

Antonio Marcelo de A. Mourão *
Maria Inês Reinert **
Rui Luiz Peixoto ***
Claudio Antonio R. de Moraes ***
Pedro Pimentel Filho *****

VERAPAMIL ORAL ASSOCIADO A DIURÉTICO NO TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL LEVE OU MODERADA

Os autores relatam os resultados da administração oral de verapamil associado a um diurético, no tratamento da hipertensão com níveis diastólicos, superiores a 90 mm Hg, após uma fase inicial de diurético.

A seleção foi realizada através do uso de diurético e, posteriormente, placebo. Os 30 pacientes assim selecionados receberam diurético e verapamil em doses crescentes. Dezoito (60%) tiveram sua pressão normalizada. A ocorrência de efeitos colaterais foi insignificante (1 caso de reação alérgica, já apresentada com outros medicamentos).

Concluem ser o verapamil mais uma opção no tratamento da hipertensão arterial leve ou moderada.

O verapamil, um antagonista do cálcio, foi inicialmente utilizado em 1962 como droga vasodilatadora coronária¹. Em 1968, observou-se sua ação antiarrítmica, principalmente em portadores de taquicardia e extra-sístoles supraventriculares². Em 1970, foi constatada a sua ação anti-hipertensiva^{3,4}. Pode ser considerado como substância modelo entre os antagonistas do cálcio⁵⁻⁷.

Vários estudos confirmaram a eficácia da droga no tratamento das crises hipertensivas, devido ao efeito hipotensor extremamente rápido, quando administrada por via venosa^{8,9}.

A sensibilidade exacerbada da parede arteriolar a agentes vasoconstritores tem sido atribuída ao aumento da concentração de sódio e água na parede vascular^{10,11}. É conhecida a influência da concentração sódica e do fluxo de potássio, sobre os potenciais limiar e de repouso da miofibrila arteriolar. O sódio interfere, também, com a dinâmica intracelular de cálcio na ativação das proteínas contráteis. A maior mobilização de cálcio coincide com a contração da fibra muscular lisa, determinando diminuição do calibre arteriolar e aumento da resistência periférica.

A competição do verapamil com o cálcio se faz junto aos canais de fluxo desse íon atra-

vés da membrana. Antagonizando o cálcio, o verapamil atua no mecanismo de excitação contração, realizando o desacoplamento eletromecânico¹². Muito provavelmente, o bloqueio do cálcio desencadeado pelo verapamil^{13,14} atua dificultando a ligação actinmiosina, reduzindo dessa forma a contração muscular. O verapamil, portanto, como bloqueador do cálcio, é capaz de diminuir o tono das arteríolas¹⁵ e, deste modo, provocar um relaxamento generalizado da árvore arteriolar, especialmente no tecido muscular estriado¹⁶. Estudos têm mostrado que essa ação é preponderante em arteríolas musculares¹⁷ e pouco se manifesta nas arteríolas da pele e nas vênulas. O efeito hipotensor seria conseqüência da vasodilatação periférica provocada pela droga associada, em maior ou menor grau, à ação inotrópica negativa direta sobre o miocárdio^{6,7,18}.

Mais recentemente, administrado por via oral, o verapamil vem sendo utilizado com sucesso no tratamento da hipertensão arterial crônica^{19,20}. Vários trabalhos vieram realçar este último efeito, questionando o mecanismo básico de ação da droga, observando, porém, grande atuação nos casos de crise hipertensiva^{5,12,15,20,21}.

Trabalho realizado no Ambulatório de Cardiologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, RS.

* Cardiologista do Hospital N.S. da Conceição, da Unidade de Hipertensão do Ambulatório, Coordenador do Curso para pacientes cardiopatas.

** Cardiologista do Hospital N.S. da Conceição e da Secretaria de Saúde do RS, Coordenadora do Programa de Prevenção da Hipertensão Arterial no Ambulatório do Hospital Conceição.

*** Cardiologista do Hospital N.S. da Conceição, responsável pelo Departamento de Ergometria.

**** Cardiologista e Hemodinamicista do Hospital N.S. da Conceição.

***** Cardiologista do Hospital N.S. da Conceição, da Divisão de Cirurgia Cardiovascular e Coordenador do Ambulatório de Marca-passos.

O objetivo da presente pesquisa é avaliar os resultados do emprego da droga por via oral, em doses crescentes, associada a um diurético, no tratamento da hipertensão arterial leve ou moderada em pacientes não sensíveis ao placebo.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados 30 pacientes portadores de hipertensão primária, de forma leve ou moderada. Treze pacientes (43,3%) eram do sexo masculino; 21 (70%) eram brancos, 6 (20%) negros e 3 (10%) pardos. A idade média foi de 47,3 anos, variando de 36 a 58 anos.

Constituíram critérios de exclusão: gestação, hepatopatia e nefropatia graves, infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca nos últimos 3 meses, bloqueio atrioventricular, hipertensão arterial secundária, doenças degenerativas e bradicardia.

Foram realizados os seguintes exames complementares, antes e depois do tratamento; qualitativo de urina, dosagens plasmáticas de uréia, glicose, sódio, creatinina, potássio, cloretos, reserva alcalina, colesterol, triglicerídios, lipídios totais, ácido úrico, hemograma, eletrocardiograma, radiológico do tórax e do fundo de olho.

Pacientes que não apresentavam nenhum dos fatores de exclusão foram submetidos durante 20 dias, ao uso de 50mg diários de dihidroclorotiazida.

Trinta pacientes que não tiveram a pressão arterial normalizada com o diurético, mantendo a diastólica igual ou superior a 90 mm Hg, foram submetidos, durante mais de 10 dias, ao uso de 50 mg diários de dihidroclorotiazida associada a um placebo do verapamil. A finalidade dessa etapa foi avaliar o efeito anti-hipertensivo, atribuível ao diurético que tais pacientes apresentassem no decorrer da fase subsequente. Admitiu-se que o uso prévio e associado do diurético exige dose muito menor de verapamil do que a que a necessária sem a utilização do diurético. Os pacientes sensíveis do placebo não foram aproveitados.

Aos pacientes assim selecionados administrou-se o verapamil *, em comprimidos de 120 mg. A dose diária inicial foi 240 mg, com intervalo de 12 horas entre as administrações. A Cada 14 dias os pacientes foram reavaliados para reajuste posológico do verapamil. O ajuste foi de 120 mg a cada 14 dias até o máximo de 480 mg diários. Os pacientes que apresentassem pressão diastólica abaixo de 90 mm Hg sem ter atingido a dose máxima, permaneciam em uso da dose atingida por mais 30 dias. O mesmo critério foi utilizado para aqueles que atingiram a dose máxima.

Para avaliação do efeito, foi calculada a média das pressões em posição ortostática sentada e supina no final da investigação e comparada com a pressão presente no início da administração do verapamil.

RESULTADOS

Na tabela I encontram-se as médias das pressões arteriais antes e depois da administra-

ção do verapamil. Em 18 pacientes (60%) a pressão diastólica normalizou-se (inferior a 90 mm Hg). A dose associada a 50 mg de dihidroclorotiazida, neste grupo, ficou assim distribuída: em 7 casos (23,3%), 240 mg de verapamil e em 11 casos (36,7%), 360 mg de verapamil. Onze casos (36,7%) atingiram a dose máxima estabelecida para a pesquisa. Ao final esse grupo apresentava pressão diastólica igual ou superior a 90 mm Hg e era constituído pelos pacientes que, no início da pesquisa, apresentavam os mais elevados níveis de pressão arterial e complicações.

Tabela I - Idade, sexo, grupo étnico e médias da pressão arterial antes e depois do uso oral de verapamil do, pacientes com hipertensão leve ou moderada.

Caso	Idade (anos)	Sexo	Grupo étnico	Pressão (mmHg)	
				arterial Inicial	Final
1	40	F	Bc	150 x 106	130 x 80
2	54	F	Pd	142 x 93	123 x 80
3	48	F	Bc	160 x 110	163 x 112
4	44	F	Bc	146 x 90	130 x 83
5	40	M	Bc	166 x 113	180 x 118
6	58	M	Ng	178 x 116	175 x 118
7	42	M	Bc	160 x 90	123 x 80
8	46	F	Bc	170 x 105	173 x 114
9	51	M	Ng	142 x 94	128 x 80
10	55	M	BC	153 x 102	130 x 79
11	58	F	Bc	165 x 98	130 x 79
12	39	F	Ng	190 x 110	176 x 116
13	41	F	Bc	151 x 94	135 x 81
14	50	M	Bc	153 x 102	-
15	53	M	Pd	190 x 122	176 x 116
16	49	F	Bc	160 x 99	120 x 79
17	42	F	Bc	138 x 91	126 x 75
18	43	F	Bc	163 x 104	120 x 80
19	38	M	Ng	150 x 110	170 x 113
20	48	F	Bc	160 x 100	120 x 73
21	41	F	Pd	176 x 119	173 x 113
22	52	M	Bc	150 x 93	173 x 113
23	56	M	Bc	150 x 106	120 x 80
24	57	F	Ng	173 x 115	179 x 119
25	43	F	Bc	150 x 99	120 x 73
26	55	M	Bc	140 x 98	130 x 76
27	36	F	Bc	206 x 122	200 x 120
28	54	M	Bc	161 x 106	136 x 70
29	39	M	Ng	194 x 120	191 x 120
30	47	F	Bc	140 x 90	130 x 72

Bc = branco; Ng = negro; Pd = pardo

Foi registrado um caso (33%) com efeito colateral que obrigou a interrupção da pesquisa. O paciente apresentou erupção cutânea acentuada com prurido intenso no 5.º dia de uso de 240 mg de verapamil. A dose foi reduzida para 120 mg e administrada em 3 tomadas, mas o efeito colateral persistiu. Na história do paciente, foi apurado efeito semelhante com outros grupos de drogas.

Outros pacientes referiram náuseas, adinamia, tonturas, cefaléia, "palpitação e calor pelo corpo", que desapareceram e não levaram à interrupção da pesquisa. Não foram adotadas modificações expressivas nos exames laboratoriais. O exame do fundo de olho inicial foi normal em 10 casos (33,3%) mostrou-se anormal em 20 casos (66,7%): estreitamentos arteriais em relação às veias (KW I), em 9 casos (30%); compressão as veias nos cruzamentos (KW II), em 6 casos (20%) e edema, hemorragia e "fios de prata" (KW III), em 5 casos (16,7%). Não foram notadas modificações no exame final.

DISCUSSÃO

O verapamil por via oral associado à dihidroclorotiazida no tratamento da hipertensão

arterial leve ou moderada mostrou-se eficaz em doses de 240-360 mg, tendo normalizado a pressão arterial em 60% dos casos.

Acreditamos que, com o uso de uma dose mais elevada (600-720 mg por dia) para o grupo dos que não “responderam”, poderíamos chegar a resultados semelhantes aos encontrados por Carrasco e col.⁷.

A ausência de efeitos na frequência cardíaca, como taquicardia reflexa, ocorrência comum quando se utilizam agentes hipotensores que agem por vasodilatação, poderia ser explicada por ação direta sobre o nó sinusal, impedindo-o de emitir descargas de estímulo com maior frequência.

Conclui-se que o verapamil, agindo como vasodilatador, mostrou-se eficaz como agente anti-hipertensivo oral, constituindo-se em mais uma opção no tratamento das formas leve e moderada de hipertensão arterial.

SUMMARY

The authors describe their experience using vasodilatador, associated to a diuretic in the treatment of hypertensive patients with diastolic pressures higher than 90 mm Hg after an initial use of a diuretic drug.

In the pre-trial period, a diuretic and subsequently placebo were used.

Thirty patients were selected and verapamil was added in increasing doses to the diuretic regimen. Eighteen patients had their pressures normalized (60%). The occurrence of side effects was insignificant except in one case of allergic sensibilization which also occurred with other drugs.

The authors conclude that verapamil is another option in the treatment of hypertensive disease.

REFERÊNCIAS

- Melville, K. I.; Shister, H. E.; Huq, S. - hiproveratril: experimental data on coronary dilatation and antiarrhythmic action. *Can. Med. Assoc. J.* 90: 761, 1964.
- Pereira, F. A.; Azevedo, A. R.; Ferrer, C. A.; Peixoto, R. L.; Gottschall, C. A. M.; Rodrigues, R. - verapamil nas taquiarritmias supraventriculares. *Arq. Bras. Cardiol.* 25 (Supl. 1): 106, 1972.
- Bender, F. -Die Behandlung der tachykarden Arrhythmien und der arteriellen Hypertonie mit Isoptin. *Arzneim. Forsch.* 20: 1310, 1970.
- Fleckeinstein, A.; Doering, H. J.; Hammermeier, H. -Einfluss von Beta- Rezeptorenblockern und verwandten Substanzen auf Erregung, Kontraktion und Energiestoffwechsel der Myokardfaser. *Klin. Wochenschr.* 46: 343, 1968.
- Ortiz, J.; Barreto, A. C. P.; Savioli, R. M.; Barbato, A. J. G.; Papaléo Neto, M.; Monaco, C. A.; Del Nero, E. Jr.; Tranches, J.; Pileggi, F. -Ação do verapamil em dose única por via oral na hipertensão arterial. Avaliação pela ecocardiografia e fonomecanocardiografia. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 63, 1979.
- Ross, G.; Jorgensen, C. R. -Cardiovascular actions of Iproveratril. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 158: 504, 1967.
- Carrasco, R. M.; Luna, R. L.; Rocha, M. C. M. -Uso do verapamil na hipertensão arterial. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 207, 1979.
- Fleckenstein, A. -Controle do metabolismo do miocárdio com verapamil, modo de ação, aplicações. *Arzneim. Forsch.* 20: 1317, 1970.
- Massingham, R. -A study of compounds which inhibit vascular smooth muscle contraction. *Eur. J. Pharmacol.* 22: 75, 1973.
- Pfennigsdorf, G. -Farmacologia e mecanismo de ação do verapamil. Conferência proferida no Simpósio sobre Verapamil. Imatralla -Finlândia, 1974.
- Golechofen, K.; Hermstein, N. -Differentiation of calcium activation mechanism in vascular smooth muscle by selective supression with Verapamil and D-600. *Blood Vessels*, 12, 21, 1975.
- Serafini, P. C.; Petracco, A.; Viçosa, H. M. Jr.; Costa, P. L. - Efeito hipotensor arterial do verapamil na pré-eclampsia grave. Estudo preliminar. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 57, 1979.
- Diamante, L.; Pedrosa, J.; Borges, G. G.; Gomes, O. M. - Tratamento da crise hipertensiva com verapamil. *Arq. Bras. Cardiol.* 25: 112, 1979.
- Pickl, M. P. -Treatment on hypertension in the practice. *Aerztl. Praxis.* 48: 2325, 1977.
- 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 pressoreceptores pela infusão seriada de verapamil. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 129, 1979.
- Ryden, L.; Saetre, H. -The hemodynamic effect of verapamil. Symposium on Arrhythmias -Isoptin, Goeteborg, 1974.
- Thulesius, O.; Lim, B. H.; Gjoeres, J. E. -Peripheral vascular actions of verapamil in man. Symposium on Arrhythmias - Isoptin, Gothenburg, 1974.
- Haeusler, G. - The effect of Verapamil on the contractility of smooth muscle and on excitation-secretion coupling in adrenergic nerve terminals. *Angiology.* 8: 156, 1971.
- Tobian, L.; Binion, J. T. -Tissue cations and water in arterial hypertension. *Circulation*, 5: 754, 1952.
- Ferris, T. F. -Toxemia and hypertension. In Burrow. G. N.; Ferris, T. F. (eds) -Medical Complications During Pregnancy. W. B. Saunders Co., Phyladelphia. 1975. p. 53.
- Albanesi, F. M. F.º Albuquerque, D. C.; Rocha, P. J., Benchimol, C. B.; Schlesinger, P.; Benchimol, A. B. -A ação do verapamil na resposta tensional induzida pela cicloergometria em pacientes hipertensos. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 203, 1979.

ERRATA

Trabalho: “Correlação entre a extensão da aterosclerose coronária e a dislipidemia”. *Arq. Bras. Cardiol.* 39: 15-19, julho 1982.

Waldomiro Carlos Manfroi e col.

P.17 – Comentários (antepenúltimo parágrafo), onde se lê: Pudemos constatar que os pacientes com colesterol e triglicéridos normais...em relação aos outros grupos, contudo a diferença foi estatisticamente significativa”, leia-se: “...contudo a diferença não foi estatisticamente significativa”.