

Pedro Fernandes Lara *
Whady Armino Hueb **

MENSURAÇÃO DE ÍNDICES
CARDIANGIOPULMONARES, ATRAVÉS
DO RADIOCARDIOGRAMA, ANTES E APÓS O
EMPREGO DE VERAPAMIL POR VIA ORAL EM
PORTADORES DE MOLÉSTIA
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA.

Estudaram-se 20 indivíduos portadores de moléstia pulmonar obstrutiva crônica, diagnosticados por meio de história, exame clínico, radiografia pulmonar, cintilografias pulmonar e hepática e espirometria.

Administraram-se por via oral, em média, cerca de 360 mg de verapamil por dia, em três tomadas, por 10 dias.

Foram avaliadas as pressões arteriais, a espirometria e os 9 índices radiocardiográficos, antes e após o uso da droga.

O aumento da capacidade vital em todos os casos (sem atingir a normalização); a queda das pressões máxima e mínima (e não da diferencial); o aumento do tempo braço-coração; do tempo médio de circulação pulmonar e do volume sangüíneo central sugerem que a ação de verapamil foi benéfica sobre a pequena circulação, quer por vasodilatação pulmonar direta, quer por broncodilatação, diminuindo a resistência pulmonar.

Em um caso, ocorreu ansiedade e dispnéia a partir do 3.º dia do uso do verapamil, sintomas que desapareceram prontamente com a suspensão do medicamento.

Concluiu-se que o verapamil mostrou ação benéfica em portadores de moléstia pulmonar obstrutiva crônica.

A atividade antiarrítmica do verapamil já foi bastante evidenciada¹⁻⁶. Sua relação com o metabolismo do cálcio tem sido assinalada como fundamental^{3,4,7-9}.

Quanto à sua ação ao nível dos brônquios, verificou-se que ou o bloqueio é incompleto^{10,11} ou mesmo ausente nos receptores beta dessa região¹². Apesar disso, foi usado em pneumopatias agudas e crônicas^{10,11,13}.

Notou-se discreta diminuição da pressão média na artéria pulmonar e do perfil de trabalho ventrículo direito¹⁴ após uso de verapamil. A vasoconstrição que ocorre no nível dos vasos pulmonares à hipóxia pode ser neutralizada pelos antagonistas do cálcio, como o verapamil e outros^{8,15,16}. Não pode, no entanto, ser neutralizada por antagonistas específicos de angiotensina II e prostaglandina F alfa⁸, liberadas sob hipóxia nessa região e tidas como responsáveis pela vasoconstrição.

O modo exato de ação do verapamil parece consistir na depressão do fluxo do cálcio através da

membrana celular e bloqueio do acoplamento mecânico do sarcolema nos músculos cardíaco e vascular, promovendo a estabilização da membrana^{3,4,8,13,15-18}.

O estudo dos índices radiocardiográficos em indivíduos normais¹⁹ mostrou que o verapamil atua sobre a pequena circulação, aventando-se as possibilidades de vasodilatação na circulação pulmonar, com diminuição da resistência.

Esses índices já foram experimentados e considerados valorizáveis em trabalhos anteriores: no estudo de portadores de aneurisma de ventrículo esquerdo²⁰, na comprovação do valor da eletroacupuntura²¹, na valvopatia mitral²², no estudo do efeito da diidroergocristina²², no estudo do verapamil em indivíduos normais¹⁹ e em portadores de pneumopatia crônica²³.

O presente trabalho avalia os efeitos do verapamil em portadores de moléstia pulmonar obstrutiva crônica.

Trabalho realizado no Laboratório de Radioisótopos do Hospital São Joaquim da Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo.

* Assistente-doutor da disciplina de farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; médico do Laboratório de Radioisótopos do Hospital São Joaquim da Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo.

** Médico do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudaram-se 20 indivíduos (12 do sexo masculino) portadores de moléstia pulmonar obstrutiva crônica, diagnosticada pela história, exame clínico, radiografia de tórax, espirometria, cintilografias pulmonar e hepática. Realizou-se o radiocardiograma (obtendo-se 9 índices analisáveis por vez) antes e após o uso oral de verapamil* (cerca de 360 mg por dia, em 3 tomadas). A droga foi usada por 10 dias consecutivos.

O radiocardiograma foi obtido com a introdução intravenosa de 0,25 a 0,50 mCi de pertecnetato de sódio (^{99m}Tc) em fluxógrafo apropriado. Esse fluxógrafo (Nucleopan 4K Siemens) consta de contador externo aplicado sobre a região cardíaca, ligado a gravador para 4 canais e conectado a analisador que permite a obtenção, em papel, de até duas curvas de cada vez. O cristal detector de radiação é de iodeto de sódio ativado por tálio (NaI-Tl), medindo 5 08 x 0,45 cm (ou 2,0 x 1,75 polegadas). O colimador adaptado ao contador externo é discretamente divergente.

A volemia foi obtida pelo método da diluição²⁴⁻²⁶ usando-se albumina humana marcada com ¹³¹I (R¹³¹IHSA). As cintilografias hepáticas foram realizadas com enxofre coloidal marcado com ^{99m}Tc e as pulmonares, com macroagregado de albumina humana marcada (com ¹³¹I)²⁴.

Os índices radiocardiográficos obtidos foram os seguintes: tempo braço-coração (TBC); tempo médio de circulação pulmonar (TMCP); tempo médio de duração do ciclo cardíaco (TMDCC), tendo sido calculados débito cardíaco (DC); volume sistólico (VS); índice cardíaco (IC); índice sistólico (IS) e volume sanguíneo central (VSC)^{4,19,24,27} (gráfico I) com as fórmulas:

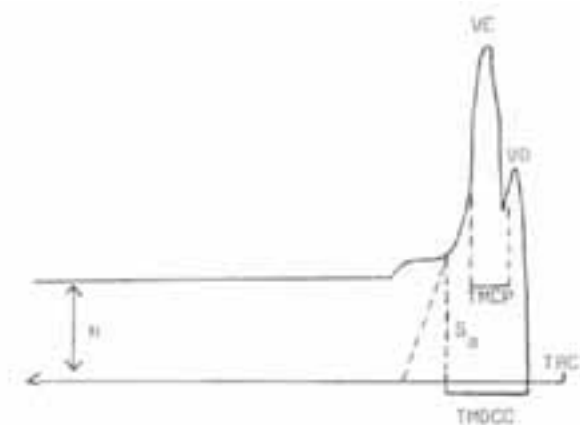


Gráfico 1 - Esquematisação do radiocardiograma, mostrando TBC, TMCP e TMDCC. VD = pico do ventrículo direito; VE = pico do ventrículo esquerdo; R = primeira recirculação do traçador radiativo; E = equilíbrio da curva; H = altura do equilíbrio da curva; S = área da primeira passagem do traçador radiativo.

$$DC = \frac{h \cdot v \cdot V}{Sa} \quad (\text{ml / min})$$

$$VS = \frac{DC}{FC} \quad (\text{ml / min})$$

$$IC = \frac{DC}{SC} \quad (\text{ml/min.m}^2)$$

$$IS = \frac{VS}{SC} \quad (\text{ml/min.m}^2)$$

$$VSC = \frac{DC \cdot TMCP}{60} \quad (\text{ml})$$

onde FC = frequência cardíaca; SC = superfície corpórea; V = volemia; h = altura do equilíbrio da curva e v = velocidade do papel do fluxógrafo.

A comparação entre os valores anteriores posteriores ao uso de verapamil foi feita pelo teste da diferença média entre dados emparelhados, recorrendo-se à distribuição T de Student.

RESULTADOS

Os valores dos índices radiocardiográficos, antes e após o uso do verapamil, as medidas, pressões arteriais e os valores da capacidade vital encontram-se nos quadros I, II e III, respectivamente.

Quadro I - Média, desvio padrão e resultado da comparação dos valores dos índices radiocardiográficos obtidos antes e depois do uso oral de verapamil

	Antes		Depois	
	média	desvio-padrão	média	desvio-padrão
TBC	3,3	1,56	3,9	2,06*
TMCP	7,4	1,48	8,3	1,63*
TMDCC	16,9	3,01	16,6	3,30
DC	5429,2	1888,40	5401,9	1610,49
VS	60,9	12,33	62,2	12,06
IC	3502,7	1018,32	3485,1	1139,03
IS	39,3	8,92	40,1	9,66
VSC	733,9	199,26	889,1	201,70*

* p < 0,05. Abreviações no texto.

Quadro II - Média, desvio-padrão e resultado da comparação das pressões sistólica, diastólica e diferencial obtidas antes e depois do uso oral do verapamil.

	Antes		Depois	
	média	desvio-padrão	média	desvio-padrão
P. sistólica	14,1	2,31	11,2	1,98
P. diastólica	9,3	1,88	7,2	1,96
P. diferencial	4,8	1,90	3,9	2,09

Quadro III - Média, desvio padrão e resultado da comparada capacidade vital obtida antes e depois do uso oral de verapamil conforme o sexo.

	Antes		Depois	
	média	desvio-padrão	média	desvio-padrão
Sexo feminino (8 casos)	1333,5	85,11	1781,3	231,31*
Sexo masculino (12 casos)	1352,4	113,65	1719,6	87,97*

* p < 0,05

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

Notaram-se as seguintes alterações estatisticamente significantes ($p < 0,05$): diminuição das pressões máxima e mínima (porém não da diferencial); aumento do TBC; aumento do TMCP; aumento do VSC. Verificou-se que todas as cintilografias pulmonares mostraram aumento da área do pulmão com irregularidades difusas da perfusão. Algumas hepatocintilografias mostraram o órgão deslocado caudalmente e aumentado. As radiografias mostraram aumento da trama vasobrônquica. A capacidade vital aumentou significativamente após o uso do medicamento, não alcançando os valores tidos como normais²⁶.

Um só caso apresentou, no 3.º dia de tratamento, ansiedade e dispnéia, sintomas que regrediram prontamente com a suspensão do verapamil, não tendo sido possível incluí-lo neste estudo. Todos os outros aparentemente melhoraram ou permaneceram inalterados.

COMENTÁRIOS

Os portadores de moléstia pulmonar obstrutiva crônica apresentam alterações estruturais e funcionais definidas, como a expansão permanente dos pulmões, a obstrução crônica, o aumento da pressão na artéria pulmonar e, conseqüentemente, dificuldade de aeração, causada pela diminuição da capacidade vital e limitação da oxigenação sanguínea.

A espirometria mostrou melhora estatisticamente significativa e a falta de normalização da capacidade vital se explicaria pela cronicidade da moléstia.

Excetuando TBC, TMCP e VSC, os outros índices não mostraram alteração significativa. A estabilidade do IC, IS indica ausência de efeito deletério sobre o trabalho cardíaco. Esses dados estão de acordo com a literatura¹² e são compatíveis com a ausência de ação betabloqueadora cardíaca do verapamil.

As alterações do TBC, TMCP e VSC sugerem ação benéfica sobre a pequena circulação, provavelmente por vasodilatação pulmonar e conseqüente diminuição da resistência vascular. Quanto ao modo de ação nesse território, não se pode descartar a ação direta sobre a musculatura lisa dos brônquios^{10,11,13}, com efeitos idênticos sobre os mesmos índices radiocardiográficos. Nesse caso, provavelmente também ocorreria diminuição da resistência pulmonar pela diminuição da hipoxia^{3,4,8,13,15-17}.

Desse modo, os resultados obtidos sugerem ação benéfica do verapamil em portadores de moléstia pulmonar obstrutiva crônica.

SUMMARY

Twenty subjects with chronic obstructive pulmonary disease were studied. The diagnosis was obtained from the history, clinical evaluation, pulmonary radiography, pulmonary and hepatic scintigraphies and spirometry.

About 360 mg of verapamil was administered daily, every eight hours for ten days.

Before and after drug administration, the arterial pressures, the spirometric measurements and nine cardiac roentgenographic indexes were measured.

Vital capacity increased in all cases, but did not reach the normal levels. The maximal and minimal (but not the differential) pressures decreased, the arm-heart time, the median pulmonary circulation time and the central blood volume were increased.

These data suggest that the effect of verapamil on the pulmonary circulation brought benefits to the subjects. This occurred either by direct pulmonary vasodilation, or by bronchodilation, reducing hypoxia. In all cases, the pulmonary resistance was diminished.

One subject showed idiosyncratic effects, with no important consequences. He presented anxiety and dyspnea on the third day of treatment, that disappeared as soon as the drug was withdrawn.

Finally, verapamil seems to be a drug with real benefits in subjects with chronic obstructive pulmonary disease and we advise a continuation of the studies.

REFERÊNCIAS

1. Duarte, G. M.; Ribeiro, L. G. T.; Coelho F.º, P.; Thennard, R.; Souza, P. J. M.; Gonçalves, M. A.; Carneiro, R. D.; Luna, R. L. - Ação do verapamil em pacientes coronariopatas. Avaliação pelo teste ergométrico. *Arq. Bras. Cardiol.* 29: 337, 1976.
2. Nayler, W. G.; Krikler, D. - Verapamil and the myocardium. *Postgrad Med. J.* 50: 441, 1974.
3. Nayler, W. G.; Szeto, J. - Effect of verapamil on contractility, oxygen utilization and calcium exchangeability in mammalian heart muscle. *Cardiovasc. Res.* 6: 120, 1972.
4. Salvador, R. A. F.; Toporovsky, B.; Lara, P. F.; Almeida, C. A. - Análise da função cardíaca com radioisótopos na associação Adalat com beta bloqueadores. *Simpósio Brasileiro de Adalat.* 1978, p. 66.
5. Sandler, G.; Cayten, G. A.; Thornichoff, S. G. - Clinical evaluation of verapamil in angina pectoris. *Br. Med. J.* 3: 224, 1968.
6. Zipes, D. P.; Besch, H. R.; Watanabe, A. M. - Role of slow current in cardiac electrophysiology. *Circulation*, 51: 761, 1975.
7. Golenhofen, K.; Hermstein, N. - Differentiation of calcium activation mechanism in vascular smooth muscle by selective suppression with verapamil and D-600. *Blood Vessels*, 12: 21, 1975.
8. MacMurtry, I. F.; Davidson, A. B.; Reeves, J. T.; Grover, R. F. - Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by calcium antagonists in isolated rat lungs. *Circ. Res.* 38: 99, 1976.
9. Sperelakis, N.; Schneider, J. A. - A metabolic control mechanism for calcium ion influx that may protect the ventricular myocardial cell. *Am. J. Cardiol.* 37: 1079, 1976.
10. Hills, E. A. - Iproveratril and bronchial asthma. *Brit. J. Cl. Prac.* 24: 116, 1970.
11. Tarasconi, J. C.; Xavier, R. - Ação do verapamil na contratilidade brônquica. *Arq. Bras. Cardiol.* 31 (Supl. 2): 302, 1978.
12. Wuppermann, Von D.; Zimmernann, F.; Friedrich, L. - Vergleich der Wirksamkeit von Alprenolol, Bunitrolol, Ethaverin, Oxprenolol, Papaverin, Practolol, Pindolol, Pronethalol, Propranolol, Toliprolol und Verapamil auf die Beta-Rezeptoren des Herzens und des Bronchial-systems. *Arzneim. Forsch.* 28: 794, 1978.
13. Schneider, H.; Wylcil, P.; Kardos, P. - Die Wirkung von Verapamil auf den Bronchialwiderstand und auf die Fenoterol-induzierte Bronchospasmuslyse bei Patienten mit obstruktiver Lungenerkrankung und bei Gesunden. *Therapiewoche*, 26: 5378, 1976.
14. Landmark, K.; Refsum, A. M.; Simonsen, S.; Storstein, O. - Verapamil and pulmonary hypertension. *Acta Med. Scand.* 204: 299, 1978.
15. Coburn, R. F. - The airway smooth muscle cell. *Fed. Proc.* 36: 2692, 1977.
16. Tucker, A.; MacMurtry, I. F.; Grover, R. F.; Reeves, J. T. - Attenuation of hypoxic pulmonary vasoconstriction by verapamil in intact dogs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 151: 611, 1976.
17. Davidson, A.; MacMurtry, I.; Reeves, J. T. - Pulmonary vascular effects of verapamil. *Am. Heart J.* 95: 810, 1978.

18. Greenberg, S.; Wilson, W. R. - Iproveratril: a non specific antagonist of peripheral vascular reactivity. *Canad. J. Physiol. Phamacol.* 52: 266, 1974.
19. Lara, P. F.; Hueb, W. A.; Ribeiro, G. B.; Nogueira, N. S. - Estudo preliminar dos índices cardioangiopulmonares com auxílio de radioisótopos antes e após o uso de verapamil. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 187, 1979.
20. Hueb, W. A.; Carvalho, V. B.; Lara, P. F.; Moraes, A. V.; Armelin, E.; Macruz, R.; Oliveira, S. A.; Pileggi, F.; Zerbini, E. J. - Estudo preliminar sobre a função cardíaca em portadores de aneurisma do ventrículo esquerdo. *Arq. Bras. Cardiol.* 30: 369, 1977.
21. Oliveira, A. B.; Lara, P.F.; San Juan, E. - Medida de índices cardiológicos pelo emprego de radioisótopos antes e após a ação da eletroacupuntura. *An. Paul. Med. Cir.* 103: 13, 1976.
22. Salvador, R. A. F.; Toporovsky, B.; Lara, P. F.; Silva, H. A.; Silva, A. C.; San Juan, E. - Uso de radioisótopos em pré e pós-operatório de valvulopatia mitral. *An. Paul. Med. Cir.* 103: 15, 1976.
23. Lara, P. F.; Hueb, W. A. - Estudo preliminar de índices cardioangiopulmonares através do radiocardiograma, antes e após o uso oral de verapamil em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. *Arq. Bras. Cardiol.* 34: 165, 1980.
24. Blahd, W. D. - *Nuclear Medicine.* MacGraw Hill, New York, 1971.
25. Crane, M. G.; Holloway, J. E.; Sears, C.; McEachen, J.; Adans, R. - The effect of recirculation on the shape of arterial concentration curve after an instantaneous injection of indicator. *Int. J. Appl. Radit.* 7: 97, 1959.
26. Mountcastle, V. B. - *Medical Physiology.* 13 Ed Mosby, St. Louis, 1974.
27. Lara, P. F.; Hueb, W. A. - Dihydroergocristine effects on man cardiovascular system suited with radioisotopic indexes. *G. Ital. Rich. Clin. Terap.* 1: 113, 1980.