

VERAPAMIL NA CRISE HIPERTENSIVA

MIGUEL CHAMMA NETO **, MAURÍLIO JOSÉ PINTO **, RAMON IGNÁCIO ROMERO ROJAS **, LUIZ MANOEL COSTA SANTOS ***, TÓTILA GLITZ **, LILIAN DO ROCIO GAVAZZONI BLUME **, EDNA QUINTINO **, PEDRO VICENTE MICHELOTTO ****, MÁRIO FERNANDO DE CAMARGO MARANHÃO *****, MIGUEL IBRAIM HANNA SOBRINHO *, JOSÉ CLEMENTE LINHARES *, WALTER YOSGRAU FAGUNDES *

Foram estudados 125 casos de crise hipertensiva, medicados com verapamil na dose de 5 a 10 mg por via venosa ou por infusão gota a gota na dose de 25 mg durante 15 minutos. Todos os casos foram controlados através de monitorização da pressão arterial e frequência cardíaca e ECG nos tempos 0 (zero), 1, 2, 5, 10, 15, 30, 45 e 60 minutos.

Os resultados mostraram boa resposta anti-hipertensiva com início aos dois minutos e efeitos marcante entre 10 e 15 minutos, permanecendo até 60 minutos ou mais. Houve efeitos colaterais discretos de caráter transitório, sem repercussão desfavorável.

A crise hipertensiva é considerada uma situação de emergência clínica que requer uma redução rápida da pressão arterial perante encefalopatia hipertensiva, aneurisma dissecante, toxemia da gravidez e cardiopatia hipertensiva.

O verapamil ou alfa-isopropil (n-metil-N-homeveratril - γ - aminopropil)-3-4 dimetoxifenilacetona, (D365), foi sintetizado em 1962 por Haas e Haertfelder, como agente coronariodilatador¹.

Inicialmente o verapamil foi introduzido como vasodilatador para tratamento da insuficiência coronária. Mais tarde, demonstrou ser um poderoso antiarrítmico²⁻⁵. Embora o verapamil pudesse apresentar efeitos similares aos dos betabloqueadores, esclareceu-se que a droga tem efeito antagonístico ao cálcio, bloqueando a mobilidade desse íon para o espaço intracelular durante o processo de ativação celular. Essa propriedade se manifesta sobre os canais lentos de cálcio das células miocárdicas e ainda sobre as células musculares lisas, especialmente vasculares⁶⁻¹². Desse modo exerce efeito antiarrítmico e interfere no metabolismo energético oxidativo do processo de contração da miofibrila, através da redução da atividade mecânica da célula, diminuindo a contratilidade da célula miocárdica e da musculatura lisa dos vasos periféricos¹²⁻¹⁵.

Na administração intravenosa, o verapamil é rapidamente absorvido, sendo metabolizado no fígado e

eliminado da corrente sanguínea após 15 minutos, permanecendo porém seu efeito, por 60 minutos ou mais^{16,17}.

Por via oral, são absorvidos cerca de 80%, desaparecendo da corrente sanguínea em 48 horas, dos quais 80% excretado pela bile e 20% pela urina¹⁸.

A ação anti-hipertensiva do verapamil deve-se a seu efeito vasodilatador periférico e à redução do volume-minuto, esse quando usado em doses elevadas. Ambas as ações são explicadas pelo seu efeito cálcio-antagonista, tanto na célula muscular cardíaca como muscular lisa dos vasos arteriais. Assim, por esse mecanismo, existe um desacoplamento eletromecânico devido à menor ativação da ATPase das miofibrilas que transforma a energia de ligação fosfatídica em trabalho mecânico, reduzindo assim as necessidades de oxigenação celular, principalmente miocárdica. Pela redução da resistência vascular periférica e, talvez, por um leve efeito inotrópico negativo, mostrou-se útil no tratamento das crises hipertensivas¹⁹⁻³⁸.

O objetivo do presente trabalho é a avaliação de uma droga anti-hipertensiva eficaz, de ação rápida, com mínimos efeitos colaterais e de fácil manuseio.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 125 casos de crise hipertensiva, 60 do sexo masculino e 65 do feminino, variando as

*Acadêmico interno da UTI do Hospital São Lucas - Curitiba.

** Médico-plantonista da UTI do Hospital São Lucas - Curitiba.

*** Nefrologista do Hospital São Lucas - Curitiba.

**** Chefe da Clínica Médica e da UTI do Hospital São Lucas; - Curitiba.

***** Professor-Titular da Clínica Médica da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná.

idades de 13 a 80 anos (idade média 49 anos). Os pacientes sabiam ser portadores de hipertensão arterial e já estavam em tratamento de manutenção (com metildopa, beta-bloqueadores e diuréticos).

A pressão arterial (PA) inicial variou entre 300/115 e 180/110 mmHg, sendo a pressão arterial sistólica média de 214,9 mmHg e a pressão diastólica média de 134,2 mmHg.

Oito pacientes eram portadores de insuficiência renal crônica e estavam em tratamento dialítico e um era portador de insuficiência renal aguda. Cento e dezesseis casos foram considerados portadores de hipertensão arterial essencial.

Cinquenta pacientes eram portadores de complicações: 14 casos com acidente vascular cerebral; 16, com insuficiência cardíaca e 18, com insuficiência coronária. Duas pacientes eram gestantes.

Em todos os casos foram realizados radiografia do tórax, eletrocardiograma e exames bioquímicos do sangue, exame de urina e fundoscopia.

Durante o tratamento com verapamil *, os pacientes foram monitorizados em UTI. Houve registro de eletrocardiograma, da PA e da frequência cardíaca (PC), com controle nos tempos 0 (zero), 1, 2, 5, 10, 15, 30, 45 e 60 minutos.

Verapamil foi administrado nas doses de 5 a 10 mg i.v. ou por infusão gota a gota na dose de 25 mg durante 15 minutos.

Na avaliação da eficácia do verapamil consideramos como bom efeito quando a pressão arterial sistólica (PAS) diminuiu 25% e a pressão arterial diastólica (PAD) 20%, a partir dos níveis iniciais.

RESULTADOS

Em 70 casos (56%), houve diminuição da PAS nos primeiros 15 minutos, em 15 (12%) entre 15 e 60 minutos e em 40 (32%), não houve diminuição de pelo menos 25% da PAS inicial.

Quanto à PAD, notamos diminuição em 90 casos (72%) nos primeiros 15 minutos e em 16 (12,8%) entre 15 e 60 minutos. Não houve diminuição maior que 20% da PAD inicial em 19 casos (15,2%). Também notamos que os níveis de PAS e PAD se mantiveram constantemente perto do normal, durante 60 minutos ou mais.

Os efeitos colaterais foram: náuseas, em 9 casos (7,2%); tonturas em 9 casos (7,2%); extra-sístoles em 4 casos (3,2%); bloqueio AV I.º grau em 4 casos (3,2%) e bloqueio AV variável em 2 casos (1,6%).

No ECG, notamos transtorno da condução intraventricular do estímulo (bloqueio incompleto do ramo direito) em 1 caso (0,8%), que reverteu rapidamente.

Em 30% dos casos, observamos diminuição da FC, porém nunca abaixo dos níveis normais para a idade.

Nos casos em que não houve melhora da PA após 60 minutos, usou-se furosemida i.v. e a manutenção foi feita de acordo com cada caso.

* Dilacorona®, Knoll S.A., Produtos Químicos e Farmacêuticos.

COMENTÁRIOS

Numa série de estudos hemodinâmicos, em indivíduos normais ou com diversas doenças cardíacas, foi constatada, de modo constante, redução marcada da resistência periférica, após a aplicação de 5-10 mg de verapamil por via venosa^{16,19,21,34-37}.

A redução da resistência periférica é coincidente com a queda da PA, que é mais intensa quanto mais alta for a pressão inicial. Concomitantemente, há uma sensível diminuição da PC nos primeiros minutos, mas, a seguir, ela retorna aos níveis prévios e/ou mesmo abaixo destes, enquanto a resistência periférica se mantém reduzida^{13,16-20,29-37}. No tratamento da crise hipertensiva de nossos pacientes, em essência, verificamos efeitos semelhantes.

Como o verapamil é um vasodilatador periférico e na zona esplâncnica, a queda da PA deveria desencadear aumento da FC e de débito cardíaco por mecanismo reflexo, iniciado pelos barorreceptores.

Entretanto, esse efeito não se manifesta, tanto nos portadores de doenças associadas, bem como nos pacientes hipertensos, salvo durante os minutos iniciais^{13,17}. A ausência da manifestação clínica reflexa poderia ser explicada pela sua inibição por verapamil que atua, concomitantemente, no nódulo sinusal com efeito bradicardizante e na célula de contração com redução da contratilidade^{2-5,9,11,12,14,15,26,38}.

Assim, teoricamente, se poderia inferir que o efeito do verapamil na redução da PA na crise hipertensiva se deve, quase exclusivamente, à ação vasodilatadora, sem contudo, atingir níveis de hipotensão com as doses habituais. Essa característica é incomum entre diversos vasodilatadores disponíveis para a terapêutica da crise hipertensiva.

No presente trabalho, houve maior efeito sobre a PDA do que sobre a PAS, sem entretanto ocorrer hipotensão arterial em nenhum caso. Por esse motivo, consideramos o verapamil como medicação segura nas crises hipertensivas, já que não há preocupação de piorar o quadro de insuficiência coronária ou cerebral por hipotensão arterial.

Podemos então concluir que o verapamil, devido a seu efeito vasodilatador periférico e à sua ação imediata, quando aplicado por via venosa, nas doses acima citadas, é uma droga extremamente útil nas crises hipertensivas, com efeitos colaterais discretos e transitórios.

SUMMARY

A total of 125 patients with hypertensive crises were treated with verapamil either by intravenous bolus (5 to 10mg) or drop infusion (25mg) for 15 minutes. All were monitored for arterial pressure, heart rate and ECG before drug administration and at 1, 2, 5, 10, 15, 30, 45 and 60 minutes after administration.

There were a satisfactory response starting at two minutes and a marked antihypertensive effect between 10 and 15 minutes which lasted for over 60 min. Mild transitory side effects were observed.

REFERÊNCIAS

1. Haas, H.; Haertfelder, G. - Isopropyl-(N-methyl-N-homoveratryl) aminopropyl - 3,4 - dimethoxyphenylacetoneitril, eine Substanz mit Koronagefacsserweiternden Eigenschaften. *Arzneim. Forsch.* 12: 549, 1962.
2. Maranhão, M. F. C.; Germiniani, H.; Rojas, R. R.; Lacerda, F. S.; Oliveira, P. F. de - Emprego do verapamil no tratamento das arritmias cardíacas. *Arq. Bras. Cardiol.* 24: 43, 1971.
3. Maranhão, M. F. C. - Agentes bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos, verapamil e tonsilato de bretíleo. In: Germiniani, H. ed. - Diagnóstico e Terapêutica das Arritmias Cardíacas. Fundo Editorial Prociencx, São Paulo, 1972. p. 363.
4. Maranhão, M. F. C. - Diagnóstico e terapêutica das arritmias cardíacas. *Rev. Med. Paraná*, 35: 149, 1975.
5. Germiniani, H.; Lourdes Branco, C. de; Dove, S.; Ribas, P. W.; Maranhão, M. F. C.; Batista, R. V.; Correa, M. M. -Estudo experimental da ação do verapamil em arritmias - supraventriculares. *Acta. Biolog. Paranaense*, 1: 89, 1972.
6. Fleckenstein, A.; Doering, H. G. Hammermeier, H. - Einfluss von Bets-receptoreblockern und verwandten substanzern auf erregung, kontraktion und energiestoffwechsel der myokardfaser. *Klin. Wschr.* 46: 343, 1968.
7. Fleckenstein, A.; Doering, H. G.; Janke, J. - Kalziumeberbelastung als determinierender faktor bei der erzeugung katecholamininduzierter myokardschaedigungen. *Recent Advances in Cardiac Sstructure and Metabolism.* Unversity Park Press, Baltimore. 1973. p. 455.
8. Fleckenstein, A. - Specific inhibitors and promoters of calcium action in the excitation-contraction coupling of heart muscle and their role in the prevention of production of myocardial lesions. In: Harris, P.; Opie, L. H. - Calcium and the Heart. Academic Press, London. 1971. p. 135.
9. Fleckenstein, A. - Die zuegelung des myocardstoffwechsels durch verapamil. *Arznein. Forsch.* 20: 1317, 1970.
10. Kohlhardt, M.; Bauer, B.; Krause, H.; Fleckenstein, A. -New selective inhibitors of the transmembrane Ca conductivity in mamalian myocardial fibres. Studies with the voltage-clamp technique. *Experientia*, 28: 288, 1972.
11. Tritthart, H.; Fleckenstein, B.; Fleckenstein, A. - Some fundamental actions of antiarrhythmic drug on the excitability and the contractility of single myocardial fibers. *Arch. Pharmacol.* 269: 2.2, 1971.
12. Nayler, W. G.; Krikler, D. - Verapamil and the myocardium. *Postgraduate Med. J. SO:* 441, 1974.
13. Nayler, W. G.; McInnes, I.; Swann, J. B.; Price, J. M.; Carson, V.; Race, D.; Lowe, T. E. - Some effects of Iproveratril (Isoptin) on the cardiovascular system. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 161: 247, 1968.
14. Nayler, W. G. - Calcium exchange in cardiac muscle: A basic mechanism of drug action. *Am. Heart J.* 73: 379, 1967.
15. Nayler, W. G. - Effects of verapamil on ventricular contraction. *Br. Heart J.* 35: 864, 1973.
16. Ryddn, R.; Seatre, H. - The haemodynamic effect of verapamil. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 3: 153, 1971.
17. Roos, G.; Jorgensen, C. R. - Cardiovasc actions of iproveratril. *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 158: 504, 1967.
18. Belz, G. G.; Bender, F. - Therapie der Herrzrhythmusstoerungen mit Verapamil. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1974.
19. Melo, M. G., Jr.; Carvalho, M. A.; Couto, A. A.; Reis, L. M. S.; Aloan, L.; Carneiro, R. D. - Verapamil nas emergências hipertensivas. Análise de 129 casos. *Arq. Bras. Cardiol.* 36 (Supl. 1) 51, 1981.
20. Carvalho, M. A.; Osterne, E. C. V.; Alencar, J. E. B.; Fonseca, A. A.; Melo, M. G., Jr.; Aloan, L.; Carneiro, R. D. -Verapamil no tratamento da emergência hipertensiva. *Arq. Bras. Cardiol.* 36: (Supl. 1): 55, 1981.
21. Bender, F. - Acute hypertensive crises. *Clin. Invest. Med.* 3: 169, 1980.
22. Martins, A. D. M.; Souza, A. T. - Verapamil nas crises hipertensivas. *F. Med. (BR)* 81: 681, 1980.
23. Serafini, P. C.; Petracco, A.; Viçosa, H. M., Jr.; Costa, P. L. - Efeito hipotensor arterial do verapamil na pré-eclâmpsia grave. Estudo preliminar. *Arq. Bras. Cardiol.* 32 (Supl. D): 57, 1979.
24. Carrasco, R. M.; Ribeiro, L. L.; Luna, R. L. - O verapamil no tratamento da hipertensão grave e acelerada. Potencialização do drogas hipotensoras e sensibilizado dos pressorreceptores pela infusão seriada de verapamil. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 129, 1979.
25. Atterhoeg, J. H.; Ekelund, L. G. - Haemodynamic effects of intravenous verapamil at rest and during exercise In subjectively health middle agent men. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 8: 317, 1975.
26. Bender, P. - Die behandlung der tachyarden arrhythmien und der arteriellen hypertonie mit isoptin. *Arzneim. Forsch.*, 20: 1310, 1970.
27. Brittinger, W. D.; Schwarzbeck, A.; Wittenemeier, K. W.; Twittenhoff, W. D.; Stegaru, P.; Huber, W.; Ewal, R. W.; Henning, G. E. V.; Fabricius, M.; Strauch, M. - Klinischexperimentelle untersuchungen ueber the blutdrucksenkende von verapamil. *Dtsch. Med. Wschr.*, 95: 1871, 1970.
28. Brittinger, D. W.; Strauch, M.; Huber, W.; Kok, W. D.; Henning, G. E. V.; Wittmeier, K. W.; Twittnhoff, W. D. - Iproveratril als antilyper-tonikurn bei krisenhafter renaler hypertonie. *Dtsch. Med., Wschr.* 18: 945, 1969.
29. Diamant, L.; Pedrosa, J.; Borges, G. G.; Gomes, O. M. - Tratamento da crise hipertensiva com verapamil. *Arq. Bras. Cardiol.* 25 (Supl. 1) 112, 1972.
30. Gushi, N.; Mateos Filho, D. A.; Gomes, O. M.; Tsuzuki, S.; Puig, L. B.; Marcial, M. B.; Verginelli, G.; Zerbini, E. J. - Utilização do verapamil injetável em hipertensos submetidos à cirurgia. 1.º Jornada Sul-Brasileira de Cirurgia, Passo Fundo, 1975.
31. Gushi, N.; Mateos Filho, D. A.; Mesquita Filho, A.; Tsuzuki, S.; Magaldi, J. B.; Gomes, O. M. - Uso clinico de verapamil injetável nas crises de hipertensão arterial. *Arq. Bras. Cardiol.* 27 (Supl. 1): 128, 1974.
32. Gutiérrez, O. - El tratamiento de las emergencias hipertensivas. *Acta Méd. Valle*, 5: 43, 1974.
33. Mateos Filho, D. A.; Tsuzuki, S.; Nakiri, K.; Dittencourt, D.; Zerbini, E. J. - Verapamil injetável como hipotensor arterial. Estudo experimental. *Arq. Bras. Cardiol.* 30: 221, 1977.
34. Haeusler, G. - The effect of verapamil on the contractility of smooth muscle and on excitation-secretion coupling in adrenergic nerve terminals. *Angiologia*, 8: 156, 1971.
35. Massingham, R. - A study of compounds which inhibit vascular smooth muscle contraction. *Eur. J. Pharmacol.* 22: 75, 1973.
36. Golenhofen, K. - Myogenic basis of vascular tone. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 31 (Supl. 128): 43, 1973.
37. Golenhofen, X.; Lammel, E. - Selective suppression of some components of spontaneous activity in various types of smooth muscle by iproveratril (verapamil). *Pfluegers Arch. Ges. Physiol.* 331: 2333, 1972.
38. Graça, A. S.; Van Zwieten, P. A. - The influence of iproveratril on calcium movements in isolated heart muscle. *Eur. J. Pharmacol.* 15: 137, 1971.