

Waldomiro Carlos Manfroi
Silvia Regina Rios Vieira
Roberto Ludwig
Raul Hemb
Décio Faraco de Azevedo
Flavio Maciel de Freitas
Eduardo Z. Faraco

EFEITO AGUDO DO VERAPAMIL NA CARDIOPATIA HIPERTENSIVA

Foram estudados 16 pacientes hipertensos, 7 do sexo masculino, com idade média de 56 anos (28 a 76 anos). Após uso de 0,15 mg/kg de verapamil por via venosa, houve aumento significativo da pressão média no átrio direito, de $2,3 \pm 0,6$ mm Hg para $3,4 \pm 0,6$ mm Hg ($P < 0,05$), queda significativa das pressões aórtica máxima, de $165 \pm 5,4$ mm Hg para $136 \pm 5,4$ mm Hg, aórtica mínima de 87 ± 3 mm Hg para 68 ± 3 mm Hg e aórtica média de $119 \pm 4,6$ mm Hg para $96 \pm 4,6$ mm Hg ($P < 0,001$), diminuição da resistência vascular sistêmica de 20 ± 1 para 15 ± 1 unidades ($P < 0,001$) e da dp/dt máxima do ventrículo esquerdo, de 2350 ± 115 mm Hg/s para 1923 ± 115 mm Hg/s ($P < 0,05$). Observou-se ainda uma tendência ao aumento do índice cardíaco. A frequência cardíaca, a pressão média da artéria pulmonar, a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, os volumes diastólico e sistólico finais e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo não se alteraram.

O verapamil foi empregado como substância cardioativa por Haas em 1964¹. Seus efeitos foram inicialmente atribuídos a uma ação bloqueadora beta-adrenérgica, sem atividade vasoconstritora sobre as coronárias, destituída da propriedade de provocar broncospasmo.

Trabalhos posteriores vieram demonstrar que a substância tem uma ação antagonista ao cálcio, agindo como bloqueador do cálcio nos canais das fibras miocárdicas²⁻⁷.

No início da década de 70, surgiram as primeiras informações sobre os efeitos favoráveis do verapamil por via venosa no tratamento das arritmias supraventriculares e a droga passou a ser utilizada como terapêutica de eleição dessas arritmias⁸⁻¹².

A ação vasodilatadora arterial sistêmica, do verapamil foi comprovada inicialmente por Rydén e Saertre em 1971¹³ e corroborada, em 1973, por Alterhoeg¹⁴ com estudos hemodinâmicos demonstrativos de que o verapamil diminui a resistência arterial sistêmica.

Em 1976, Gushi demonstrou a eficácia do verapamil usado por via venosa no tratamento da crise hipertensiva¹⁵. Os estudos hemodinâmicos realizados em pacientes normotensos por Studart e col. demonstraram que o verapamil reduz a pressão aórtica, a pressão sistólica e a dp/dt máxima do ventrículo esquerdo, não alterando a pressão diastólica final¹⁶.

Em 1979, Albanesi e Ortiz^{17,18} estudaram os efeitos do verapamil por via oral em pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica. Utilizando métodos não invasivos, constataram que o verapamil provoca a redução da pressão arterial sistêmica, o aumento da capacidade física e a diminuição do consumo de oxigênio em pacientes hipertensos^{19,20}.

Os efeitos hemodinâmicos do medicamento e sua possível ação preventiva sobre a isquemia miocárdica e sobre o fluxo coronário têm sido tema de vários trabalhos publicados nos últimos anos²¹⁻³³. Apesar da comprovação de que o verapamil diminui a pressão arterial sistêmica, seu uso não foi até agora incorporado à prática médica como uma alternativa, especialmente em determinadas situações de emergência hipertensiva.

O presente trabalho tem como objetivo avaliar os efeitos hemodinâmicos e cineangiocardiógráficos do verapamil, usado por via venosa, em pacientes portadores de cardiopatia hipertensiva.

MATERIAL E MÉTODO

Foram estudados 16 pacientes, 7 do sexo masculino, com idades entre 28 e 76 anos (média 56 anos), portadores de hipertensão arterial sistêmica, fazendo uso permanente de dois

ou três medicamentos. Foi medida a pressão em ambulatório, efetuados os exames eletrocardiográfico e radiológico e apurada a evolução clínica de cada paciente.

O estudo hemodinâmico e cineangiocardiógráfico foi indicado porque todos apresentavam sintomas de cardiopatia isquêmica (5 com angina instável, 11 com mudanças no caráter da dor e 6 com infarto prévio).

Os pacientes foram internados alguns dias antes da data marcada para o exame, prazo suficiente para que desaparecessem os efeitos dos medicamentos anti-hipertensivos em uso. O estudo, autorizado pelo paciente e por um familiar, realizou-se após jejum de pelo menos 12 horas, sem qualquer pré-medicação anestésica, para que não houvesse interferência desta sobre o verapamil.

Deve-se ressaltar ainda que durante a realização do estudo hemodinâmico e cineangiocardiógráfico, alguns dos pacientes apresentavam níveis tensionais diastólicos normais, a despeito de serem comprovadamente hipertensos de longa data. A normalização foi o resultado do repouso hospitalar e da dieta hipossódica.

O cateterismo cardíaco direito e esquerdo foi feito através da dissecação da veia basílica e da artéria braquial direitas na dobra do cotovelo, sob ação de agente anestésico local com xylocaina a 1%. Foram obtidas as curvas de pressão do átrio direito (AD), ventrículo direito (VD), ventrículo esquerdo (VE), artéria pulmonar (AP) e aorta (AO), bem como o débito cardíaco por meio de termodiluição. A ventriculografia esquerda, em oblíqua anterior direita, foi obtida com uso de cateter do tipo Lehman e a injeção de 40 ml de contraste Isopaque na vazão de 15 ml por segundo.

Para filmagem dos movimentos ventriculares, utilizou-se a filmadora Arritechno na velocidade de 48 quadros por segundo.

Logo após a realização da ventriculografia, o paciente permanecia em repouso com monitorização das pressões do VE e AP. Atingida a condição basal, (em média 10 min após a ventriculografia) ministrou-se 0,15 mg/kg de verapamil por via venosa numa solução de 5ml e na vazão de 1 ml por min. As pressões no VE e na AP foram medidas minuto a minuto; 5 min após o início do uso do medicamento, as pressões das cavidades direitas e da aorta foram novamente medidas, obtendo-se também o débito cardíaco e a ventriculografia, realizada em condições idênticas à primeira. A seguir, procedeu-se ao estudo seletivo das artérias coronárias por meio da técnica de Sones³⁴.

Para obtenção das curvas de pressão, bem como da dp/dt , foram utilizados transdutores de pressão do tipo P23DB da Statham conectados ao registrador biológico DR8 da Eletronics for Medicine.

As alterações da sinergia de contração do miocárdio ventricular esquerdo, analisadas através da visibilização dos segmentos miocárdicos, foram classificadas segundo critérios de Herman³⁵.

Os volumes ventriculares e a fração de ejeção foram obtidos por planimetria, pelo método proposto por Greene e col.³⁶.

As variáveis, analisadas em situação basal após uso do verapamil foram: pressão média no AD e AP; pressão máxima, mínima e média da Ao, pressão sistólica de VE, pressão diastólica final do VE, volume diastólico final do VE, volume sistólico final de VE, fração de ejeção, frequência, débito e índice cardíaco, resistência vascular sistêmica.

A análise estatística foi efetuada através da distribuição t de Student, testando-se a diferença média dos dados emparelhados. O nível de significância foi 5%.

RESULTADOS

Três pacientes apresentavam artérias coronárias normais; 1 tinha obstrução de 75% isolada em uma coronária, 6 em 2 coronárias e os outros 6, em 3 coronárias.

Foram observadas alterações da sinergia de contração do miocárdio ventricular, em ou mais áreas o VE, em 6 pacientes.

O uso do medicamento não provocou efeitos colaterais em nenhum dos pacientes; em 4, observou-se discreto aumento do espaço PR do eletrocardiograma. O comportamento da sinergia de contração do miocárdio ventricular não pôde ser avaliado devido ao pequeno número de pacientes que apresentavam áreas com alterações da motilidade segmentar.

Observou-se que a pressão média do AD aumentou significativamente de $2,3 \pm 0,6$ mm Hg para $3,4 \pm 0,6$ mm Hg ($P < 0,05$). A pressão pulmonar média não sofreu alterações significativas, passando de 18 ± 12 mm Hg, em situação basal, para 16 ± 1 mm Hg 1 minuto após o uso do verapamil e chegando a $16 \pm 1,2$ mm Hg ($P > 0,05$), 5 min depois do medicamento.

A pressão aórtica máxima diminuiu de $165 \pm 5,4$ mm Hg para $136 \pm 5,4$ mm Hg ($P < 0,001$); a pressão mínima da Ao diminuiu de 87 ± 3 mm Hg para 68 ± 3 mm Hg ($P < 0,001$) e a pressão média da Ao diminuiu de $119 \pm 4,6$ mm Hg para $96 \pm 4,6$ mm Hg ($P < 0,001$).

A pressão sistólica do VE diminuiu de 167 ± 4 mm Hg para 143 ± 4 mm Hg no tempo de 1 min após o uso do verapamil e para 144 ± 4 mm Hg 5 min após o uso do medicamento ($P < 0,001$). A pressão diastólica final do VE não se alterou significativamente, constatando-se valor de $16,7 \pm 13$ mm Hg antes do verapamil, $15 \pm 1,3$ 1 min depois e $16 \pm 1,3$ ($P > 0,05$), 5 min depois do uso de verapamil.

A frequência cardíaca também não se alterou: 76 ± 2 bpm antes e 77 ± 2 após da substância ($P > 0,05$). O índice cardíaco aumentou de $3,6 \pm 0,3$ ml/min/m² para $4 \pm 0,3$ ml/min/m² ($P > 0,05$). A resistência vascular sistêmica diminuiu de $20 \pm 0,8$ unidades para $15 \pm 0,8$ unidades ($P < 0,001$). A dp/dt máxima do VE diminuiu significativamente, de 2350 ± 115 mm Hg/s para 1923 ± 115 mm Hg/s ($P < 0,05$).

O volume diastólico final do VE não registrou alterações importantes, passando de $127 \pm 2,6$ ml para $130 \pm 2,6$ ml ($P > 0,05$). O volume sistólico final também não se alterou pas-

sando de $55,3 \pm 3$ ml antes para $54,3 \pm 3$ ml após o uso da substância ($P > 0,05$).

A fração de ejeção do VE não se alterou significativamente, passando o valor de $60\% \pm 2$ antes do verapamil para $62\% \pm 2$ após o uso da substância ($P > 0,05$).

DISCUSSÃO

As observações colhidas nesta investigação não diferem, em essência, dos achados de outros autores que estudaram pacientes normotensos.

A queda acentuada das pressões na Ao e da resistência arterial sistêmica demonstra que o verapamil é vasodilatador artificial sistêmico efetivo. O aumento da pressão média no átrio direito, por outro lado, indica que o verapamil provavelmente não exerce uma ação vasodilatadora venosa sistêmica, como ocorre com outros vasodilatadores.

Embora não tenhamos medido o volume sanguíneo nas cavidades direitas ou em território pulmonar, os achados sugerem fortemente que o verapamil tem uma ação vasodilatadora seletiva sobre a rede arterial sistêmica sem entretanto, agir sobre o volume pulmonar e sobre o território venoso como ocorre com outros vasodilatadores³⁷.

O aumento da pressão no AD pode ser atribuído à ação inotrófica negativa do medicamento sobre o VD ou AD, já que essa ação foi comprovada no VE.

A diminuição da resistência arterial sistêmica é acompanhada por um melhor desempenho do coração, caracterizado pelo aumento do índice cardíaco, não secundário ao aumento da frequência cardíaca.

A diminuição da dp/dt máxima do VE sugere que a substância tem uma ação inotrópica negativa sobre o miocárdio ventricular, sem qualquer expressão no aumento da pressão diastólica final e do volume diastólico final do VE ou da pressão média da AP. A manutenção do volume diastólico final e da pressão diastólica demonstram que o verapamil não altera a relação volume/pressão do VE.

A manutenção da fração de ejeção do VE comprova ainda que existe um equilíbrio entre as condições favoráveis à melhora da fração de ejeção (diminuição da resistência periférica), provocadas pelo verapamil e as desfavoráveis (diminuição da contratilidade do VE).

Como houve melhora do desempenho do coração como bomba, podemos admitir que esta foi obtida pela diminuição do consumo de oxigênio pelo miocárdio ventricular.

Essas propriedades farmacodinâmicas abrem uma nova perspectiva para que o verapamil possa ser considerado como mais uma opção no tratamento das crises hipertensivas, especialmente em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica.

SUMMARY

Sixteen patients with hypertensive heart disease (7 male, 9 female, mean age 56 years) were studied during right and left cardiac catheterization, selective coronary arteriogra-

phy and left ventriculography, receiving a 0.15 mg/kg dose of endovenous verapamil. Authors observed an increase in mean right atrial pressure after the administration of verapamil; a decrease in mean aortic pressure and a decrease in systemic vascular resistance and left ventricular peak dp/dt.

Cardiac index showed a tendency to increase, while heart rate, mean pulmonary arterial pressure, left-ventricular end-diastolic pressure, systolic and diastolic blood pressure levels and the ejection fraction remained unaltered.

REFERÊNCIAS

- Haas, H.; Haertfeld, G. -Isopropyl-a (N-methyl-N-homoveratryl) Y-aminopropyl-3,4 dimethoxyphenylatonitril, eine Substanz mit coronargelaesserweiternden Eigenschaffern. *Arzneim Forschung* 12: 549, 1962.
- Naylor, W. G.; Krikler, D. -Verapamil e o miocárdio. *Postgrad. Med. J.* 50: 441, 1974.
- Naylor, W. G.; Szetto, J. -Effect of verapamil on contractility oxygen utilization and calcium exchangeability in mammalian heart muscle. *Cardiovasc. Res.* 6: 120, 1972.
- Dudoph, W.; Meister, W.; Kriener, J. -Captação de oxigênio e eliminação de carbono do coração humano sob a ação de iproveratril (verapamil). *Arzneim Forschung* 21: 458, 1971.
- Bellardinelli, L.; Lucchese, P.; Wagner, E. M. e col. -Redução da isquemia aguda no miocárdio pelo verapamil; avaliação através do mapeamento epicárdico. *Arq. Bras. Cardiol.* 28: 599, 1975.
- Fleckenstein, A. -Controle do metabolismo do miocárdio com verapamil. *Arzneim Forschung* 20: 1317, 1970.
- Naylor, W. G.; McInnes, I.; Swann, J. B. et al. -Some effects of iproveratril (isoptin) on the cardiovascular system. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 161: 247, 1968.
- Schamroth, L. -Immediate effects of intravenous verapamil on atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 4: 419, 1971.
- Schamroth, L.; Krikler, D. M.; Garret, C. -Immediate effects of intravenous verapamil in cardiac arrhythmias. *Br. Med. J.* 1: 660, 1972.
- Vasconcelos Barros, F. A.; Vieira de Mendonça, J., F.º; Pinto, R. A. -Uso parteral do verapamil nas taquicardias paroxísticas supraventriculares. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 343, 1979.
- Rocha, P. J.; Albanesi, F. M.; Albuquerque, D. C. e col. -Efeitos do verapamil na extra-sístole supraventricular. Avaliação pela eletrocardiografia dinâmica (Sistema Holter). *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 347, 1979.
- Karnell, J.; Kochler, V. -Verapamil as prophylactic agent in the treatment of recidivating supraventricular tachycardias. *Opusc. Med.* 16: 277, 1971.
- Rydén, L.; Saertre, H. -The hemodynamic effects of verapamil. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 3: 153, 1971.
- Alterhoeg, J. H.; Ecklund, L. G. -Verapamil effect pahemodinamiken her firsca och under arbete. In Symposium of Arrhythmias Isoptin, Gotherborg, 1973. p. 39.
- Gushi, N.; Mateos, D.; Magaldi, J. B. -Uso clínico do verapamil nas crises hipertensivas. *Arq. Bras. Cardiol.* 29: 67, 1976.
- Studart, P. C.; Amino, J. G.; Duarte, E. P. e col. -Ação hemodinâmica do verapamil: efeitos na pré-carga, pós-carga e estado contrátil. Repercussão sobre a performance ventricular. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 273, 1979.
- Ortiz, J.; Barretto, A. C. P.; Savioli, R. M. e col. -Ação do verapamil em dose única por via oral na hipertensão arterial. Avaliação pela ecocardiografia e fonomecanocardiografia. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 63, 1979.
- Albanesi, F.º; Albuquerque, D. C.; Rocha, P. J. e col. -A ação do verapamil na resposta tensional induzida pela cicloergometria em pacientes hipertensos. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 203, 1979.
- Carrasco, R. M.; Leite Luna, R.; Rocha, M. C. M. -Uso do verapamil na hipertensão arterial. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 207, 1979.
- Carrasco, R. M.; Ribeiro, L. C.; Leite Luna, R. -O verapamil no tratamento da hipertensão grave e acelerada potencialização de drogas hipotensoras e sensibilização dos pressorreceptores pela infusão seriada do verapamil. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 129, 1979.
- Moll, J. N.; Reis, N. B.; Santos, M. A. e col. -Estudo comparativo da distensibilidade miocárdica em

- condições basais e após uso do verapamil. *Arq. Bras. Cardiol.* 28 (Supl. 2): 344, 1975.
22. Rodrigues, L. E.; Pinto, R.; Machado, A. -Efeito do verapamil sobre a estabilidade da membrana de lisossomas do coração. *Arq. Bras. Cardiol.* 28 (Supl. 2): 348, 1975.
 23. Wende, W.; Bleifeld, W.; Meyer, J.; Stuhlen, H. W. -Reduction of the size of acute experimental myocardial infarction by verapamil. *Basic Res. Cardiol.* 79: 198, 1975.
 24. Benda, L.; Doneff, D.; Luijf, A.; Moser, K. -Experimentelle und klinische untersuchungen mit x-Isopropyl-n-N-Methyl-N-homoveratryl-y-aminopropyl-3,4-dimethoxy-phenil-acetonitril (Iproveratril). *Weiner Med. Wschr.* 117: 829, 1967.
 25. Smith, H. J.; Sing, B. N.; Nisbet, H. D.; Norris, R. M. -Effects of verapamil on infarct size following experimental coronary occlusion. *Cardiovasc. Res.* 9: 569, 1975.
 26. Simonsen, S. -Effect of verapamil on coronary hemodynamis in patients with coronary heart disease. *Eur. J. Cardiol.* 81: 9, 1978.
 27. Lewis, B. S.; Mith, A. S.; Gotsman, M. S. -Immediate hemodynamic effects of verapamil in man. *Cardiology*, 60: 366, 1976.
 28. Ferlinz, J.; Easthope, J. L.; Aranow, W. S. -Hemodynamic and inotropic effects of verapamil (isoptin) in coronary artery disease. *Exce. Med. Proc. of a Symposium.* January, Florida, 1980. p. 61.
 29. Caetano, J. A.; Studart, P. C.; Amino, J. G. e col. - Atuação hemodinâmica do verapamil -efeitos na pré-carga, pós-carga e estado contrátil e a repercussão sobre a performance ventricular. *Arq. Bras. Cardiol.* 32 (Supl. 1): 186, 1979.
 30. Ferlinz, J.; Easthope, J.; Aranow, W. -Effects of verapamil on myocardial, performance in coronary disease. *Circulation*, 59: 313, 1979.
 31. Romão, N.; Santos, M. A.; Moll, J. N., F.º e col. -Verapamil - desempenho ventricular esquerdo. *Arq. Bras. Cardiol.* 30, 43, 1977.
 32. Mill, J. G.; Vassalo, D. V.; Futuro, H. A.; Netto -Ações vasodilatadoras do verapamil e do propafenon. *Arq. Cardiol.* 31: 7, 1978.
 33. Soares de Moura, R. -Efeito da infusão venosa de verapamil na pressão arterial sistólica e diastólica, pressão venosa central, frequência cardíaca, débito cardíaco, tensão ventricular, dp/dt e resistência vascular periférica em cães ameistrados. *Arq. Bras. Cardiol.* 32 (Supl. 1): 88, 1979.
 34. Sones, M. F.; Shyrey, E. K. -Cinecoronary arteriography. *Mod. Conc. Cardiovasc. Dis.* 31: 735, 1962.
 35. Herman, M. V.; Heinle, R. A.; Klein, M. D.; Gorlin, R. - Localized disorders in myocardial contraction. Asynergy and its role in congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 277: 222, 1967.
 36. Green, D. G.; Carlise, R.; Grant, C.; Bennell, I. L. - Estimation of left ventricular volume by one-plane. Manfroi, W.; Freitas, F. M.; Azevedo, D. F. e col. cineangiography. *Circulation*, 35: 61, 1967. Efeito da nitroglicerina sobre a motilidade do miocárdio ventricular esquerdo isquêmico. *Arq. Bras. Cardiol.* 34: 123, 1980.