$  anos, com pressões sistólicas e diastólicas médias de  $222 \pm 8,9$  e  $137 \pm 2,8$  mm Hg, respectivamente, sendo a diastólica sempre maior que 130 mm Hg, após 30 minutos de repouso. A dose foi de 0,25 mg/kg de peso, endovenosa em 20 min. Durante um período de 6 horas, o efeito hipotensor de verapamil foi consistente e estatisticamente significativo ( $p < 0,001$ ) desde os 5 min de infusão, sendo máximo ao término da infusão com redução das pressões sistólica e diastólica para  $178 \pm 6,5$  e  $112 \pm 2,5$  mm Hg, respectivamente e manteve-se até 360 min com pressão sistólica de  $189 \pm 6,7$  mm Hg e diastólica de  $121 \pm 2,4$  mm Hg. Um paciente foi excluído do estudo devido à resposta hipotensora insuficiente. Não ocorreram alterações consistentes da frequência cardíaca e do eletrocardiograma. Não foram observados efeitos colaterais nem alterações dos eletrólitos. Houve aumento plasmático, e urinário de fósforo. Os autores concluem ser o verapamil, na dose utilizada, um agente eficaz de efeito prolongado.*

Verapamil ou iproveratril (α- isopropil-β [(N-metil-N-homoveratril) gaminopropil] -3,4 dimetoxifenilacetoneitrilo), um derivado sintético da papaverina, foi primeiro descrito como vasodilatador coronário, por Haas e Haertfelder em 1962. Dotado de atividade inotrópica negativa em altas doses, produz diminuição temporária da pressão arterial. A partir de 1966, começou a ser usada no homem como antianginoso<sup>1-5</sup>. Em 1964, demonstrou-se experimentalmente o efeito antiarrítmico da droga, e desde 1970, esta propriedade justificou seu maior uso clínico<sup>2,6,7</sup>. Em 1967, foi pela primeira vez avaliada clinicamente sua atividade hipotensora por Schmitt. A partir desse evento, diversos outros estudos têm demonstrado a utilidade da droga no tratamento da hipertensão arterial<sup>7-10</sup>.

No Brasil, o primeiro estudo clínico demonstrando a ação hipotensora do verapamil foi relatado por Diamante e col. em 1972. Foi seguido por outros estudos demonstrando a ação hipotensora da droga na hipertensão arterial essencial, na secundária e em crises hipertensivas<sup>11-14</sup>. Mais recentemente, além dos efeitos já citados, estudos, principalmente experimentais, têm

demonstrado a ação benéfica do verapamil na redução do tamanho do infarto agudo do miocárdio bem como ação protetora em cardiomiopatias<sup>15-18</sup>.

O mecanismo de ação proposto para essa droga é a atuação no músculo cardíaco e vascular, diminuindo o influxo de cálcio e sódio em células musculares<sup>19-25</sup>.

Em razão da limitada experiência com doses adaptadas ao peso corporal e monitorização prolongada, em indivíduos hipertensos sem outro tratamento anti-hipertensivo pelo menos por quatro semanas, foi desenvolvido o presente estudo com o objetivo de avaliar a eficácia anti-hipertensiva do verapamil na hipertensão grave e nas situações de emergência.

### MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 15 pacientes (7 do sexo masculino) portadores de hipertensão arterial essencial, admitidos em situação de emergência e/ou com hipertensão grave, com idades entre 26 e 58 anos (média  $42,2 \pm 3,8$  anos) sendo 6 brancos, 6 negros e 3 pardos.

Trabalho realizado na Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica e no Centro de Pesquisas Nefrológicas da Universidade Federal do Paraná - Curitiba.

\* Médicos-Residentes de 3.º ano da Disciplina de Nefrologia.

\*\* Professor-Titular de Clínica médica - Disciplina de Nefrologia.

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

\*\*\*\* Professores-Colaboradores da Disciplina de Nefrologia.

\*\*\*\*\* Professor-Colaborador da Disciplina de Nefrologia e Centro de Pesquisas Nefrológicas.

O critério de seleção foi a pressão arterial diastólica em posição supina igual ou maior do que 130 mm Hg, após 30 min de repouso<sup>26</sup>. Todos estavam sem tratamento anti-hipertensivo (inclusive diuréticos) pelo menos nas últimas 4 semanas. Quatorze apresentavam aumento do ventrículo esquerdo (radiografia de tórax) e/ou sobrecarga da mesma câmara (eletrocardiograma). Um paciente exibia opacificação do cristalino e os demais apresentavam alterações de fundo de olho que variaram de graus I a III na classificação de Keith-Wagener-Barker.

Não foram incluídos pacientes que apresentavam creatinina plasmática igual ou maior do que 2,0 mg% (média de 1,04 ± 0,6 mg%) sinais clínicos de insuficiência cardíaca, bradicardia, distúrbios de condução atrioventricular, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral prévios, hepatopatias e hemopatias.

Foi administrado o verapamil \* na dose de 0,25 mg/kg de peso por via venosa com bomba de infusão constante (Multi-speed transmission-Harvard Apparatus CO), por um período de 20 min. Os pacientes foram monitorizados com medidas de pressão arterial (esfigmomanômetro de mercúrio) e frequência cardíaca por um período de 6 horas, nos seguintes intervalos: 0, 5, 10, 15, 20, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 e 360 min. Planejou-se a interrupção do estudo aos 120 min em todo paciente que não apresentasse até então, resposta hipotensora igual ou maior do que 10 mm Hg em relação a pressão arterial diastólica inicial. Antes da infusão e no final da 6.ª hora, foram colhidas amostras de sangue para dosagem de sódio, potássio, cálcio e fósforo e amostras isoladas de urina para dosagem de sódio, potássio, cálcio, fósforo e cloretos. Eletrocardiogramas foram obtidos antes da administração da droga e no final da 6.ª hora.

Os resultados expressos em médias ± erro padrão da média, foram analisados estatisticamente pelo teste t de Student.

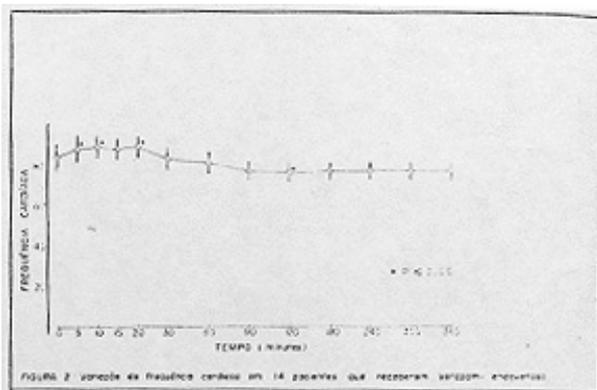
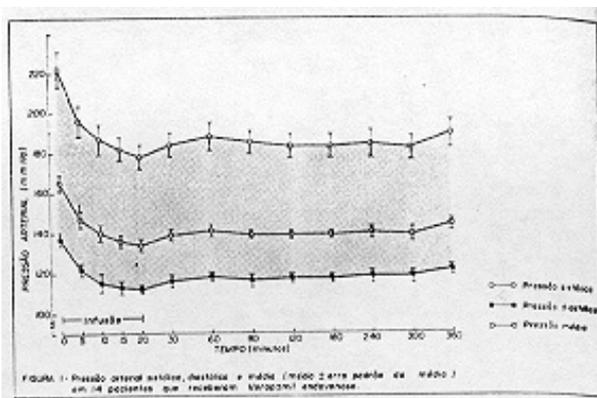
RESULTADOS

Dos 15 pacientes, excluiu-se um da análise final, em razão de resposta hipotensora insuficiente aos 120 min.

Os 14 pacientes apresentaram diminuição significativa (p < 0,001) dos níveis tensionais sistólicos, diastólicos e médios em todos os tempos de monitorização (fig. 1), com efeito máximo no término da infusão, ou seja aos 20 min. No quadro I, observam-se as diminuições de pressão arterial expressas em porcentagem.

A frequência cardíaca teve discreto aumento durante o período de infusão (fig. 2), o qual foi estatisticamente significativo (p < 0,05) aos 5,10 e 20 min. Após o término da infusão, houve diminuição da frequência cardíaca que só foi estatisticamente significativa (p < 0,05) aos 120 min.

As alterações nos intervalos PR e QTc do eletrocardiograma podem ser vistas no quadro II e não foram estatisticamente significantes.



Quadro I - Diminuição da pressão arterial (em %) aos 20, 60 e 360 minutos após a administração do verapamil por via venosa em 14 pacientes.

	tempo		
Pressão art.	20	60	360
Sistólica	19,5	15,3	14,8
Diastólica	18,2	13,8	11,2
Média	18,8	14,5	12,8

Quadro II - Médias e desvios-padrão da média dos intervalos PR e Qtc do eletrocardiograma antes e depois da administração do verapamil por via venosa em 14 pacientes.

	Pré	Pós
PR	0,148 ± 0,008	0,149 ± 0,008
QTc	0,411 ± 0,011	0,404 ± 0,010

No quadro III, observam-se os resultados da análise bioquímica do plasma e da urina. Podemos observar que houve aumento significativo (p < 0,05) do fósforo, tanto plasmático como urinário. As demais variáveis analisadas não demonstraram alterações estatisticamente significantes.

Em nenhum dos pacientes foram observados efeitos colaterais da droga durante o período de observação.

DISCUSSÃO

A utilização de doses fixas de verapamil, frequentemente na vigência de outros tratamentos

\* Dilacoron R - Knoll S.A. - Produtos Químicos e Farmacêuticos

**Quadro III - Média e desvio-padrão da média das concentrações plasmática, e urinária de sódio, potássio, cálcio, fósforo e cloretos antes e horas depois da administração do verapamil por via venosa em 14 paciente.**

	Plasma		Urina	
	Pré	Pós	Pré	Pós
Sódio (mEq/l)	144 ± 0,8	142,3 ± 0,6	139,9 ± 16	130,8 ± 10,6
Potássio (mEq/l)	4,24 ± 0,2	4,06 ± 0,1	17,46 ± 2,7	22,6 ± 4,2
Cálcio (mg %)	10,12 ± 0,2	9,99 ± 0,2	8,56 ± 1,3	9,2 ± 1,4
Fósforo (mg %)	3,55 ± 0,2	*4,34 ± 0,2	26,19 ± 5,2	*51,84 ± 12,3
Cloretos (mEq/l)			132,6 ± 15,5	122,3 ± 11,8

anti-hipertensivos e a falta de um seguimento relativamente prolongado têm impedido uma correta interpretação da eficácia da droga em situações de emergência da hipertensão arterial. Em seguimento de até 120 min, a infusão endovenosa de dose fixa de verapamil diluído em solução de glicose ou água destilada, em período não superior a 10 min, causou efeito anti-hipertensivo adequado em 20 pacientes estudados por Carrasco e col. Não houve, todavia, definição do período de interrupção do tratamento anti-hipertensivo prévio nem de critérios para a inclusão dos pacientes<sup>13</sup>.

É de extrema importância ressaltar que o efeito anti-hipertensivo máximo se observou sempre no final da infusão e não em período subsequente, sugerindo, como outros autores já tinham verificado, que a infusão pode ser continuada até a obtenção do nível desejado de pressão arterial<sup>14</sup>.

Como em publicações anteriores, a frequência cardíaca não se alterou de maneira consistente em nossos pacientes. Não encontramos aumento significativo do espaço PR, visto que, em nosso estudo, o eletrocardiograma de controle foi realizado após 6h da infusão da droga, não é possível a comparação desse resultado com outros relatos de literatura nesse aspecto<sup>27-29</sup>.

Os achados do exame de urina não devem ser valorizados, pois é discutível o valor de amostras isoladas. A maioria dos agentes anti-hipertensivos, causam diminuição da excreção de sódio, o que não foi observado em nosso estudo. Já foi demonstrado por Malnic e col. que o verapamil pode aumentar a fração excretora de sódio, possivelmente por vasodilatação renal<sup>30</sup>. Quanto ao aumento de fósforo, tanto plasmático como urinário, não obtivemos dados suficientes da literatura e não dispomos de explicações. Esses aspectos serão motivo para estudos futuros em nosso serviço.

Em conclusão, o presente estudo demonstra que verapamil, usado na dose de 0,25 mg/kg de peso em infusão endovenosa constante, constitui um método seguro, eficiente racional e de efeito prolongado na hipertensão grave e nas situações de emergência desta doença, constituindo uma opção adicional para o tratamento de tais situações.

#### SUMMARY

The limited experience with doses adapted to body weight and with prolonged monitorization in untreated

hypertensive patients advised the use of verapamil in fifteen patients (mean age: 42.2 ± 3.8 years) with mean systolic and diastolic pressures of 222 ± 8.9 and 137 ± 2.8 mm Hg, respectively, and in whom the diastolic pressure was always greater than 130 mm Hg, after 30 minutes of rest.

The dose was 0.25 mg/kg body weight intravenously during 20 minutes. During a six hour period, the hypotensive effect of verapamil was consistent and significant (p < 0.001) beginning five minutes after infusion, and maximal at the end of the infusion, with a reduction of the systolic and diastolic pressures to 178 ± 6.5 and 112 ± 2.5 mm Hg, respectively; and maintained during 360 minutes with systolic pressure of 189 ± 6.7 mm Hg and diastolic of 121 ± 2.4 mm Hg.

One patient was excluded from the study due to inadequate hypotensive response. The heart rate and the electrocardiogram did not show any alteration. No side-effects were observed nor alterations of the electrolytes, except increased plasmatic and urinary levels of phosphorus. The authors conclude that in the doses used, verapamil is an effective agent with prolonged effects.

#### REFERÊNCIAS

- Haas, H.; Haertfelder, G. - a - isopropyl - a [(N-methyl-N-homoveratryl - g - aminopropyl) - 3,4-di-methoxyphenylacetone], eine Substanz mit coronargefaesserweiternden Eigenschaften. *Arzneim. Forsch.* 12: 549, 1962.
- Melville, K.I.; Shister, H. E.; Huq, S. - Iproveratril: Experimental data on coronary-dilatation and antiarrhythmic action. *Can. Med. Assoc. J.* 90: 761, 1964.
- Melville K. I.; Benfey, B. G. - Coronary vasodilatory and cardiac adrenergic blocking effect of Iproveratril. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 43: 339, 1965.
- Neumann, M.; Luisada, A. A. - Double-blind evaluation of orally administered Iproveratril in patients with angina pectoris. *Am. J. Med. Sci* 251: 552, 1966.
- Mignault, J. L. - Coronary cineangiographic study of intravenously administered Isoptin. *Can. Med. Assoc. J.* 95: 1252, 1966.
- Schamroth, L.; Krikler, D. M.; Garrett, C. - Immediate effects of intravenous verapamil in cardiac arrhythmias. *Br. Med. J.* 1: 660, 1972.
- Bender, F. - Die Behandlung der Tachykarden Arrhythmien und der Arteriellen Hypertonie mit Isoptin. *Arzneim. Forsch.* 20: 1310, 1970.
- Schmitt, G. - Ueber die protektive wirkung von Iproveratril bet hypertoniebedingter Myokarderkrankungen im Tierexperiment. *Med. Welt*, 18: 2943, 1967.
- Brittinger, W. D.; Schwarzbeck, A.; Wittenmeir, K. W.; Twittenhoff, W. D.; Stegaru, B.; Huber, W.; Ewald, R. W.; Henning, G. E.; Fabricius, M.; Strauch, M. - Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die blut-drucksenkende Wirkung von verapamil. *Dtsch. Med. Wochenshr.* 95: 1871, 1970.
- Scharer, K.; Alatas, H.; Bein, G. - Die Behandlung der renalen Hypertension mit verapamil im Kindesalter. *Msch. Kinderheilk.* 125: 706, 1977.
- Diamante, L.; Pedrosa, J.; Borges, G. G.; Gomes, O. M. - Tratamento da crise hipertensiva com verapamil. *Arq. Bras. Cardiol.* 25: 112, 1972.

12. Gushi, N.; Mateos Filho, D. A.; Magaldi, J. B. - Uso clínico do verapamil nas crises hipertensivas. *Arq. Bras. Cardiol.* 29: 67, 1976.
13. Carrasco, R. M.; Luna, R. L.; Rocha, M. C. M. - Uso do verapamil na hipertensão arterial. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 207, 1979
14. Freitas, A. M. R. F.; Francischetti, E. A.; Cardoso, M. S.; Abraham, R.; Menezes, C. R. N.; Bruni, E. J.; Silva, D. M. C.; Mazza, Z. C. - Uso do verapamil no controle da crise vascular hipertensiva e efeitos sobre as concentrações de sódio e potássio urinário e atividade de renina plasmática. *Arq. Bras. Cardiol.* 31: 101, 1978.
15. Johansson, B. W. - Clinical aspects of Ca-blocking agents. *Pharmacol. (Kbh.)* 43: 45, 1978.
16. Smith, H. J.; Singh, B. N.; Nisbet, H. D.; Norris, R. M. - Effects of verapamil on infarct size following experimental coronary occlusion. *Cardiovasc. Res.* 9: 569, 1975.
17. Wende, W.; Bleifeld, W.; Meyer, R.; ST'Uhlen, H. W. - Reduction of the size of acute, experimental myocardial infarction by verapamil. *Basic Res. Cardiol.* 70: 198, 1975.
18. Jasmin, G.; Solymoss, B. - Prevention of hereditary cardiomyopathy in the hamster by verapamil and other agents. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 149: 193, 1975.
19. Fleckenstein, A. - Die Zuegelung des Myocardstoffwechsels durch verapamil. *Arzneim. Forsch. (Drug Res)* 20: 1317, 1970.
20. Nayler, W. G.; Szeto, J. - Effect of verapamil on contractility oxygen utilization, and calcium exchangeability in mammalian heart muscle. *Cardiovasc. Res.* 6: 120, 1972.
21. Greenberg, S.; Wilson, W. R. - Iproveratril: a nonspecific antagonist of peripheral vascular reactivity. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 52: 266, 1974 .
22. Shigenobu, K.; Schneider, J. A.; Sperelakis, N. - Verapamil blockade of slow Na<sup>+</sup> and Ca<sup>++</sup> responses in myocardial cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 190: 280, 1974.
23. Nayler, W. G.; Krikler, D. - Verapamil and the myocardium. *Postgrad. Med. J.* 50: 441, 1974.
24. Zipes, D. P.; Besch Jr., H. R.; Watanabe, A. M. - Role of the slow current in cardiac electrophysiology. *Circulation*, 51: 761, 1975.
25. Singh, B. N.; Ellrodt, G.; Peter, C. T. - Verapamil: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, 15: 169, 1978.
26. Report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 237: 255, 1977.
27. Rosen, M. R.; Wit, A. L.; Hoffman, B. F. - Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. VI Cardiac effects of Verapamil. *Am. Heart J.* 89: 665, 1975.
28. 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 electrodiogram. *Am. Heart J.* 90: 487, 1975 .
29. Talano, J. V.; Feerst, D. - Verapamil. A new class of antiarrhythmic agents with a variety of beneficial cardiovascular effects. *Arch. Intern. Med.* 140: 314, 1980.
30. MacLaughlin, M.; Aires, M. M.; Malnic, G. - Efeito do Verapamil em diferentes parâmetros da função renal. *Arq. Bras. Cardiol.* 23: 335, 1979.