

CRISES HIPERTENSIVAS — EXPERIÊNCIA TERAPÊUTICA COM UM ANTAGONISTA DO CÁLCIO

J. BRAZ NOGUEIRA, VÍTOR RAMALHINHO e A. CRUZ GONÇALVES

Núcleo de Estudos de Hipertensão Arterial. Medicina 1. Hospital de Santa Maria. Lisboa. Portugal

RESUMO

Em 10 doentes internados no S.O. do Banco ou no Serviço de Medicina 1 do H.S.M. por crises hipertensivas, com idades compreendidas entre os 10 e os 62 anos (média 48), sendo 7 do sexo masculino e 3 do feminino, fez-se a administração de nifedipina em 16 ocasiões. Em 8 por via oral (10 mg) e em 8 por via sub-lingual (10 mg em 4 e 20 mg em 4). Foram registados, sempre que possível, os valores da pressão arterial e frequência cardíaca imediatamente antes da administração da nifedipina e aos 10-15 mn, 20-30 mn, 35-40 mn, 50-60 mn, 75-105 mn e 120-150 mn. A média da pressão arterial sistólica (P.S.), diastólica (P.D.) e média (P.M.) antes da administração da nifedipina era respectivamente de 211,88 ± 32,45 mm Hg, 133,25 ± 16,90 mm Hg e 159,46 ± 20,76 mm Hg. 10-15 mn depois da administração já havia resposta terapêutica. Os valores tensionais mais baixos foram observados aos 50-60 mn: 154,00 ± 27,26 mm Hg (P.S.), 97,25 ± 19,37 mm Hg (P.D.) e 116,17 ± 20,48 mm Hg (P.M.). A média das reduções máximas das pressões sistólica, diastólica e média foi respectivamente de 62,25 mm Hg (-29,4%), 41,43 mm Hg (-31,1%) e 47,92 mm Hg (-30,1%) sendo o tempo médio para esta redução máxima de 60,0 mn (P.S.), 52,8 (P.D.) e 60,0 mn (P.M.).

SUMMARY

Hypertensive crisis — A therapeutic trial of a Calcium antagonistic agent

Nifedipine was administered on 16 occasions, for hypertensive crisis in the Emergency Room or in the Central Ward of the 1st Department of Medicine of the Hospital de Santa Maria, Lisbon to 10 patients whose ages ranged between 10 and 62 years (average 48 years), 7 male and 3 female. 8 of the patients received the medication by the oral route (10 mg) and 8 by the sublingual route (10 mg in 4 cases and 20 mg in 4 cases). The blood pressure levels and heart rate were recorded, whenever possible, before the medication with nifedipine and after 10-15, 20-30, 35-45, 50-60, 75-105 and 120-150 minutes. The average systolic (SP), diastolic (DP) and mean blood pressure (MP) were, respectively, before treatment with nifedipine: 211.88 ± 32.45 mm Hg, 133.25 ± 16.90 mm Hg and 159.46 ± 20.76 mm Hg, and a therapeutic response was already present 10-15 minutes after medication. The lowest blood pressure levels were observed at 50-60 minutes: 154.00 ± 27.26 mm Hg (SP), 97.25 ± 19.37 mm Hg (DP) and 116.17 ± 20.48 mm Hg (MP). No significant variations in heart rate occurred. The average of the maximum reduction in systolic, diastolic and mean arterial pressures were, respectively: 62.25 mm Hg (-29.4%), 41.43 mm Hg (-31.1%) and 47.92 mm Hg (-30.1%), and the average times required to obtain this maximum reduction were: 60.0 min (SP), 52.8 min (DP) and 60.0 min (MP).

INTRODUÇÃO

O tratamento das crises hipertensivas impõe a utilização dos medicamentos anti-hipertensores de mais rápido início de acção e mais potentes. Habitualmente recorre-se ao emprego de fármacos por via parentérica precisamente para se conseguirem estes objectivos.

A nifedipina, fármaco classificado como antagonista do cálcio (canais lentos) e empregue essencialmente como anti-anginoso principalmente nas situações de espasmo coronário, tem ultimamente sido estudado como anti-hipertensor. Opondo-se à entrada do cálcio extracelular através da membrana celular e ao influxo de íons cálcio pós-excitação do retículo sarcoplásmico para o plasma celular onde está localizada a ATPase das miofibrilhas, interfere com a contração das fibras miocárdicas e musculares lisas vasculares e promove vasodilatação coronária e sistémica.

É precisamente por levar a esta vasodilatação arterial periférica que ultimamente tem sido utilizado como fármaco anti-hipertensor já que, como está bem documentado, na hipertensão estabelecida existe aumento marcado das resistências periféricas.

Quando a pressão arterial não está elevada a vasodilatação induzida pela nifedipina é habitualmente compensada por um aumento do débito cardíaco acabando por não haver variações tensionais acentuadas.

Os vários estudos que abordaram a utilização da nifedipina por via oral ou sub-lingual na terapêutica anti-hipertensiva puseram em evidência não só o rápido início de acção e acção máxima relativamente precoce como a sua eficácia e potência.^{1,9}

No presente trabalho vamos apresentar a nossa experiência com a utilização deste fármaco no tratamento das crises hipertensivas.

DOENTES E MÉTODOS

Em dez doentes internados pelo Serviço de Urgência do Hospital de Santa Maria, na Sala de Observações ou no Serviço de Medicina I por crise hipertensiva, procedeu-se à administração de nifedipina em dezasseis ocasiões. Destas, em oito foi utilizada a via sub-lingual (10 mg em 4 e 20 mg em 4) e em oito a via oral (10 mg), tendo sido utilizada a

primeira sempre que o estado de consciência ou a colaboração do doente impedia a segunda.

Dos doentes estudados dois apresentavam-se com encefalopatia hipertensiva, um estava em falência ventricular esquerda aguda, com edema pulmonar (atribuível somente à cardiopatia hipertensiva), e noutro havia hipertensão arterial em fase acelerada.

As idades dos doentes estavam compreendidas entre os 10 e os 62 anos (média de 48). Sete doentes eram do sexo masculino e três do sexo feminino.

Foram registados, sempre que possível atendendo aos condicionamentos do serviço de urgência, os valores da pressão arterial, utilizando um esfigmomanómetro de coluna de mercúrio, e a frequência cardíaca, imediatamente antes da administração da nifedipina e após 10-15 mn, 20-30 mn, 35-45 mn, 50-60 mn, 75-105 mn e 120-150 mn.

Do ponto de vista estatístico analisaram-se as diferenças entre as médias da amostra constituída pelas determinações iniciais da pressão arterial e a das sucessivas amostras constituídas pelas determinações da pressão arterial feitas nos períodos atrás referidos. Esta análise foi feita em relação às determinações da pressão arterial sistólica, diastólica e média (diastólica, mais 1/3 da diferencial). Igualmente se fez a análise das médias das diferenças de amostras emparelhadas.

Procedeu-se do mesmo modo para a frequência cardíaca.

Por último determinaram-se as reduções máximas da pressão arterial e o tempo para a sua obtenção.

Utilizou-se o teste do t de Student para a determinação do significado estatístico.

RESULTADOS

Da análise de diferença entre as médias das determinações da pressão arterial nos sucessivos períodos atrás referidos com a média da pressão arterial antes da administração da nifedipina verificou-se como se pode observar nos Quadros 1, 2 e 3 que 10-15 minutos depois da administração já havia resposta terapêutica estatisticamente significativa. A pressão arterial sistólica que no início era em média de $211,88 \pm 32,45$ mm Hg reduziu-se no grupo de doentes (11) em que a segunda determinação então se efectuou para $185,55 \pm 31,34$ mm Hg ($p < 0,05$). A pressão arterial diastólica reduziu-se de $133,25 \pm 16,90$ mm Hg para $113,64 \pm 17,41$ ($p < 0,01$) e a pressão arterial média de $159,46 \pm 20,76$ para $137,91 \pm 21,05$ ($p < 0,02$).

QUADRO 1 Pressão Arterial Sistólica

Tempo (Min.)	No.	Média mm Hg	Desvio padrão	t	p
0	16	211,88	32,45	—	—
10- 15	11	185,55	31,34	2,1141	<0,05
20- 30	10	173,10	34,33	2,8614	<0,01
35- 45	13	160,85	31,89	4,2518	<0,001
50- 60	12	154,00	27,26	5,1211	<0,001
75-105	8	157,50	19,82	5,0727	<0,001
120-150	9	157,78	22,38	4,9087	<0,001

QUADRO 2 Pressão Arterial Diastólica

Tempo (Min.)	No.	Média mm Hg	Desvio padrão	t	p
0	16	133,25	16,90	—	—
10- 15	11	113,64	17,41	2,9101	<0,01
20- 30	10	107,30	19,95	3,4177	<0,005
35- 45	13	98,00	18,77	5,2575	<0,001
50- 60	12	97,25	19,37	5,1367	<0,001
75-105	8	98,13	21,37	4,0570	<0,001
120-150	9	105,00	15,81	4,1823	<0,001

QUADRO 3 Pressão Arterial Média

Tempo (Min.)	No.	Média mm Hg	Desvio padrão	t	p
0	16	159,46	20,76	—	—
10- 15	11	137,91	21,05	2,6284	<0,02
20- 30	10	129,40	23,65	3,3021	<0,005
35- 45	13	118,95	21,91	5,0691	<0,001
50- 60	12	116,17	20,48	5,5027	<0,001
75-105	8	117,92	20,07	4,7251	<0,001
120-150	9	122,22	16,31	4,9546	<0,001

Os valores tensionais mais baixos foram observados aos 50-60 minutos, em que houve uma redução da pressão sistólica para $154,00 \pm 27,26$ mm Hg ($p < 0,001$), da pressão diastólica para $97,25 \pm 19,37$ mm Hg ($p < 0,001$) e consequentemente da pressão arterial média para $116,17 \pm 20,48$ mm Hg ($p < 0,001$), sendo aos 120-150 minutos respectivamente de $157,78 \pm 22,38$ ($p < 0,001$), $105,00 \pm 15,81$ ($p < 0,001$) e $122,22 \pm 16,31$ ($p < 0,001$).

Mas se forem analisadas as médias das diferenças de amostras emparelhadas, em cada um dos períodos atrás referidos o grau de significância estatística é ainda maior, obtendo-se, para reduções que variaram entre os 10% aos 10-15 m, os 26% aos 50-60 m e os 23% aos 120-150 m um valor de p pelo menos inferior a 0,005 como se mostra no Quadro 4 para a pressão arterial média.

No Quadro 5 estão representadas as médias das reduções máximas da pressão arterial obtidas em cada caso e que foram de $62,25 \pm 26,93$ mm Hg ($-29,4\%$) para a sistólica ($p < 0,001$) de $41,43 \pm 22,58$ mm Hg ($-31,1\%$) para a diastólica ($p < 0,001$) e de $47,92 \pm 22,57$ mm Hg ($-30,1\%$) para a média ($p < 0,001$). O tempo médio calculado para se atingirem estas reduções máximas foi de 52,81 minutos

(com valores extremos de 15-120 mn) para a pressão diastólica, e de 60,00 mn quer para a pressão sistólica (com valores limite de 25-150 mn) quer para a pressão média (cujos valores extremos foram de 25-120 mn).

Não houve diferença estatisticamente significativa no tempo médio para a redução máxima da pressão arterial, entre qualquer das 2 vias por nós utilizadas para administração do medicamento. No entanto aos 10-15 minutos a baixa de pressão sistólica conseguida com nifedipina sub-lingual foi um pouco superior à conseguida com a via oral (respectivamente $23,57 \pm 11,07$ e $18,50 \pm 14,46$ mm Hg), sendo idêntica para a pressão diastólica (respectivamente $12,00 \pm 6,32$ e $12,00 \pm 5,42$) e média (respectivamente $15,85 \pm 6,05$ e $14,17 \pm 5,00$).

Em quatro casos em que se registou regularmente a frequência cardíaca verificou-se que esta sofreu um aumento moderado aos 35-45 m que se manteve aos 50-60 minutos sendo aos 120-150 minutos semelhantes já aos valores iniciais (Quadro 6). Nenhuma destas variações da frequência cardíaca atingiu significado estatístico.

Como efeitos colaterais foram referidos, por 2 doentes (20%), cefaleias, em 4 das 16 administrações e flushing numa.

QUADRO 4 Redução da Pressão Arterial Média (Amostras emparelhadas)

Tempo (Min.)	No.	Redução		t	p
		mm Hg	%		
0	16	—	—	—	—
10- 15	11	$15,24 \pm 5,49$	10,0 %	9,2067	<0,001
20- 30	10	$29,23 \pm 21,46$	18,4 %	4,3071	<0,005
35- 45	13	$39,10 \pm 22,41$	24,7 %	6,2907	<0,001
50- 60	12	$40,89 \pm 17,58$	26,0 %	8,0572	<0,001
75-105	8	$39,38 \pm 20,04$	25,0 %	5,5580	<0,001
120-150	9	$36,48 \pm 21,04$	23,0 %	5,2015	<0,001

QUADRO 5 Reduções Máximas da P.A. e Tempo para sua Obtenção

	Média das Reduções Máximas (mm Hg)	%	Tempo Médio para Redução Máxima (minutos)
Pressão Sistólica	$62,25 \pm 26,93$	($-29,4$)	60,00 (25-150)
Pressão Diastólica	$41,43 \pm 22,58$	($-31,1$)	52,81 (15-120)
Pressão Média	$47,92 \pm 22,57$	($-30,1$)	60,00 (25-120)

QUADRO 6

Tempo	N.º	Média	Desvio Padrão	p
0	4	82,00	13,66	—
10- 15	4	81,50	14,73	N.S.
20- 30	4	82,00	16,81	N.S.
35- 45	4	92,00	24,87	N.S.
50- 60	4	92,00	27,90	N.S.
120-150	4	85,00	28,35	N.S.

COMENTÁRIOS

O tratamento das crises hipertensivas requer fármacos potentes e de começo de acção rápida. Habitualmente recorre-se a medicamentos administrados por via parentérica como o diazóxido, o nitroprussiato de sódio, o labetalol, a hidralazina ou em casos especiais, a regitina (feocromocitoma). Nenhum dos medicamentos utilizáveis por via oral tem um início de acção muito precoce e a acção máxima só se atinge na melhor das hipóteses, cerca de 4-6 horas após a administração.

Uma das primeiras publicações sobre a acção anti-hipertensora da nifedipina foi a de Aoki e col.¹ que posteriormente verificaram que este efeito da nifedipina (sub-lingual) aumentava com a dose.² Assim as reduções tensionais obtidas com 10 mg e 30 mg foram respectivamente de 25 % e 27 % para a pressão sistólica e de 23 % e 28 % para a diastólica. A acção começava a fazer-se sentir cerca de 5 m após a administração atingindo a acção máxima dentro de 1-2 horas. A partir daí os valores tensionais subiam lentamente atingindo os níveis pré-tratamento dentro de 6 a 10 h. A frequência cardíaca aumentava, sendo este aumento máximo aos 30 minutos. Havia igualmente aumento da actividade da renina plasmática (máximo 1-2 horas após a administração).

A associação com propranolol aumentava a acção hipotensora (diminuição de 32 % para a pressão sistólica e de 30 % para a diastólica) e inibia o aumento da frequência cardíaca e da actividade da renina plasmática, diminuindo também a frequência dos efeitos colaterais verificados com a nifedipina.²

Kuwajima e colab.⁷ obtiveram reduções máximas de cerca de 20 % entre os 30 e os 60 minutos após a administração de 10 mg por via oral em crises hipertensivas e hipertensões graves, não tendo havido variações significativas da frequência cardíaca.

Num outro estudo Olivari e col.¹⁰ em 27 hipertensos hospitalizados com pressões diastólicas >110 mm Hg, verificaram que após a administração oral de 10 mg de nifedipina a pressão arterial média baixava de 21 % aos 30 minutos, de 19 % aos 60 e de 16 % aos 120, sendo as alterações hemodinâmicas caracterizadas por uma diminuição acentuada das resistências periféricas (redução de 39 % e 29 % aos 30, 60 e 120 minutos), com subida simultânea do débito cardíaco. O aumento do débito poderia ser causado ou por um aumento reflexo da actividade simpática, o que explicaria o aumento da frequência cardíaca registada aos 30 minutos, ou por uma redução do *afterload*. Efectivamente, aos 120 minutos, estes autores verificaram que a frequência cardíaca revertia aos valores iniciais enquanto o débito cardíaco se mantinha elevado. Não encontraram correlação entre o débito cardíaco e a magnitude das baixas tensionais, tendo sugerido que haveria um efeito hipotensor tanto maior quanto maior fosse a vasoconstricção prévia. Não houve redução, antes pelo contrário houve tendência para melhoria, da função renal não variando a taxa de filtração glomerular. A incidência de efeitos colaterais foi pequena e todos eles ligeiros.

Guazzi e col.⁶ afirmam também que os efeitos circulatórios da nifedipina administrada por via oral são qualitativa e quantitativamente iguais aos da via sub-lingual existindo apenas diferença na rapidez de início de acção e de acção máxima (10-15 minutos mais precoce para a via sub-lingual). Em publicação recente¹¹ referem que o efeito máximo da nifedipina oral se manifesta aos 40 minutos.

No presente trabalho a administração de nifedipina em crises hipertensivas conseguiu reduções máximas de pressão arterial de 62,25 mm Hg (29,4 %), 41,43 mm Hg (31,1 %) e

47,92 mm Hg (30,1 %) respectivamente para a pressão sistólica, diastólica e média. Estas reduções máximas ocorreram em média entre os 50 e 60 minutos. No entanto já entre os 10 e os 15 minutos se registavam diminuições significativas da pressão arterial que se prolongaram pelo menos até aos 120-150 minutos. É de pôr em evidência que as reduções tensionais conseguidas foram proporcionalmente idênticas tanto para a pressão sistólica como para a diastólica.

Nos quatro casos em que se registou regularmente a frequência cardíaca houve um aumento desta aos 35-40 e 50-60 minutos se bem que pouco acentuado. Aos 120-150 minutos, a frequência cardíaca aproximava-se já dos valores iniciais. Nenhuma destas variações teve, no entanto, significado estatístico.

Quanto à incidência de efeitos colaterais foi baixa e nenhum deles grave (cefalias e flushing). Estes resultados estão pois de acordo com os encontrados pelos vários autores já atrás citados.

Se bem que, pelas suas características, a indicação fundamental na nifedipina seja, quanto a nós, o tratamento das urgências hipertensivas, recentemente foram apresentados os resultados da sua utilização prolongada (12 meses) por via oral concomitantemente com a metildopa.¹¹

Assim Guazzi e col. além de confirmarem a eficácia da nifedipina oral dada isoladamente, verificaram uma potenciação da sua acção hipotensora com a associação de metildopa que reduzia além disso, as variações tensionais observadas ao longo do dia com a nifedipina e se opunha ao aumento da frequência cardíaca induzida por esta. Persistiu um eficaz efeito anti-hipertensor ao longo dos 12 meses de follow-up com doses de 10 mg de nifedipina e 250 mg de metildopa de 6 em 6 horas. Não houve evidência de hipervolemia ou retenção sódica ao longo do estudo, sendo igualmente sugerido que a administração prolongada de nifedipina não provocava taquifilaxia.

Apesar da potenciação hipotensora também verificada com a utilização concomitante de nifedipina e de beta bloqueadores,² foram recentemente relatados alguns casos em que esta associação podia ser a responsável pelo agravamento ou mesmo desencadeamento de insuficiência cardíaca.^{12, 13}

A acção antagonista do cálcio da nifedipina faz-se sentir também a nível do miocárdio originando uma diminuição do inotropismo, indiscutível nos estudos *in vitro*. Nos estudos *in vivo*, no entanto, esta acção da nifedipina poderá ser ultrapassada pelo seu efeito sobre a circulação coronária, estimulação adrenérgica cardíaca reflexa e diminuição do *afterload*. É por isso que tem sido utilizada isoladamente com bons resultados no tratamento do edema pulmonar agudo secundário e cardiopatias várias.^{8, 14} Já em 1977 Guazzi e col.⁶, em três doentes com encefalopatia hipertensiva e falência ventricular esquerda aguda, após 10 mg de nifedipina sub-lingual repetida 1 hora depois, tinham conseguido reduzir não só a pressão arterial de 307/164 mm Hg para 176/80 mm Hg como também a pressão arterial pulmonar de 91/55 mm Hg para 47/19 mm Hg, 1 hora após a segunda administração.

Em conclusão diremos que a nifedipina, pelo seu rápido início de acção, efeito máximo aos 50-60 minutos com reduções tensionais da ordem dos 30 % tanto da pressão sistólica como da diastólica e efeitos colaterais ligeiros e pouco frequentes, é uma excelente alternativa aos medicamentos de utilização parentérica no tratamento das crises hipertensivas. Dada a sua acção a nível da circulação coronária será um fármaco de eleição no tratamento das crises hipertensivas de doentes com angor ou enfarte do miocárdio e também noutras situações em que se pretenda uma redução ten-

sional marcada mas não tão súbita como a conseguida, por exemplo, com o diazóxido ou labetalol (hipertensão em fase acelerada, AVC). Tem ainda a vantagem da facilidade de administração podendo, nos casos em que a via oral não seja possível (doentes em coma, por exemplo), ser administrada por via sub-lingual, desde que haja o cuidado de abrir a cápsula.

BIBLIOGRAFIA

1. AOKI, K.; YOSHIDA, T.; KATO, S.; TAZUMI, K.; SATO, I.; TAKIKAWA, K.; HOTTA, K.: Hypotensive action and increased plasma renin activity by Ca^{2+} — antagonist (Nifedipine) in hypertensive patients. *Jap. Heart. J.* 1976; 17: 479.
2. AOKI, K.; KONDO, S.; MOCHIZUKI, A.; YOSHIDA, T.; KATO, S.; KATO, K.; TAKIKAWA, T.: Antihypertensive effect of cardiovascular Ca^{2+} — antagonist in hypertensive patients in the absence and presence of beta-adrenergic blockade. *Am. Heart J.* 1978; 96: 218.
3. EDITORIAL — Nifedipine. *Lancet.* 1980; 2: 352.
4. FALCÃO FREITAS, A.: Comunicação pessoal.
5. FRISHMAN, W.; KLEIN, N.; BEER, N.: Nifedipine in hypertension — Expanding Application of a New Drug. *Arch. Int. Med.* 1981; 141: 843.
6. GUAZZI, M.; OLIVARI, M.T.; PALESE, A.; FIORENTINI, C.; MAGRINI, F.; MORUZZI, P.: Nifedipine, a new antihypertensive with rapid action. *Clin. Pharm. Therap.* 1977; 22: 528.
7. KUWAJIMA, I.; UEDA, K.; KAMOTO, C.; MATSUSHITA, S.; KURAMOTO, K.; MURAKI, M.; HADA, Y.: A study on the effects of Nifedipine in hypertensive crises and severe hypertension. *Jap. Heart. J.* 1978; 19: 455.
8. OPPIE, L.H.: Calcium Antagonists. *Lancet.* 1980; 1: 806.
9. THIBONNIER, M.; BONNER, F.; CORVOL, P.: Antihypertensive Effect of Fractionated Sub-lingual Administration of Nifedipine in Moderate Essential Hypertension. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1980; 17: 161.
10. OLIVARI, M.T.; BARTORELLI, C.; POLESE, A.; FIORENTINI, C.; MORUZZI, P.; GUAZZI, M.D.: Treatment of Hypertension with Nifedipine, a Calcium Antagonistic Agent. *Circulation.* 1979; 59: 1056.
11. GUAZZI, M.D.; FIORENTINI, C.; OLIVARI, M.T.; BARTORELLI, C.; NECCHI, G.; POLESE, A.: Short — and Long-term Efficacy of a Calcium — antagonistic Agent (Nifedipine) Combined with Methyldopa in the Treatment of Severe Hypertension. *Circulation.* 1980; 6: 913.
12. ANASTASSIADES, C.J.: Nifedipine and beta-blocker drugs. *Brit. Med. J.* 1980; 281: 1251.
13. MOTTÉ, G.; CHANI, B.; SÉBAG, C.; BÉNAIM, P.: Nifédipine et bêta-bloqueur: Une association potentiellement dangereuse? *Nouv. Presse Med.* 1980; 9: 379.
14. POLESE, A.; FIORENTINI, C.; OLIVARI, M.T.; GUAZZI, M.D.: Clinical Use of a Calcium Antagonistic Agent (Nifedipine) in Acute Pulmonary Edema. *Am. J. Med.* 1979; 66: 825.

Pedido de separatas: J. Braz Nogueira
 Núcleo de Estudos de Hipertensão Arterial
 Medicina I
 Hospital de Santa Maria
 Lisboa, Portugal