

Efeito anti-hipertensivo imediato da nifedipina

*Pedro Jabur **, *Yvoty Alves dos Santos Sens ***, *Mário Sérgio Reple ****,
*Luiz A. Miorin *****, *Valdir Golin ******

Dez mg de nifedipina foram administrados, por via sublingual, a 20 pacientes. A pressão arterial foi medida a cada 15 min durante 6 horas. Os valores médios da pressão arterial antes do tratamento foram 216,3/132,9 mmHg. A análise de variância demonstrou diminuição estatisticamente significativa ($p < 0,001$) tanto da sistólica como da diastólica. Essa redução tornou-se significativa a partir do 30.º minuto. A mais baixa pressão diastólica (88,6 mmHg) foi atingida, em média, $123,7 \pm 57,6$ min após a administração. Resposta anti-hipertensiva foi observada em todos os casos. Pacientes resistentes a outras drogas anti-hipertensivas e os dependentes de nitroprussiato tiveram suas pressões reduzidas quando se introduziu a nifedipina. Observamos aumento da diurese 2 horas após a administração. Cefaléia surgiu em 20% dos pacientes. Potencialização do efeito anti-hipertensivo foi notada após administração de dinitrato de isosorbítol. Não houve variação significativa da frequência cardíaca.

Concluiu-se que a nifedipina sublingual reduz a pressão arterial significativamente, sendo agente útil no tratamento de emergências hipertensivas.

A literatura médica tem demonstrado que a alteração do transporte de sódio através da membrana citoplasmática do músculo liso vascular pode estar envolvida na gênese e manutenção da hipertensão arterial. Essa seria conseqüência do aumento da concentração de um inibidor circulante do transporte do sódio, que perturba o controle da composição eletrolítica do meio interno celular que, por sua vez, afeta o intercâmbio do cálcio ao nível da membrana, com aumento de sua concentração intracelular¹⁻³. Essas alterações causariam aumento da reatividade vascular induzindo a um aumento progressivo da resistência periférica e os bloqueadores dos canais lentos de cálcio poderiam ter ação benéfica no tratamento da hipertensão arterial.

A nifedipina é um bloqueador dos canais lentos de cálcio e o mais ativo do seu grupo⁴, sendo utilizada para o tratamento agudo e crônico dos acidentes coronários e de outras doenças cardiovasculares⁵. Por ser um potente vasodilatador, tem sido testada no tratamento das várias formas de hipertensão, mostrando-se eficaz nas formas agudas e crônicas^{6,7}.

O objetivo da presente observação foi avaliar a eficácia anti-hipertensiva da nifedipina e definir seu papel no tratamento da hipertensão arterial.

Material e métodos

No Serviço de Nefrologia do Departamento de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, foram selecionados 20 pacientes, dos quais 13 apresentavam hipertensão arterial moderada ou grave e 7, quadro de emergência hipertensiva, qualquer que fosse a causa ou a medicação que vinha sendo administrada. A medicação anti-hipertensiva prévia foi suspensa, no momento ou logo após a administração de nifedipina. A pressão arterial foi determinada com o esfigmomanômetro. A pressão arterial sistólica apresentou na entrada, valor médio de 216,3 mmHg, tendo variado entre 260 e 190 mmHg. A pressão arterial diastólica apresentou valor médio de 132,9 mmHg e variou entre 170 e 110 mmHg. Os pacientes receberam 1 cápsula de 10 mg de nifedipina por via sublingual. A pressão arterial e o pulso foram ob-

Trabalho realizado no Departamento de Medicina e Unidade de Transplante Renal da Santa Casa de São Paulo. * Professor-Titular da Disciplina de Nefrologia e Chefe da Unidade de Transplante Renal da Santa Casa de São Paulo.

** Professor-Assistente e Coordenador da Diálise da Unidade de Transplante Renal da Santa Casa de São Paulo.

*** Professor-Instrutor do Depto. de Medicina e da Unidade de Transplante Renal da Santa Casa de São Paulo.

**** Professor-Assistente e Chefe do Pronto-Socorro da Santa Casa de São Paulo.

servados aos 15, 30, 45, 60, 120 e até 180 minutos após sua administração.

Os pacientes observados apresentavam idade média de 35,4 anos (25 a 54 anos), peso médio de 59,6 Kg (26 a 54 Kg) e altura média de 161 cm (151 a 178 cm). O valor médio do pulso, na admissão, foi de 81,2 bpm (64 a 102 bpm). A hipertensão arterial era essencial em 16 pacientes (80%) e secundária à nefropatia em 4 pacientes (20%). Sete (35%) pacientes apresentavam quadro de emergência hipertensiva, caracterizado pela pressão arterial diastólica igual ou maior que 130 mmHg e por cefaléia severa, distúrbios visuais, náuseas, vômito, alteração do estado de consciência e distúrbios de ordem neurológica.

Os dados foram avaliados pela análise de variância, pelo teste de Tukey para contraste de médias e pelo teste da diferença média dos dados pareados, por meio da distribuição t de Student.

Resultados

Após a administração de nifedipina, a pressão arterial sistólica média apresentou regressão, obtendo-se aos 15 min 200,2 mmHg, aos 30 min 183,0, aos 45 min 170,6 mmHg. Essa regressão foi estatisticamente significativa pela análise de variância ($p < 0,001$). O teste de contraste de Tukey indicou que a regressão já se tornava significativa ($p < 0,01$) aos 30 min da observação (tab. I).

Tabela I - Sexo, pressão arterial antes e em diferentes momentos após a administração de 10 mg de nifedipina sublingual.

N.º	Ident.	Sexo	Controle	PA durante a terapêutica					
				15'	30'	45'	1h	2 h	3 h
01	MER	Fem	260 x 140	230 x 140	210 x 135	210 x 120	200 x 110	160 x 90	190 x 100
02	FMR	Fem	190 x 122	160 x 110	152 x 109	132 x 102	140 x 100	135 x 105	160 x 100
03	IVICS	Fem	210 x 150	200 x 140	200 x 140	170 x 105	160 x 100	140 x 82	150 x 100
04	DSC	Fem	210 x 117	198 x 109	180 x 110	160 x 100	160 x 90	145 x 88	141 x 86
05	RBF	Fem	200 x 110	180 x 100	180 x 115	185 x 90	140 x 80	140 x 75	150 x 70
06	FAM	Masc	210 x 105	190 x 80	170 x 60	150 x 60	130 x 60	150 x 70	150 x 80
07	MAS	Fem	190 x 120	160 x 90	130 x 90	160 x 110	160 x 100	150 x 100	140 x 90
08	AMS	Fem	180 x 130	180 x 130	180 x 125	160 x 100	160 x 100	130 x 95	120 x 80
09	VAS	Masc	230 x 140	220 x 120	200 x 100	180 x 120	170 x 110	160 x 100	150 x 100
10	OBC	Fem	250 x 160	240 x 170	240 x 160	200 x 130	170 x 120	140 x 110	140 x 100
11	ES	Fem	225 x 180	290 x 99	170 x 100	130 x 80	130 x 80	130 x 80	142 x 78
12	LD	Fem	250 x 145	220 x 120	200 x 110	180 x 100	170 x 95	165 x 90	165 x 90
13	CEP	Fem	240 x 120	220 x 110	190 x 100	180 x 100	170 x 90	180 x 100	160 x 110
14	EM	Fem	210 x 108	200 x 105	190 x 100	180 x 100	180 x 95	160 x 90	120 x 70
15	MAC	Fem	190 x 130	170 x 115	150 x 110	140 x 105	130 x 100	160 x 110	150 x 120
16	BEM	Masc	180 x 110	160 x 90	160 x 95	150 x 95	150 x 95	140 x 90	130 x 90
17	AMC	Fem	250 x 170	200 x 140	190 x 120	190 x 115	170 x 115	170 x 120	180 x 130
18	ARS	Fem	190 x 125	180 x 120	170 x 100	160 x 100	140 x 100	145 x 100	140 x 100
19	EDN	Fem	220 x 140	200 x 130	200 x 120	200 x 120	170 x 120	170 x 110	170 x 110
20	FS	Fem	240 x 135	205 x 125	198 x 123	195 x 120	160 x 115	165 x 106	162 x 100
Média ± SD		Fem	216,3 x 132,9	200,2 x 117,2	183,0 x 111,1	170,6 x 107,6	158,0 x 98,8	151,8 x 95,8	149,5 x 95,2

A pressão diastólica atingiu 117,2 mmHg aos 15 min, 111,1 aos 30 min, 103,6 aos 45 min, 98,8 na 1.ª hora, 95,6 na 2.ª hora e 95,2 mmHg na 3.ª hora. A análise de variância mostrou que a queda da pressão diastólica foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$). O teste de contraste de Tukey mostrou que tal decréscimo foi significativo a partir dos 30 min (tab. I).

O comportamento das pressões sistólica, diastólica e média está demonstrado na figura 1.

A média das menores pressões sistólicas foi de 142,9 mmHg. Foi comparada com a pressão arterial média de admissão (216,3). Tal redução foi estatisticamente relevante ($p < 0,001$) assim como a variação observada entre a média das menores pressões diastólicas, 88,6 mmHg, quando com-

efeito anti-hipertensivo imediato da nifedipina

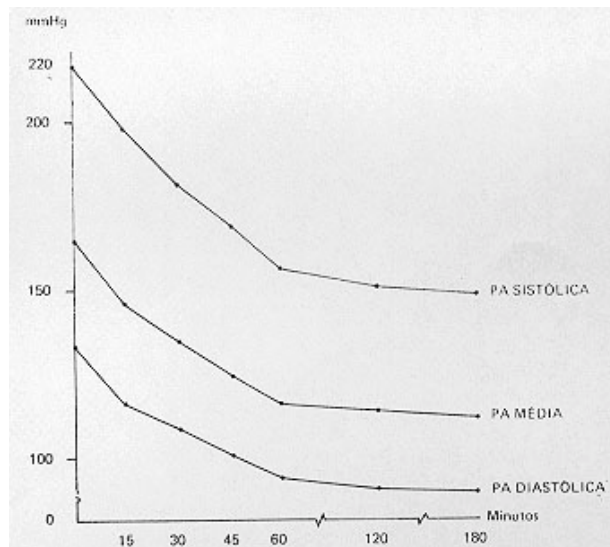


Fig. 1 - Média da pressão arterial sistólica, diastólica e da pressão arterial média, conforme o tempo decorrido após o tratamento com 10 mg de nifedipina sublingual.

parada com a pressão à admissão (132,9). O decréscimo máximo da pressão arterial sistólica foi de 73,8 mmHg e o da diastólica, 42,2 mmHg (fig. 2).

O tempo médio para que se atingisse o valor mínimo da pressão diastólica foi de 123,7 min (fig. 3). O efeito anti-hipertensivo perdurou até 180 min.

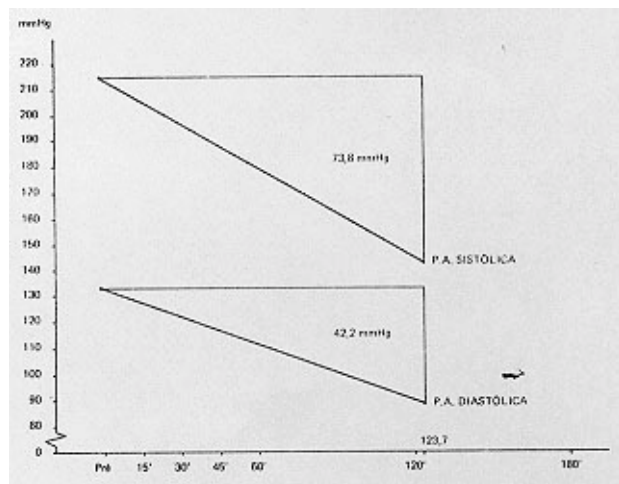


Fig. 2 - Média das menores pressões arteriais sistólica e diastólica após administração de 10 mg de nifedipina sublingual.

A resposta anti-hipertensiva foi observada em todos os pacientes com normalização da pressão em 45% dos casos. Hipertensos resistentes a outros anti-hipertensivos e dependentes de nitroprussiato também responderam à nifedipina. Observou-se aumento da diurese 1 a 2 horas após administração do medicamento. Em 20% dos casos, notou-se cefaléia. Não foi observada variação significativa da frequência cardíaca. Em 1 caso, houve potencialização do efeito anti-hipertensivo com a administração

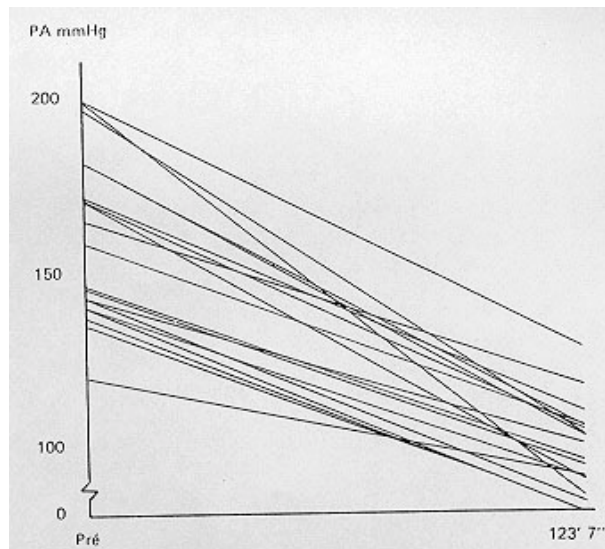


Fig. 3 - Variação da pressão arterial média após a administração de 60 mg de nifedipina sublingual.

concomitante do dinitrato de isosorbitol sublingual.

Discussão

Nossos resultados coincidem com os obtidos por Conen e col.⁸, que administraram 20 mg de nifedipina oral a 18 pacientes com emergência hipertensiva: a queda da pressão arterial iniciou-se 5 min após a administração do medicamento, atingindo seu máximo 20 a 30 min depois, perdurando por 4 a 5 horas. Nesse grupo de pacientes, foi notado um aumento discreto, porém significativo da frequência cardíaca.

Quanto mais elevada a pressão arterial antes da administração da droga, mais acentuado foi seu efeito anti-hipertensivo.

Em 1977, Guazzi e col.⁸, assim como Bartorelli e col.¹⁰, em 1978, avaliaram a eficácia anti-hipertensiva aguda da nifedipina e as variações hemodinâmicas provocadas por sua administração. Além de observarem efeito anti-hipertensivo significativo em pacientes com hipertensão severa, efeito esse que foi máximo aos 120 min, comprovaram que a atividade anti-hipertensiva da nifedipina foi devida à diminuição significativa de resistência vascular periférica, acompanhada de um aumento do débito cardíaco e da frequência cardíaca.

Essas considerações parecem indicar que o efeito anti-hipertensivo da nifedipina se deve à diminuição da resistência vascular periférica, por menor oferta de cálcio ao sistema contrátil da fibra muscular lisa, antes aumentado por distúrbio da bomba da Na + e Ca ++ da membrana celular. Além disso, desde que a nifedipina promove vasodilatação dos vasos de resistência, seu efeito pode ser potencializado por medicamentos que provocam vasodilatação dos vasos de capacitância, tal como o dini-

trato de isosorbitol, como foi observado em um de nossos pacientes.

A nifedipina parece-nos um agente muito útil e bem tolerado para o tratamento de elevação súbita da pressão arterial, porque produz imediata e significativa redução da pressão arterial, sem reações adversas de monta.

Summary

The aim of this trial was to observe the immediate antihypertensive effect of nifedipine, a slow channel calcium blocker, in severe and moderate hypertension, as well as in hypertensive emergencies. Ten mg of nifedipine were administered sublingually to 20 patients. Blood pressure was obtained every 15 minutes during 6 hours. The pressoric values before treatment were 216.3/132.9 mmHg, respectively. The variance analysis disclosed a statistically significant decrease of systolic and diastolic blood pressure ($p < 0.001$). Such reduction became significant after 30 minutes. The lowest diastolic pressure was attained after 123.7 ± 57.6 minutes after administration and was 88,6 mmHg; antihypertensive response was observed in all patients. Patients resistant to other antihypertensive drugs and nitroprusside dependent ones responded to nifedipine. We observed increased diuresis two hours after administration. Headache was felt by 20% of the patients. Potentialization of the antihypertensive effect was noted after isosorbitol dinitrate administration. There was not significant variation of the heart rate. We conclude that sublingual nifedipine decreases the arterial

hypertension significantly and is an useful agent for the treatment of hypertensive emergencies.

Agradecimentos

Agradecemos ao Dr. J. A. Maluf de Carvalho a participação na confecção dos gráficos e avaliações estatísticas.

Referências

1. Wardener, H. E.; Mac Gregor, G. A. - Dahl's hypothesis that a saluretic substance may be responsible for a substained rise in arterial pressure: its possible role in essential hypertension. *Kidney Int.* 18: 1, 1980.
2. Overbeck, H. W. - The sodium pump in cardiovascular muscle in hypertension: whose hypothesis? *Clin. Exp. Hypertension*, 1: 551, 1979.
3. Blaustein, M. P. - Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reassessment and a hypothesis. *Am. J. Physiol.* 232: C165, 1977.
4. Braunwald, E. - Mechanism of action of calcium channel blocking agents. *N. Eng. J. Med.* 23: 1618, 1982.
5. Stone, P. H. - The promise of nifedipine. *J. Cardiovasc. Med.* 7: 28, 1982.
6. Henry, P. D. - Comparative pharmacology of calcium antagonists: nifedipine, verapamil and diltiazem. *Am. J. Cardiol.* 46: 1047, 1980.
7. Mers, B. - Calcium blockers: more than angina. *JAMA*, 248 1285, 1982.
8. Conen, D.; Bertel, O.; Dubach, V. C. - An oral calcium antagonists for the treatment of hypertensive emergencies. *J. Cardiovasc. Med.* 4: 5378, 1982.
9. Guazzi, M.; Olivari, M. T.; Polese, A.; Fiorentini, C.; Malguri, F.; Moruzzi, P. - Nifedipine, a new antihypertensive with rapid action. *Clin. Pharm. Therap.* 22: 528, 1977.
10. Bartorelli, C., Maguni, F.; Moruzzi, P.; Olivari, M. T.; Polese, A.; Fiorentini, C.; Guazzi, M. - Haemodynamic effect of a calcium antagonistic agent (nifedipine) in hypertension: therapeutic implications. *Clin. Scienc. Mol. Med.* 55: 291s, 1978.