

REVERSÃO DA ANGINA REFRACTÁRIA AO USO DE NITRATOS COM O EMPREGO DE VERAPAMIL ENDOVENOSO DURANTE CATETERISMO CARDÍACO

WALDOMIRO CARLOS *, SILVIA REGINA RIOS VIEIRA **, JOSÉ ROBERTO GOLDIM***,
FLÁVIO MACIEL DE FREITAS ****, EDUARDO ZACCARO FARACO *****

O presente estudo foi realizado para avaliar os efeitos da administração intravenosa do verapamil (0,15 mg/kg) em 12 pacientes que apresentaram angina durante o cateterismo cardíaco, não havendo alívio da dor 5 minutos após a administração da nitroglicerina sublingual.

Após o uso do verapamil, houve desaparecimento da dor anginosa. Os valores das pressões pulmonar, sistólica e diastólica final do ventrículo esquerdo, da frequência cardíaca e da dP/dt máxima haviam aumentado durante a angina e praticamente permanecido inalterados durante a administração de nitroglicerina. Essas variáveis atingiram valores próximos aos observados em situação basal após o uso do verapamil.

Concluimos que o verapamil pode ser uma alternativa no tratamento da angina severa e refratária por reduzir o consumo de oxigênio pelo miocárdio e por suas ações coronariodilatadoras.

O verapamil foi empregado pela primeira vez como substância vasoativa em 1963¹. Inicialmente, supôs-se que a droga exercesse uma ação betabloqueadora sobre a circulação sistêmica e o músculo cardíaco, sem efeito constritor na parede brônquica e circulação coronária^{2,3}. Trabalhos posteriores demonstraram, porém, que o fármaco agia na realidade como um antagonista do cálcio na fibra miocárdica e parede arterial⁴⁻⁶.

Mais tarde, por volta dos anos 70, a droga começou a ser usada por via venosa para o tratamento de taquiarritmias supraventriculares, tendo demonstrado alta eficácia nesse tipo de patologia, embora fosse considerada contra-indicada em pacientes com insuficiência cardíaca devido a suas propriedades inotrópicas negativas⁷⁻¹¹.

Trabalhos posteriores demonstraram que, pela ação de antagonistas do cálcio sobre o músculo da parede vascular, o verapamil provoca vasodilatação sistêmica e coronariana e, assim, é uma droga eficiente para o tratamento da cardiopatia isquêmica e hipertensiva¹²⁻³⁶.

O temor de que o verapamil, por suas propriedades; inotrópicas negativas, estivesse contra-indicado em pacientes com insuficiência cardíaca, começou a diminuir. Embora realmente possua esses efeitos³⁷⁻³⁹, outras ações, como vasodilatação sistêmica, combate ao espasmo de microcirculação e estabilização de membranas fazem com que o verapamil seja usado no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca, mesmo quando secundária à miocardiopatia,^{24,25,29-31,34,35,40-47}.

Apesar do uso do verapamil se tornar mais freqüente e em um número maior de doenças cardiovasculares, ainda não encontramos relatos em que tenha sido utilizado para o tratamento da angina refratária.

O objetivo do presente trabalho é relatar os efeitos sintomáticos e hemodinâmicos do verapamil endovenoso em pacientes que desenvolvem, durante cateterismo cardíaco, angina severa e refratária à administração de nitroglicerina sublingual.

Trabalho realizado na Unidade de Hemodinâmica, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

* Professor Adjunto, Departamento de Medicina Interna, UFFGS. Doutor em Cardiologia pela UFRGS. Médico da Unidade de Hemodinâmica, Serviço de Cardiologia, HCPA.

** Mestre em Cardiologia pela UFRGS. Médica Contratada do HCPA.

*** Biólogo da Unidade de Hemodinâmica, Serviço de Cardiologia, HCPA.

**** Professor Adjunto, Departamento de Medicina Interna, HFRGS.

***** Professor Titular, Departamento de Medicina Interna, UFRGS. Chefe do Serviço de Cardiologia, HCPA.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 12 pacientes, 9 do sexo masculino e 3 do feminino, com idade média de 55 anos, todos portadores de cardiopatia isquêmica sintomática.

Todos os pacientes foram submetidos a cateterismo cardíaco direito e esquerdo, através de dissecação da veia basílica e da artéria braquial direitas, sob ação de anestésico local e sem o uso de medicação pré-anestésica.

A rotina para a realização do cateterismo cardíaco constou dos seguintes passos: 1) em situação basal, foram registradas as pressões de átrio e ventrículo direito, artéria pulmonar, aorta e ventrículo esquerdo, com sua primeira derivação de pressão em relação ao tempo (dP/dt), o débito cardíaco por termodiluição⁴⁸ e a frequência cardíaca; 2) em seqüência, foi realizada ventriculografia esquerda em oblíqua anterior direita e, imediatamente após, foram novamente registradas as pressões de artéria pulmonar e ventrículo esquerdo; 3) realizada, então, a cinecoronariografia, seletiva pela técnica de Sones⁴⁹.

Os 12 pacientes que fazem parte do presente relato desenvolveram, durante a realização do cateterismo, dor anginosa severa que surgiu durante a realização da ventriculografia (2 pacientes) ou da cinecoronariografia (10 pacientes) ou após a ventriculografia, durante a administração intravenosa de dipiridamol, que estava sendo testado em outro projeto de pesquisa⁵⁰ (2 pacientes).

Foram registradas as pressões intracardíacas e intravasculares em presença da dor e administrado 0,5 mg de nitroglicerina por via sublingual; 5 minutos após, como a dor persistisse, foram novamente feitos os registros das pressões e administrado o verapamil, por via intravenosa, na dose de 0,15 mg/kg de peso; 5 minutos após, estando os pacientes sem dor, foram repetidos mais uma vez os registros pressóricos.

As variáveis obtidas em situação basal foram comparadas através do teste "t" de Student-Fischer para dados emparelhados^{51,52} com as obtidas em vigência da dor, 5 minutos após nitroglicerina sublingual e 5 minutos após verapamil intravenoso. O nível de significância estabelecido foi de 5%.

RESULTADOS

Todos os pacientes do presente trabalho apresentaram reversão total da dor em até 5 minutos após o uso do verapamil intravenoso.

Quanto aos valores hemodinâmicos testados (tab. I), comparamos aqueles obtidos em situação basal com os demais, tendo-se verificado que: 1) durante a dor, houve aumento significativo da pressão média da artéria pulmonar (PAP) e aumentos não significativos das

TABELA I - Efeitos do verapamil intravenoso no tratamento da angina refratária durante cateterismo (X ± DPM).

	Basal	Com dor anginosa	Nitro com dor	Verapamil sem dor
PAP (mmHg)	22 ± 3	33 ± 7*	32 ± 9	29 ± 3
PSVE (mmHg)	162 ± 12	180 ± 10	186 ± 9	155 ± 9
Pd2VE (mmHg)	23 ± 3	31 ± 2	18 ± 5	25 ± 4
FC (bpm)	90 ± 5	100 ± 10	96 ± 6	94 ± 6
dP/dt máx (mmHg)	2258 ± 260	2410 ± 226	2522 ± 282	2124 ± 241

* p < 0,05 comparados aos valores basais; PAP - pressão média de artéria pulmonar; PSVE - pressão sistólica de ventrículo esquerdo; Pd2VE - pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; FC - frequência cardíaca; dP/dt máx - valor máximo da dP/dt.

pressões sistólica (PSVE) e diastólica final (Pd2VE) do ventrículo esquerdo, da frequência cardíaca (PC) e da dP/dt máxima; 2) após a nitroglicerina, mas ainda com dor, não houve alterações significativas. Todos os valores, exceto a Pd2VE que estava levemente reduzida, encontravam-se aumentados em relação aos basais e muito semelhantes aos observados durante a vigência da dor; 3) após o verapamil e já sem dor, houve redução significativa da PSVE. Os demais valores estavam bem próximos dos valores basais, com exceção da PAP que ainda estava aumentada embora de forma não significativa.

DISCUSSÃO

Desde sua descoberta em 1963¹, o verapamil vem tendo, cada vez mais, um maior número de aplicações clínicas^{7-36,440-47}. Apesar disso, ainda não encontramos relatos do uso da droga em situações de angina refratária.

No presente trabalho, relatamos 12 casos de pacientes que apresentaram crise anginosa severa e refratária ao uso de nitroglicerina sublingual durante cateterismo cardíaco; só se obteve alívio sintomático após o uso de verapamil intravenoso. Tal fato vem de encontro aos conhecimentos de que a droga tem propriedades vasodilatadoras coronárias, sendo eficaz no tratamento da cardiopatia isquêmica aterosclerótica ou secundária a espasmo coronariano.

No que diz respeito aos dados hemodinâmicos, verificamos que, durante a crise anginosa, houve aumento significativo das pressões pulmonares e não significativo das pressões ventriculares, da frequência cardíaca e da dP/dt máxima. Tais alterações não normalizaram após o uso da nitroglicerina sublingual. Após o uso do verapamil, observou-se que os valores se mostraram mais semelhantes àqueles observados em situação basal, com exceção da pressão pulmonar média, que ainda estava um pouco eleva-

da e da pressão sistólica do ventrículo esquerdo, demonstrou redução significativa.

Tais achados hemodinâmicos também estão de acordo com os dados da literatura, que demonstram ser o verapamil uma droga que, por seus efeitos vasodilatadores, reduz as pressões sistêmica e pulmonar, tendendo a melhorar o desempenho cardíaco.

Em resumo, com base nos dados obtidos no presente relato, podemos concluir que o verapamil pode ser uma alternativa eficaz e segura no tratamento da angina severa e refratária que surja durante cateterismo cardíaco ou em outras circunstâncias. Tais ações benéficas são decorrentes de uma redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio e/ou de sua ação coronariodilatadora.

SUMMARY

The present study was conducted to evaluate the effects of intravenous administration of verapamil (0.15 mg/Kg) in 12 patients who presented angina during cardiac catheterization who did not respond after 5 minutes of sublingual nitroglycerin.

After the use of verapamil the symptoms of angina disappeared. The values of pulmonary pressure, left ventricular systolic and end diastolic pressure, heart rate and leak dp/dt had increased during angina and had persisted with almost the same values during nitroglycerin administration. These variables returned to values similar to the basal ones after the use of verapamil.

We conclude that verapamil may be an alternative in the treatment of serious and refractory angina due to its effects by reducing myocardial oxygen uptake or to its coronary vasodilator effects.

REFERÊNCIAS

- Haas, H.; Haertfeld, E. - Isopropyl-a-(N-methyl-N-hemoveratry 1) y-aminopopyl-3,4 dimethylphenye-acatomitril, eine substanz mit coronargefaesserwieternden Eiggennsehaftern. *Arzneim-Forsch.* 12: 549, 1962.
- Nayler, W. G.; Mc Innes, I.; Swan, J. B. et al. - Some effects of iproveratril (isoptin) on the cardiovascular system. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 181: 247, 1968.
- Nayler, W. G.; Krikler, D. - Verapamil e o miocárdio. *Pos-grad. Med. J.* 50: 441, 1974.
- Fleckenstein, A. - Controle do metabolismo do miocárdio com verapamil. *Arzneim-Forsch.* 20: 1317, 1970.
- S. Nayler, W. G.; Szeti, H. - Effect of verapamil on contractility oxygen utilization and calcium heart muscle. *Cardiovasc. Res.* 5: 120, 1972.
- Rudolph, W.; Meister, W.; Kriener, J. - Captação de oxigênio e eliminação de carbono do coração humano sob ação do iporveratril (verapamil). *Arzneim-Forsch.* 21: 458, 1978.
- Scahmroth, L.; Krikler, D. M.; Garret, c. - Immediate effects of intravenous verapamil in cardiac arrhythmias. *Br. Med. J.* 1: 660, 1960.
- Scharoth, L. - Immediate effects of intravenous verapamil On atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 5: 419, 1971.
- Karnell, J.; Koehler, V. - Verapamil as prophylatic agent in the treatment of recidivating supraventricular tachycardias. *Opusc. Med.* 16: 227, 1971.
- Vasconcelos Barros, F. A.; Vieira de Mendonça F^o., J.; Pinto, R. A. - Uso parenteral. do verapamil nas taquicardias paroxísticas supraventriculares. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 343, 1979.
- Rocha, P. J.; Albanesi, P. M.; Albuquerque, D. C. et al. - Efeitos do verapamil na extra-sístole supraventricular. *Avaliação pela eletrocardiografia dinâmica (sistema Holier).* *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 347, 1979.
- Ryden, L.; Saetre, H. - The hemodynamic effects of verapamil. *Eur. Clin. J. Pharmacol.* 3: 153, 1971.
- Alterhoeeg, J. H.; Ecklund, L. G. - Verapamil effect pharmodinamiken her fersea och under arbete. In: *Symposium on Arrhythmias. Isoptin.* Gottönberg, 1973, p. 91.
- Belardinelli, L.; Lucchesi, F. A.; Wagner, E. M. et al. - Redução da isquemia aguda do miocárdio pelo verapamil: avaliação através do mapeamento cardíaco. *Arq. Bras. Cardiol.* 29: 599, 1975.
- Rodrigues, L. E. - Reduction of the size of acute experimental myocardial infarction by verapamil. *Basic. Res. Cardiol.* 70: 198, 1975.
- Wende, W.; Bleifeld, W.; Meyer, J.; Stuhlen, H. - Reduction of the size of acute experimental myocardial infarction of verapamil. *Basic. Res. Cardiol.* 70: 1975.
- Gushi, N.; Mateos, D.; Magaldi, J. B. - Uso clinico do verapamil nas crises hipertensivas. *Arq. Bras. Cardiol.* 29: 67, 1976.
- Simonsen, S. - Effect of verapamil on coronary hemodynamics in patients with coronary heart disease. *Eur. J. Cardiol.* 8: 9, 1978.
- Stuart, P. C.; Amino, J. G.; Duarte, E. P. et al. - 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.; Barreto, A. C. P.; Savioli, R. M. et al. - 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, F. A.; Albuquerque, D. C.; Rocha, P. J. et al. - A ação do verapamil na resposta, tensional induzida pela cicloergometria em pacientes hipertensos. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 203, 1979.
- Carrasco, R. M.; Luna, R. L.; Rocha, M. C. M. - Uso do verapamil na, hipertensão arterial. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 207, 1979.
- et, al. - O verapamil no tratamento da hipertensão grave e acelerada - potencialização do drogas hipotensoras e sensibilização dos pressoreceptores pela infusão seriada do verapamil. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 129, 1979.
- Ferlinz, J.; Turbow, M. - Antianginal and myocardial metabolic properties of verapamil in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 46: 1019, 1990.
- Chew, C.; Brow, G.; Wong, M.; Shah, P.; Singh, B.; Boison, E.; Dodge, H. - The effects of verapamil on coronary hemodynamics and vasomobility in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 45: 389, 1980.
- Johnson, S. M.; Mauritsen, D. R.; Willerson, J. T.; Hillis, L. D. - Comparison of verapamil and nifedipine in the treatment of variant angina pectoris. Preliminary observations. *Am. J. Cardiol.* 47: 1295, 1981.
- Freedman, B.; Dunn, R.; Richmond, D.; Kelly, D. - Coronary artery spasm during exercise: treatment with verapamil. *Circulation*, 64: 68, 1981.
- Sbramanian, B.; Bowle, S. M.; Cahirir, A.; Davies, A.; Raftery, E. - Long term antianginal action of verapamil assessed with quantitated serial treadmill stress testing. *Am. J. Cardiol.* 48: 529, 1981.
- Hecht, H. S.; Chew, C.; Burman, M.; Hopkins, J.; Schugg, S.; Singh, B. - Verapamil in chronic stable angina. Amelioration of pacing-induced abnormalities of left ventricular ejection fraction regional wall motion, lactate metabolism and hemodynamic. *Am. J. Cardiol.* 48: 536, 1981.
- Bonow, R.; Leon, B.; Rosing, S.; Kent, K.; Lipson, L.; Bacharach, S.; Lipson, L.; Bachrach, S. T.; Green, M.; Epstein, S. - Effects of verapamil and propranolol on left ventricular systolic function and diastolic filling in patient with coronary artery disease. *Radionuclide angiographic Studies at rest and during exercise.* *Circulation*, 65: 1337, 1981.
- Tan, A.; Sakik, N.; Kelly, D.; Harris, P.; Freedman, S.; Bautovich, O. - Verapamil in stable effort angina. Effects

- on left ventricular function evaluated with exercise radionuclide ventriculography. *Am. J. Cardiol.* 49: 125, 1982.
32. Brodsky, S.; Cutler, S.; Weiner, S.; McCabe, C., Ryan, T.; Klein, M. - Treatment of stable angina of effort with verapamil a double-blind placebo controlled randomized crossover study. *Circulation*, 66: 569, 1982.
 33. Subramanian, B.; Bowles, M.; Khurmi, N.; Davies, A.; Raftery, E. - Randomized double-blind comparison of verapamil and nifedipine in chronic stable angina. *Am. J. Cardiol.* 50: 711, 1982.
 34. Manfroí, W.; Ludwig, R.; Hemb, R.; Freitas, F. M. Azevedo, D. F.; Faraco, E. Z. - Efeito agudo do verapamil na cardiopatia hipertensiva. *Arq. Bras. Cardiol.* 39: 417, 1982.
 35. Klein, H. O.; Ninio, R.; Oren, V.; Lang, R.; Sarali, P.; Disegni, E.; David, D.; Guerrero, J.; Kaplinski, E. - The acute hemodynamic effects of intravenous verapamil in coronary artery disease. *Circulation*, 67: 101, 1983.
 36. Manfroí, W.; McNally, L.; Vieira, S. R.; Goldim, J. R.; Freitas, F. M.; Faraco, E. Z. - Efeito comparativo dos efeitos, hemodinâmicos agudos entre o verapamil, a nifedipina e a amiodarona em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica. *Arq. Bras. Cardiol.* 43 (supl. I): 92, 1984.
 37. Seabra-Gomes, R.; Rickards, A.; Sutton, R. - Hemodynamic effects of verapamil and proctocol in man. *Eur. J. Cardiol.* 4:79, 1976.
 38. Tzivoni, D.; Merin, G.; Eimerl, D.; Raz, S.; Gotsman, M. S. - The marked myocardial depressant effect of verapamil. *Isr. J. Med. Sci.* 14: 933, 1978.
 39. Lewis, B. S.; Mitha, A. S.; Gotsman, N. s. - immediate hemodynamic effects of verapamil and proctocol in man. *Cardiology*, 60: 366, 1982.
 40. Rodrigues, L. E.; Pinto, G.; Pinto, R.; Machado, A. - Efeito do verapamil sobre a estabilidade da membrana dos lisossomas do coração. *Arq. Bras. Cardiol.* 28 (supl. 2): 360, 1975.
 41. Rodrigues, L.; Pinto, G.; Machado, A. - A4;&o estabilizadora in vivo do verapamil sobre a membrana de lisossomas do coração. *Rev. Bras. Pesq. Med. Biol.* 10: 407, 1977.
 42. Carlens, P. - Effects of intravenous verapamil on exercise tolerance and left ventricular function in patients with severe exercicional angina pectoris. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 3: 1, 1981.
 43. Vicenzi, M.; Morino, T.; Allegri, P.; Barbieri, E.; Cappelletti, F.; Dello, V.; Ornetto, R.; Malolino, P. - Changes in cardiovascular function induced by verapamil in patients with hypertensive and ischemic heart disease. *Clin. Cardiol.* 4: 15, 1981.
 44. Ferlinz, J.; Citron, P. D. - Hemodynamic and myocardial performance characteristics after verapamil use in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 51: 1339, 1983.
 45. Manfroí, W. C.; Ludwig, R. T. P.; Vieira, S. R. R.; Goldim, J. R.; Das, S. K.; Freitas, F. M.; Faraco, E. Z. - Efeito do uso crônico do verapamil, por via oral, em pacientes portadores de miocardiopatia primária da forma dilatada: novo enfoque terapêutico? *Arq. Bras. Cardiol.* 45: 293, 1985.
 46. - Efeito hemodinâmico agudo do verapamil, usado por via endovenosa, em pacientes portadores de miocardiopatia primária da forma dilatada. *Arq. Bras. Cardiol.* 45: 371, 1985.
 47. Rosing, D. R.; Idanfaan-Heikkila, V.; Marron, B. S.; Bonow, R.; Epstein, S. E. - Use of calcium channel blocking drugs in hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 55: 105B, 1985.
 48. Forrester, J.; Ganz, W.; Diamond, G.; McHugh, T.; Chonette, D.; Swan, H. - Thermodilution cardiac output determination with a single flow directed catheter. *Am. Heart J.* 83: 306, 1972.
 49. Sones, M.; Shirey, E. - Cinecoronary arteriography. *Mod. Conc. Cardiovasc. Dis.* 31: 735, 1962.
 50. Vieira, S. R. R.; Manfroí, W. C. - Efeitos agudos do dipiridamol sobre o desempenho funcional e sobre as alterações da sinergia de contração do ventrículo esquerdo em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica. *Arq. Bras. Cardiol.* 45: 167, 1985.
 51. Clarke, E. S.; Disney, R. L. - Probabilidade e Processos Estatísticos. Rio de Janeiro, LAC, 1979.
 52. Berquó, E. S.; Souza, J. M. P.; Gotlieb, S. L. D. - Bioestatística. São Paulo, EPV, 1981.