

TRATAMENTO DA CRISE HIPERTENSIVA EM PACIENTES AMBULATORIAIS COM ISRADIPINA SUBLINGUAL

MANOEL A. SARAGOÇA, JORGE E. PORTELA, FRIDA PLAVNIK, RITA P. VENTURA,
LEDA D. LOTAIF, OSWALDO L. RAMOS
São Paulo, SP

Objetivo - Avaliar a eficácia clínica e a tolerabilidade da isradipina, um novo antagonista do cálcio diidropiridínico, no tratamento da crise hipertensiva.

Casística e Métodos - Foram estudados vinte e sete pacientes (14 brancos, 13 não brancos) com idades variando entre 18 e 59 (média $37,2 \pm 2,5$) anos; 15 homens, 13 mulheres cujas pressões arteriais diastólicas eram superiores a 130 mmHg e que não apresentavam sinais recentes de lesões agudas em órgãos-alvo. Estes pacientes foram divididos em três grupos aos quais se administraram diferentes doses de isradipina na forma de comprimidos por via sublingual, conforme segue: grupo I - (n = 10) 1,25 mg; grupo II - (n = 10), 2,5 mg; grupo III (n = 7) 5,0 mg. A pressão arterial (PA) e a frequência cardíaca (FC) dos pacientes foram medidas antes da administração da droga e depois a cada 30 minutos até o máximo de 120 minutos.

Resultados - A pressão arterial média (PAM) reduziu-se significativamente em todos os pacientes de $153,43 \pm 4,3$ mmHg para $124,0 \pm 2,3$ mmHg após 60 min de administração da droga e, para $118 \pm 2,1$ mmHg, após 120 min do seu uso ($p < 0,001$). A FC não apresentou variações clinicamente significativas. Não se observaram também efeitos colaterais limitantes do uso da droga nas doses empregadas. A comparação entre as curvas de variação da PAM dos três grupos não apresentou diferenças significantes, tendo-se observado, entretanto, uma tendência a maior velocidade de descenso da PA nos pacientes do grupo III.

OUTPATIENTS HYPERTENSIVE CRISIS THERAPY WITH ISADIPINE BY SUBLINGUAL ROUTE

Purpose - Evaluate the efficacy and tolerability of isradipine, a new dihydropyridine calcium antagonist in the therapy of outpatients hypertensive crisis.

Patients and Methods - Twenty seven patients with mean age of 37.2 ± 2.5 years (ages ranging from 18 to 59 years old) of different races (14 white, 13 not white); 15 men and 12 women, with diastolic blood pressure over 130 mmHg and without signs of recent target organ damage were studied. The patients were divided in three groups according to the used dosage of Isradipine tablets by sublingual route. Group I (n = 10): 1.25 mg; Group II (n = 10): 2.5 mg and Group III (n = 7): 5.0 mg. Arterial blood pressure levels and heart rate were determined before the drug administration and every 30 minutes until 120 minutes after dosing.

Results - Mean arterial blood pressure (MABP) decrease significantly in all patients from 153.43 ± 4.3 to 124.0 ± 2.3 mmHg after 60 minutes and to 118.0 ± 2.1 mmHg after 120 minutes ($p < 0.001$). Heart rate did not show significant changes with the drug. Clinical significant side effects were not observed. The comparative analysis of MABP curves did not show significant differences among the groups I, II and III. However, a tendency of a greater decrease in MABP was observed in the patients of group III.

Conclusion - Isradipine tablets in the dosages of 1.25, 2.5 and 5.0 mg by sublingual route is effective and well tolerated in the treatment of ambulatorial patients with hypertensive crisis.

Key words - isradipine, hypertension, hypertension, hypertensive crisis.

Conclusão - Os resultados evidenciam que a isradipina administrada na forma de comprimidos por via sublingual, nas doses de 1,25, 2,5 e 5,0 mg reduz eficazmente a PA de pacientes com crise hipertensiva sem a ocorrência de efeitos colaterais importantes. O início de ação da droga foi rápido (30 min) após a administração e o descenso máximo da PA foi observado após 2 h. Não se observaram também reduções dose-dependentes da PA.

Palavras - chave - isradipina, hipertensão arterial, crise hipertensiva.

Arq Bras Cardiol 58/3: 233-236 Março 1992

A crise hipertensiva é uma complicação relativamente comum em nosso meio e suas consequências são geralmente severas¹. Vasodilatadores potentes de ação parenteral costumam ser empregados em seu tratamento², mas as reduções abruptas da PA provocadas por estas drogas podem eventualmente ter efeitos deletérios^{3,4}. Por esta razão, têm sido proposto o uso de medicações de administração sublingual que possam promover reduções mais suaves da PA para o tratamento deste tipo de emergência^{5,6}. Os antagonistas dos canais de cálcio do grupo dos diidropiridínicos têm se mostrado efetivos nesse contexto⁶, mas certas características farmacológicas e a estimulação simpática reflexa decorrente da administração destas drogas podem limitar sua tolerabilidade ou mesmo a segurança de sua utilização^{7, 8}. A isradipina é um novo bloqueador dos canais de cálcio, com eficácia comprovada no tratamento da Hipertensão arterial⁹ e com características farmacológicas distintas das de outras drogas de seu grupo¹⁰. Por estas razões nós estudamos os efeitos desta droga usada por via sublingual sobre a PA e sobre a FC de pacientes em crise hipertensiva.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados 27 pacientes (15 homens, 12 mulheres, 14 brancos, 13 não brancos) com idades variando entre 18 e 59 (média de 37,2 ± 2,5) anos que apresentavam crise hipertensiva e sem evidências de lesões recentes a órgãos-alvo. Os pacientes, na ocasião do estudo, eram virgens de tratamento ou tinham descontinuado espontaneamente suas medicações há pelo menos uma semana. Os pacientes eram atendidos em ambulatório e colocados em repouso por 30 minutos, e, aqueles que

reduzissem sua pressão arterial diastólica abaixo de 120 mmHg, eram excluídos do estudo. Durante este período, a PA e a FC eram monitorizadas a cada 5 minutos. Desta forma foram selecionados 27 pacientes, aleatoriamente alocados em 3 grupos de tratamento, com doses de isradipina de 1,25 mg (grupo I, n= 10), 2,5 mg (grupo II, n = 10) ou 5,0 mg (grupo III, n= 7). O comprimido comum da preparação VO era colocado debaixo da língua e então deixado dissolver-se, após o que, a PA e a FC eram tomados por um médico a cada 15 minutos e eventuais sintomas e sinais de reações adversas anotados por um período de 2 horas. A significância das variações da PA e da FC foram avaliadas pela análise de variância, assim como as diferenças nos valores observados entre os 3 grupos a cada tempo. Os resultados serão apresentados como média ± erro padrão da média.

RESULTADOS

No grupo I, a pressão arterial sistólica reduziu-se de 204,4 ± 7,9 para 155,4 ± 3,7 mmHg e a diastólica de 136,1 ± 4,2 para 105,2 ± 2,5 mmHg (p < 0.001 para ambos) com 2 h de observação. A frequência cardíaca não variou significativamente neste período (de 76,4 ± 4,4 para 74,4 ± 2,4 bpm, ns). Neste período, os valores de pressão arterial aos 60 min foram 156,3 ± 4,1 / 108,1 ± 3,7 mmHg. No grupo II, a pressão arterial sistólica reduziu-se de 213,8 ± 11,7 para 164,9 ± 8,6 mmHg e a diastólica de 131,9 ± 7,5 para 96,6 ± 2,9 mmHg (p < 0.001 para ambos) com 2 horas de observação. A FC não variou significativamente neste período (de 87,3 ± 4,4 para 80,7 ± 2,4 bpm, ns). Neste grupo os valores de PA aos 60 min de estudo foram 175,0 ± 6,7 / 106,1 ±

2,6 mmHg. No grupo III, a pressão arterial sistólica reduziu-se de $195,9 \pm 10,2$ para $159,5 \pm 8,1$ mmHg e a diastólica de $127,3 \pm 6,5$ para $95,4 \pm 3,3$ mmHg ($p < 0,001$ para ambos) com 2 h de observação e a FC não variou significativamente neste período (de $83,3 \pm 4,4$ para $89,7 \pm 2,4$ bpm, ns). Neste grupo os valores de PA aos 60 min de estudo foram $161,7 \pm 8,7/99,7 \pm 4,1$ mmHg. Tonturas ocorreram em dois pacientes do grupo II e um paciente do grupo I; náusea ocorreu em um paciente do grupo I e um paciente do grupo III. Não foram registrados outros efeitos colaterais e os pacientes também não relataram outras queixas.

As pressões sistólicas e diastólicas no período controle foram semelhantes entre o 3 grupos, assim como o foram aos 60 e aos 120 min de observação. Assim, também, as frequências cardíacas não apresentaram diferenças significantes entre os três grupos, durante todo o período de estudo.

DISCUSSÃO

Nossos resultados mostram que a administração sublingual de isradipina em situação de crise hipertensiva acarreta o controle gradual e eficaz dos níveis pressóricos dos pacientes, com a redução máxima dos níveis pressóricos sendo observada duas horas após a administração. Entretanto, não foram observadas diferenças entre a máxima redução da PA promovida pelas três diferentes doses empregadas, embora, aparentemente, as doses mais elevadas se associam com reduções mais rápidas da PA (fig. 1). Embora as reduções da PA observadas nos três grupos tenham sido de grande magnitude, não se observaram alterações significantes nas frequências cardíacas de cada um deles (fig. 2).

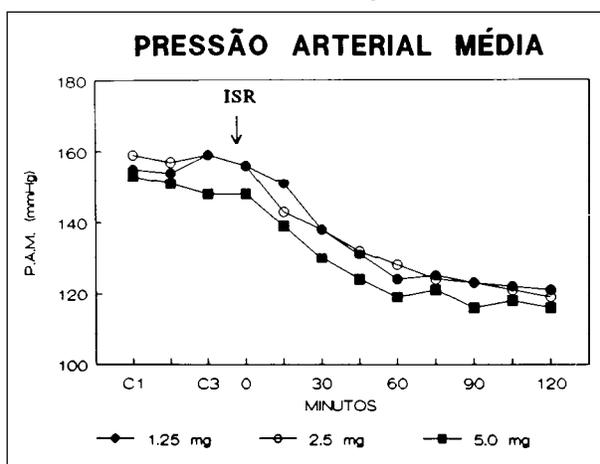


Fig. 1 - Evolução das pressões arteriais médias, antes e após a administração de isradipina sublingual aos pacientes do grupo I (1,25 mg), II (2,5 mg) e III (5,0 mg)

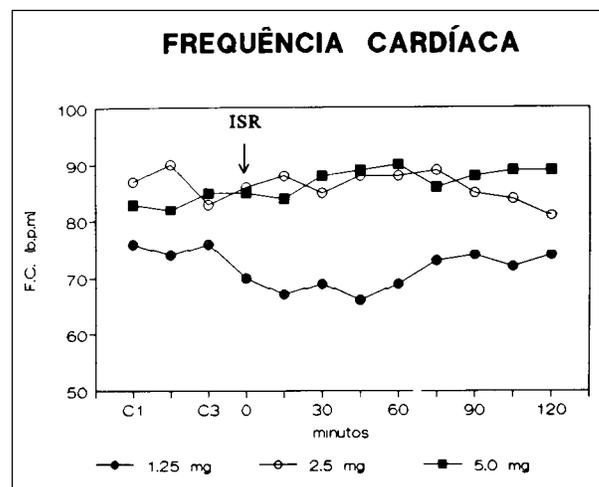


Fig. 2 - Evolução das frequências cardíacas, antes e após a administração de isradipina sublingual aos pacientes do grupo I (1,25 mg), II (2,5 mg) e III (5,0 mg).

Embora o tratamento de crises hipertensivas com o uso sublingual de bloqueadores de cálcio tenha apresentado bons resultados, seu emprego não é isento de limitações clínicas, tais como a taquicardia reflexa provocada pela redução abrupta da pressão arterial^{8,11,12}. Um outro importante fator limitante é o efeito cardio-depressor dos diferentes bloqueadores, que efetivamente limitam seu emprego indiscriminado nesta emergência. Neste ponto, a isradipina apresenta vantagens quando comparada a bloqueadores de cálcio de outros grupos, como o Diltiazem, e mesmo quando comparada a drogas de seu próprio grupo farmacológico, como a Nifedipina. Estas substâncias tem a sua atividade vasodilatadora limitada por reduções da ordem de entre 25 e 40% na força contrátil do miocárdio, que ocorrem quando se produz uma redução de 50% na PAM, enquanto a isradipina não se associa com qualquer variação da contratilidade para o mesmo grau de vasodilatação^{10,13}. Além disto, em nosso estudo não observamos elevações reflexas da FC, ao contrário do que é comumente observado quando se emprega a nifedipina ou a nitrendipina para o controle de níveis elevados de PA¹¹. Isto provavelmente deve-se ao fato de que a isradipina inibe o nó sino-atrial sem interferir com a condução do estímulo elétrico do coração pelo nódulo A-V¹⁴, desta forma inibindo a expressão do reflexo baro-receptor.

Em nosso estudo não foram observadas reduções da PA dose-dependentes, como é usualmente relatado quando a isradipina é administrada por via oral¹⁵. Isto deve ser explicado pelo fato de que a administração sublingual promove uma rápida absorção da droga e um subsequente by-pass do metabolismo hepático de primeira passagem, o qual é responsável por uma baixa bio-disponibilidade, da ordem de 20% quando a via oral é empregada¹⁶.

Em resumo, a administração sublingual de isradipina a pacientes com crise hipertensiva resulta em uma redução da PA eficaz e segura, sem que ocorra taquicardia reflexa. Além disto, os bons níveis de eficácia e tolerabilidade, independentemente da raça ou faixa etária dos pacientes¹⁵ pode tornar este emprego da isradipina algo vantajoso quando comparado a outras drogas ou mesmo a outros antagonistas de cálcio¹⁷.

REFERÊNCIAS

1. Gudbrandson T. – Malignant hypertension: a clinical follow-up study with special reference to renal and cardiovascular function and immunogenic factors. *Acta Med Scand Suppl*, 1981; 650: 1-62.
2. Kock-Weser J. – Hypertensive Emergencies. *N Engl J Med*. 1974; 290: 211-4.
3. Graham DI – Ischaemic brain damage of cerebral perfusion type after treatment of severe hypertensive. *Br Med J.*, 1975; IV: 739-42.
4. Ledingham JGG, Rajagopalan B – Cerebral complications in the treatment of accelerated hypertension. *Q J Med*. 1979; 48: 25-41.
5. Calhoun DA, Oparil S; – Treatment of hypertensive crisis. *N Engl J med*. 1990; 323: 1177-83.
6. Angeli B, Chiezza M, Caregaro L et al – Comparison of sublingual Captopril and Nifedipine in immediate treatment of hypertensive emergencies. *Arch Intern-Med*, 1991; 151: 678-82.
7. Berte O, Cohen D, Radu EW, Muller J, Lang C, Dubach VC – Nifedipine in hypertensive emergencies. *BMJ*, 1983; 286: 19-21.
8. Norris MC, Rose JC, Dewan DM – Nifedipine and verapamil counteracts hypertension in gravid ewes. *Anesthesiology*, 1986; 65: 254-8.
9. Saragoça MA, Portela JE, Abreu P, Plavnick FL, Vanneta A, Ajzen H, Ramos OL – Regression of Left Ventricular Hypertrophy in the short-term treatment of hypertension with Isradipine. *Am J Hypertens*, 1991; 4: 1 88S -1 90S.
10. Vidt DG – Isradipine in the treatment of hypertension: a clinical profile. *Cleve Clin J Med*. 1990; 57: 677-84.
11. Messerli EH, Oren S, Grossman E – Effects of calcium-channel blockers on systemic hemodynamics of hypertension. *Am J Cardiol*, 1988; 84 (3B): 8-12.
12. Taira N – Differences in cardiovascular profile among calcium channel blockers. *Am J Cardiol*, 1987; 59: 24B-29B.
13. Hof RP – Comparison of the depressant and vasodilator effect of PN 200-110 (Isradipine), Nifedipine and Diltiazem in anesthetized rabbits. *Am J Cardiol*, 1987; 59: 37B-42B.
14. Hof RP, Hof A, Scholnisk G, Menninger K – Effects of a new calcium antagonist PN 200-110 on the myocardium and the regional peripheral circulation in anesthetized cats and dogs. *J Cardiovasc. Pharmacol*, 1984; 6: 407-16.
15. Kirkendall WN – Comparative assessment of first-line agents for treatment hypertension. *Am J Med*. 1988; 84(3B): 32-41.
16. Schiran HF, Jeffe JM, Gonasun LM – Clinical pharmacokinetics of isradipine. *Am J Med*. 1988; 84: 89-90.
17. Ferrara LA, Fasano ML, Soro S – Age related antihypertensive effect of nitrendipine, a new calcium entry blocking agent. *Eur J Clin Pharmacol*, 1985; 28: 473-4.