

ESTUDO EXPERIMENTAL DA AÇÃO DO VERAPAMIL EM ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES (º)

EXPERIMENTAL STUDY OF VERAPAMIL ACTION ON SUPRAVENTRICULAR ARRHYTHMIAS

HÉLIO GERMINIANI*
CLOTILDE DE LOURDES BRANCO**
SYLVIO BOVE***
PEDRO WERNER RIBAS****
MÁRIO F. C. MARANHÃO*****
RANDAS VILLELA BAPTISTA*****
MILTON MORENO CORRÊA*****

Recebido em 11/9/72

Aprovado em 12/9/72

INTRODUÇÃO

O verapamil ou α -isopropyl- α -[N-methyl-N-homoveratryl]- γ -aminopropyl]-3,4-dimethoxyphenylacetone nitrile, na forma de cloreto (Isoptin ou D₃₆₅), uma substância, inicialmente, utilizada como vasodilatador coronariano (4,5,8,10 e 12) foi incorporado, recentemente, ao armamentário terapêutico das arritmias cardíacas. Vários trabalhos (1,2,6,7,9,11 e 14) têm demonstrado sua ação na reversão de arritmias, mormente as de origem supraventricular. Com o objetivo

-
- º Trabalho subvencionado pelo Conselho de Ensino e Pesquisas da Universidade Federal do Paraná.
 - * Do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e Auxiliar do Ensino do Departamento de Farmacologia do Instituto de Biologia da Universidade Federal do Paraná.
 - ** Titular de Fisiologia do Departamento de Fisiologia do Instituto de Biologia da Universidade Federal do Paraná.
 - *** Titular de Cirurgia da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Paraná.
 - **** Auxiliar de Ensino do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Paraná.
 - ***** Auxiliar de Ensino do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Paraná.
 - ***** Acadêmicos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Paraná.

de verificar o local de ação da droga, foi realizado um estudo experimental em arritmias supraventriculares.

MATERIAL E MÉTODOS

Todo o controle experimental foi feito utilizando dezessete cães adultos, de ambos os sexos, com pesos variando entre 7,5 e 25,0 quilos.

Em todos os casos, os animais foram submetidos a uma pré-anestesia por administração endovenosa de 3 mg/kg de Clorpromazina (Amplicitil) e 25 mg/kg de Prometazina (Fenergan). A seguir, foi feita a anestesia de base pela administração de Pentotal sódico (Nesdonal), também por via endovenosa, na dose de 10 mg/kg; a primeira metade da dose de anestésico era injetada à velocidade de 1 ml por minuto e a segunda metade injetada lentamente, pesquisando-se o reflexo pupilar e, quando ocorria abolição do reflexo, procedia-se à intubação e se instalava a respiração artificial. A partir deste momento, fazia-se a anestesia definitiva a éter etílico, por vaporização, na proporção aproximada de 3,5 por cento, em vaporizador Narcosul ou Takaoka. Finalmente, objetivando um completo relaxamento muscular, a fim de evitar interferências no registro eletrocardiográfico, fazia-se a administração de 25 a 50 mg de Galamina (Flaxedil). Sempre que houvesse interesse em recuperar o animal, o despertar era feito por reversão da anestesia com 1,0 mg de Prosigmine e analépticos cárdio-respiratórios.

A abertura do tórax foi feita por toracotomia lateral direita, à altura do terceiro ou quarto espaço intercostal, seguida de abertura do pericárdio, com exposição do átrio direito.

Para produção das arritmias supraventriculares os animais foram divididos em dois grupos.

No primeiro grupo, em que foram selecionados cinco animais, foi induzida a fibrilação atrial por aplicação tópica de um pedaço de papel de filtro embebido em solução de acetilcolina a 5 por cento, na vizinhança do nó sino-atrial (13), o que determinava, de imediato, o desencadeamento da fibrilação atrial. A ação tópica da acetilcolina era mantida durante todo o tempo de duração da experimentação (1 a 2 horas).

No segundo grupo, em que foram selecionados quatro animais, a arritmia foi induzida por estímulo elétrico, utilizando-se um estimulador elétrico bipolar. Os eletrodos eram colocados no átrio direito, escolhendo-se os pontos de colocação ao acaso, sendo mantida, entre os dois eletrodos, uma distância de cerca de 0,5 cm. Tão

logo se iniciava a estimulação elétrica, os átrios obedeciam à frequência do estimulador; a estimulação elétrica era mantida durante todo o tempo de duração da experimentação (1 a 2 horas).

Em ambos os grupos, foram estudados animais testemunhas, em número de cinco no primeiro grupo e de três no segundo. Nos animais testemunhas, foi feita a aplicação de acetilcolina ou mantido o estímulo elétrico durante três horas, sem aplicação do antiarrítmico.

Tanto nos animais do primeiro como do segundo grupo se fazia a canulação de uma veia, geralmente a femural, que era conectada a um frasco de solução isotônica de cloreto de sódio, de modo que a administração do antiarrítmico se fazia através desta veia canulada. O antiarrítmico empregado foi o verapamil ou α -isopropyl- α -[N-methyl-N-homoveratryl]- β -aminopropyl] - 3,4-dimethoxyphenylacetone nitrile, na forma de cloridrato (Isoptin ou D₃₆₅).

Em todos os casos, o verapamil era empregado tão logo a arritmia fosse induzida, sendo administrado na dose de 0,5 mg por quilo de peso. Sempre que necessário, fazia-se a aplicação de uma segunda dose, igual à primeira.

Para o registro eletrocardiográfico os eletrodos, constituídos por finas agulhas de aço, foram introduzidos no tecido celular subcutâneo. Os traçados foram feitos utilizando-se um eletrocardiógrafo Philips, modelo Cardiopan 3.

RESULTADOS

Em todos os animais constituintes do primeiro grupo, a aplicação tópica de acetilcolina em solução a 5 por cento desencadeou fibrilação atrial, oscilando os valores de frequência cardíaca entre os extremos de 180 e 280 batimentos por minuto. Logo após o estabelecimento da arritmia era feita a administração do verapamil; em três dos cinco animais constantes deste grupo, houve necessidade de uma segunda dose. O que se verificou, nos animais deste grupo, foi a reversão a ritmo sinusal dentro de um intervalo máximo de vinte e um minutos, a contar da aplicação da primeira dose. A reversão a ritmo sinusal ocorreu em quatro casos e, em um caso (animal n.º 3) houve aparecimento de ritmo A-V, um minuto após a aplicação da segunda dose de verapamil.

A Tabela I apresenta um quadro geral dos resultados obtidos com os animais em que a fibrilação atrial foi induzida pela aplicação tópica de acetilcolina. As Figuras 1 e 2 correspondem a registros eletrocardiográficos de animais do mesmo grupo (cães n.ºs 1 e 5).

TABELA I

Efeito do verapamil sobre a fibrilação atrial experimental

Animal N.º	Peso (Kg)	Sexo	FCC	FVM	Dose total (mg de Verapamil)	Redução FVM		Condições da Reversão a Ritmo Sinusal ou A-V	PR Inicial	PR Final	Porcentagem de aumento do Intervalo PR.
						FVM final	% redução				
1	12,00	Fêmea	150	200	12,00	60	70	Ritmo sinusal 11 minutos após 2.ª dose (6,00 mg).	0,12s	0,16s	33
2	13,00	Fêmea	136	180	5,50	80	56	Ritmo sinusal 21 minutos após aplicação (dose única).	0,12s	0,16s	33
3	14,00	Fêmea	150	220	14,00	90	58	Ritmo A-V, 1 minuto após 2.ª dose (7 mg) §	—	—	—
4	18,00	Macho	125	280	9,00	83	71	Ritmo sinusal 4 minutos após aplicação (dose única)	0,08s	0,16s	100
5	25,00	Macho	107	200	25,00	60	75	Ritmo sinusal 2 minutos após 2.ª dose (12,50 mg)	0,12s	0,20s	66

§ Único animal do grupo em que houve instalação de ritmo A-V e não reversão a ritmo ritmo sinusal.

FCC = Frequência cardíaca de controle (antes de se induzir fibrilação atrial).

FVM = Frequência ventricular média (após indução de fibrilação atrial).

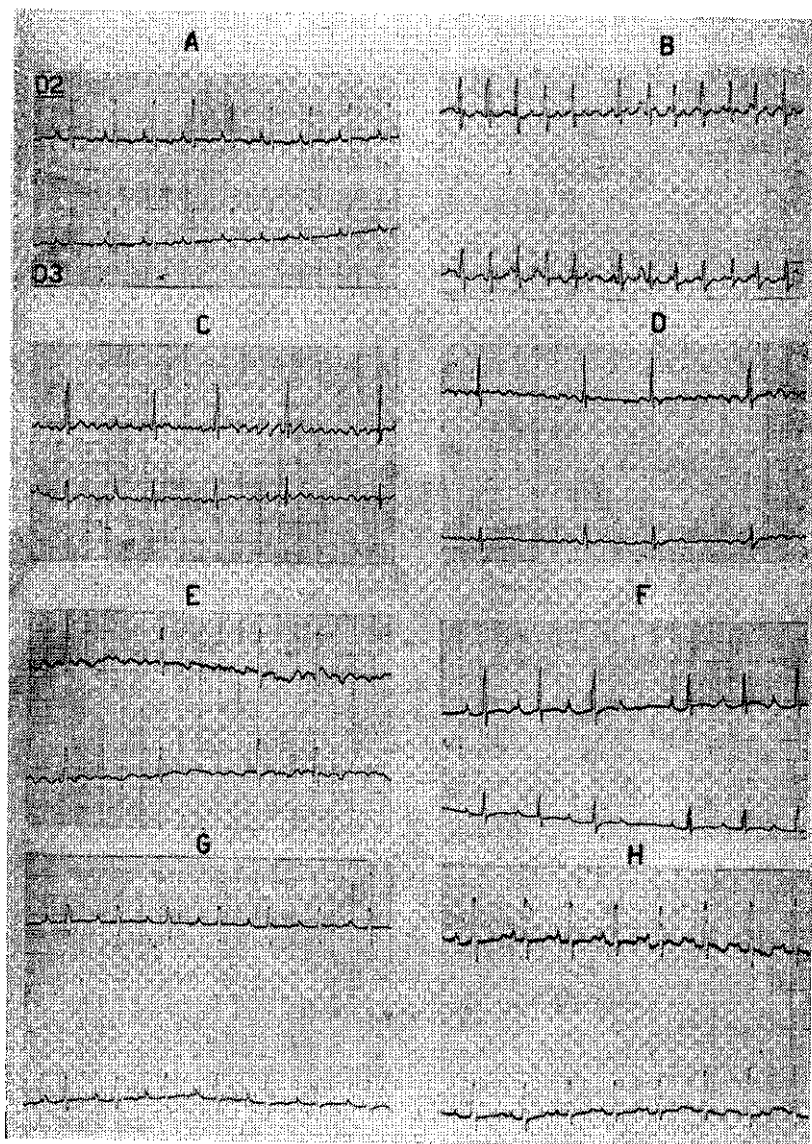


FIG. 1 Cão N.º 1 da Tabela I. A — Traçado de contrôle, revelando ritmo sinusal, com frequência de 150 e intervalo PR de 0,12s; B — imediatamente após aplicação da acetilcolina, observa-se aparecimento de fibrilação atrial, com frequência ventricular média de 200; C — traçado obtido dois minutos após a aplicação da primeira dose de Verapamil (6,00 mg), queda de frequência ventricular média de 80 sístoles elétricas por minuto; D — cinco minutos após a primeira dose: frequência ventricular média de 60 por minuto; E — três minutos após a aplicação da segunda dose (6,00 mg), de Verapamil, permanece a frequência ventricular média em 60 por minuto; F — quatro minutos após a aplicação da segunda dose: ritmo sinusal com bloqueio A-V de segundo grau, tipo Mobitz I (com períodos de Wenckebach); G — cinco minutos após a segunda aplicação: ritmo sinusal, com bloqueio A-V de primeiro grau (intervalo PR de 0,20s); H — ritmo sinusal, com discreto aumento do intervalo PR, quando comparado ao valor contrôle (obtido 30 minutos após a aplicação da segunda dose de 6,00 mg). A figura demonstra as duas ações do Verapamil sobre fibrilação atrial paroxística, a saber: 1.ª — ação sobre a junção A-V, que se manifesta por aumento do período refratário (acentuada redução da frequência ventricular média) e 2.ª — ação direta sobre a musculatura atrial, revertendo a arritmia a ritmo sinusal.

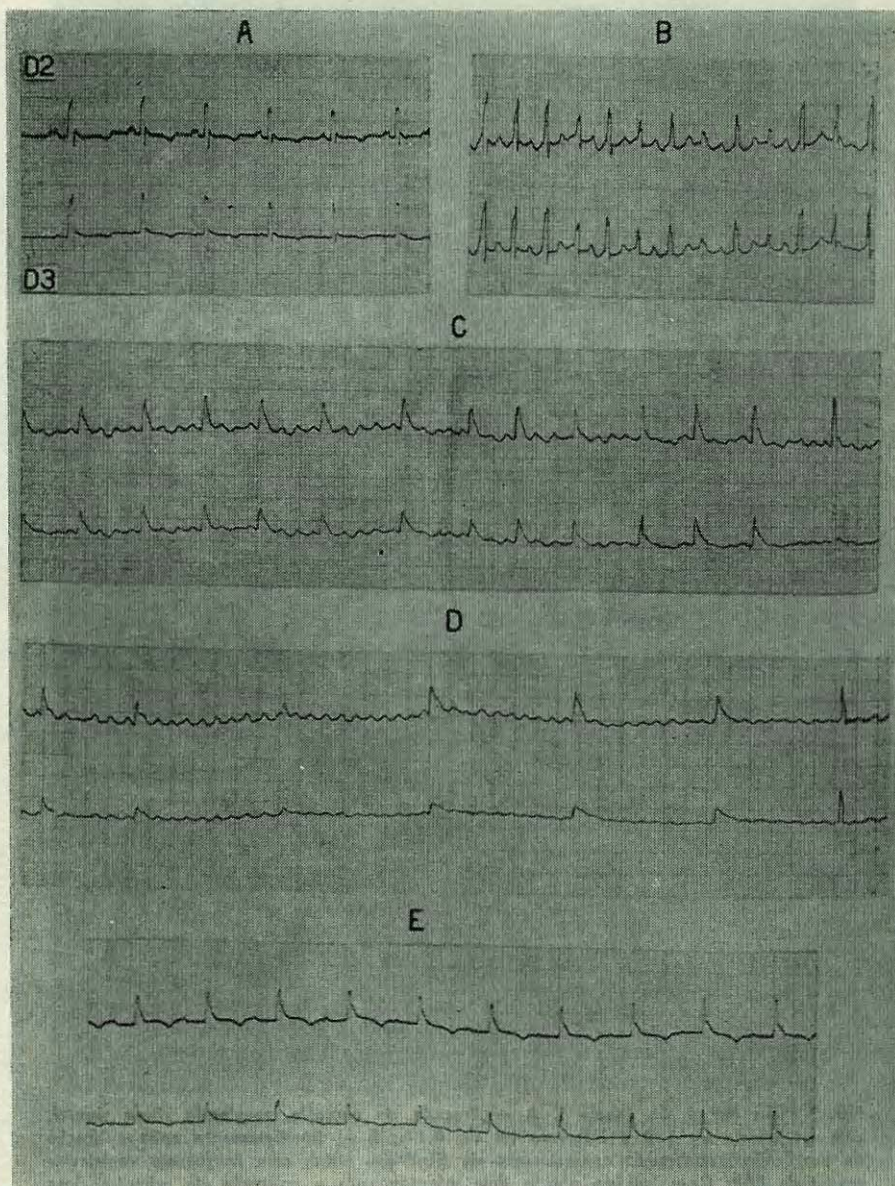


FIG. 2 Cão pesando 25 quilos (N.º 5 da Tabela I). A — Traçado de contrôle, com ritmo sinusal, frequência de 107 e intervalo PR de 0,12s; B — imediatamente após contacto do epicárdio atrial direito com acetilcolina, desenvolveu-se fibrilação atrial, com frequência ventricular média de 200; C — dois e meio minutos após a aplicação da primeira dose de Verapamil (12,5 mg), observa-se que a frequência ventricular média caiu para 100 batimentos por minuto. D — traçado obtido trinta segundos após a aplicação da segunda dose (12,5 mg), revelando frequência ventricular média de 50 batimentos por minuto; E — dois minutos após a aplicação da segunda dose, retorno a ritmo sinusal, com intervalo PR de 0,20s, revelando ainda ação da droga sobre a junção A-V.

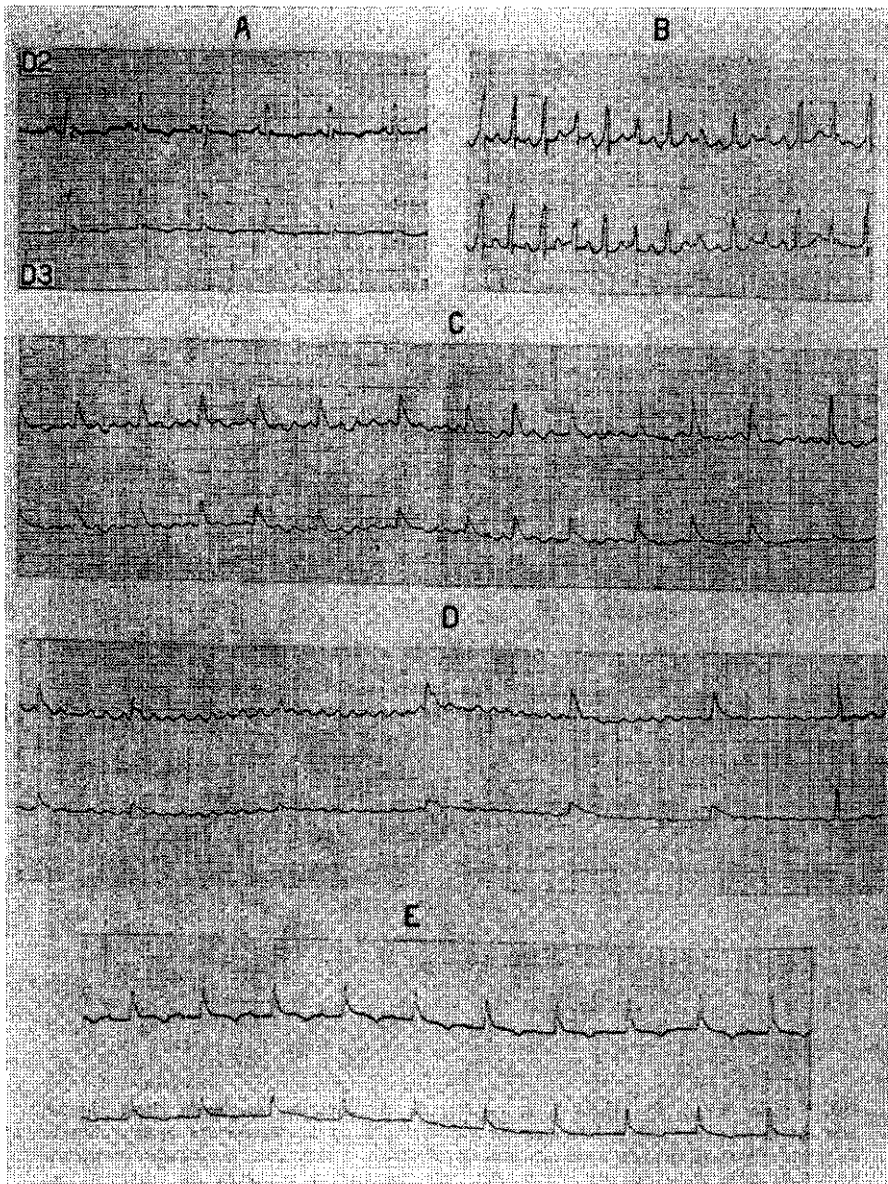


FIG. 2 Cão pesando 25 quilos (N.º 5 da Tabela I). A — Traçado de contrôle, com ritmo sinusal, frequência de 107 e intervalo PR de 0,12s; B — imediatamente após contacto do epicárdio atrial direito com acetilcolina, desenvolveu-se fibrilação atrial, com frequência ventricular média de 200; C — dois e meio minutos após a aplicação da primeira dose de Verapamil (12,5 mg), observa-se que a frequência ventricular média caiu para 100 batimentos por minuto. D — traçado obtido trinta segundos após a aplicação da segunda dose (12,5 mg), revelando frequência ventricular média de 50 batimentos por minuto; E — dois minutos após a aplicação da segunda dose, retorno a ritmo sinusal, com intervalo PR de 0,20s, revelando ainda ação da droga sobre a junção A-V.

Em todos os animais constituintes do segundo grupo o estímulo elétrico fez com que os átrios seguissem a frequência determinada pelo estimulador elétrico, que foi de 166 impulsos por minuto no caso do animal número 3 e de 136 impulsos por minuto nos casos restantes. Instalado o ritmo determinado pelo estimulador, foi feita a aplicação de verapamil, na dose já mencionada de 0,5 mg por quilo de peso. Em todos os casos, observou-se aparecimento de bloqueio A-V de 2.º grau, tipo I, sendo que, nos animais de números 1 e 4, o efeito surgiu 1 minuto após o aplicação da segunda dose de verapamil (equivalente ao total de 1,0 mg por quilo) e, nos animais de números 2 e 3, o mesmo efeito foi verificado 2 minutos após a primeira dose, no caso do animal de número 2 (equivalente a 0,5 mg por quilo de peso) e 2 minutos após a segunda dose no caso de animal de número 3 (Figura 3).

Notou-se que a arritmia persistia, após a retirada dos eletrodos de estimulação e, em tempo variável, dava lugar a um bloqueio A-V de 1.º grau. Dentro de um intervalo que oscilou entre 30 a 40 minutos, a contar da ocasião da retirada dos eletrodos, o registro eletrocardiográfico voltava ao normal.

DISCUSSÃO

Analisando os resultados encontrados, observa-se que o verapamil, na dose de 0,5 mg por quilo de peso, repetida sempre que necessário, determinou acentuada redução da frequência ventricular média (FVM), nos cães em que se induziu fibrilação atrial, variando a redução da FVM entre 56 e 74 por cento do valor inicial (Tabela I). Dos cinco animais constantes da Tabela I observou-se reversão a ritmo sinusal em quatro e, no cão restante, estabeleceu-se, um minuto após a administração da segunda dose, ritmo juncional A-V persistente. Pode-se, a partir destes dados, inferir uma dupla ação do verapamil em fibrilação atrial experimentalmente provocada, a saber:

1.ª) ação sobre a junção A-V, através do aumento do período refratário desta estrutura cardíaca, revelada pela redução acentuada da frequência ventricular média;

2.ª) ação direta sobre a musculatura atrial que se pode deprender pela determinação do retorno a ritmo sinusal, na maioria dos casos estudados.

Corroboram estas hipóteses os seguintes dados:

1.ª) a manifestação de bloqueio A-V de primeiro grau com porcentagens de aumento do intervalo P-R, registrado após retorno a

TABELA II

Efeitos do verapamil sobre arritmias supraventriculares induzidas por estimulação elétrica bipolar em átrio direito

Animal N.º	Peso (Kg)	Sexo	FCC	FE	Voltagem	Dose total (mg Verapamil)	Resultados com manutenção do estímulo elétrico artificial	Retirada dos eletrodos de Estimulação	PR Inicial	PR Final	Porcentagem de Aumento do PR
1	6,50	Macho	150	136	20 volts	9,75	1 minuto após a 2.ª dose (4,875 mg), Bloqueio A-V de 2.º grau, tipo I	Bloqueio A-V de Primeiro Grau	0,12s	0,16s	33
2	11,00	Fêmea	214	136	40 volts	15,00	2 minutos após a 1.ª dose (7,50 mg), Bloqueio A-V de 2.º grau, tipo I	Bloqueio A-V de Primeiro Grau	0,08s	0,16s	100
3	17,00	Macho	125	166	40 volts	17,50	2 minutos após a 2.ª dose (8,75 mg), Bloqueio A-V de 2.º grau, tipo I.	Bloqueio A-V de Primeiro Grau	0,08s	0,12s	50
4	18,00	Fêmea	150	136	40 volts	18,00	1 minuto após a 2.ª dose (9,00 mg), Bloqueio A-V de 2.º grau, tipo I	Bloqueio A-V de Primeiro Grau	0,14s	0,20s	42

FCC = Frequência cardíaca de controle (antes da instalação do estimulador).

FE = Frequência de estimulação.

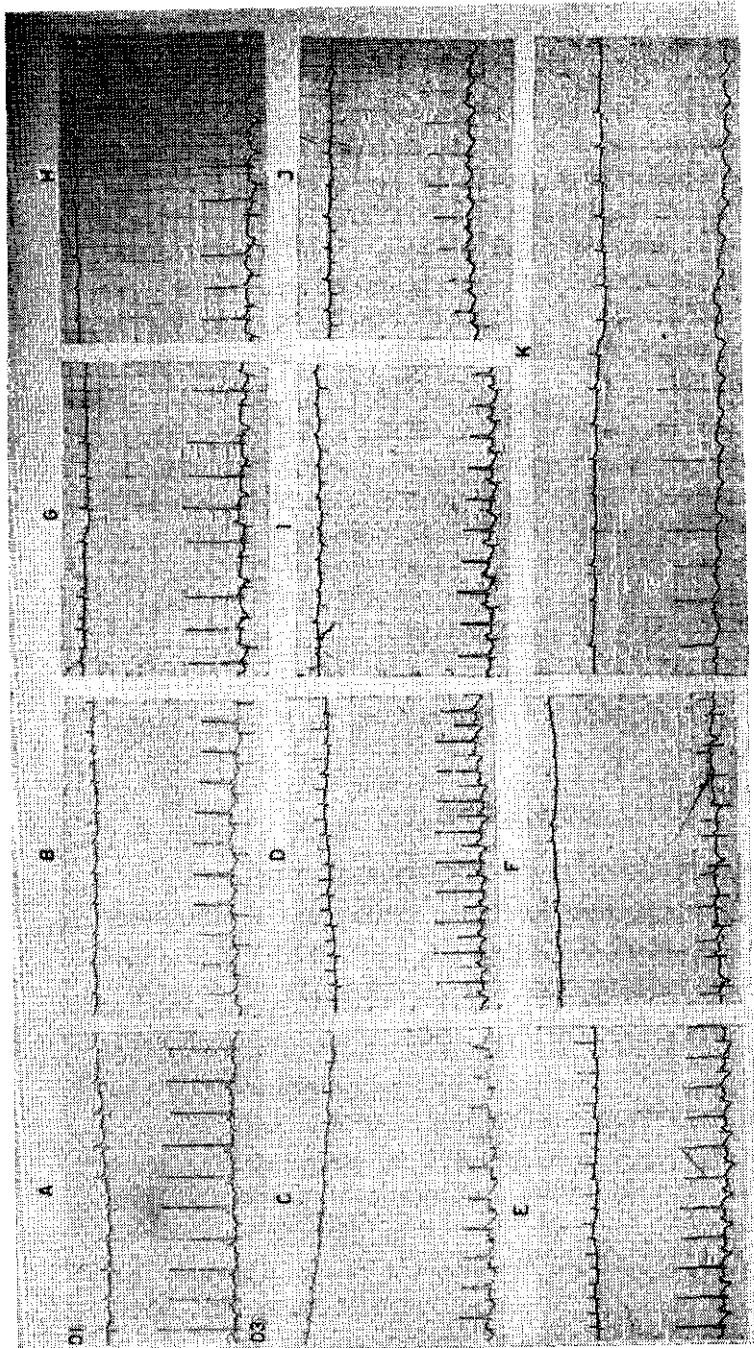


FIG. 3 Cão pesando 17 quilos (N.º 3 da Tabela II). A — traçado de controle; de B a J: estimulação elétrica atrial direita, bipolar (40 Volts, 2ms). B — traçado revelando o artefato elétrico (frequência de estimulação: 166 por minuto), com resposta 1:1; C — um minuto após a primeira dose de Verapamil (8,75 mg), inalterado; D — dez minutos após a primeira dose: observa-se aumento do intervalo PR (bloqueio A-V de primeiro grau); E — um minuto após a segunda dose (8,75 mg) de Verapamil; F — dois minutos após a segunda dose; G — dez minutos após a aplicação da segunda dose: observa-se instalação de bloqueio A-V de segundo grau, tipo Mobitz I (com períodos de Wenckebach); H — traçado obtido quinze minutos após a segunda dose, revelando ainda bloqueio A-V de segundo grau, tipo Mobitz I; I — trinta minutos após a segunda dose: bloqueio A-V de primeiro grau; J — cinquenta minutos após a segunda dose: persiste bloqueio A-V de primeiro grau, porém com intervalo PR menor do que se observa em I; K — uma hora após a aplicação da segunda dose; neste momento os eletrodos de estimulação foram retirados; intervalo PR final de 0,12s. Como o intervalo PR inicial era de 0,08s, persistiu um aumento de 50%, revelando ação residual do Verapamil sobre a junção A-V, aumentando o período refratário desta estrutura.

ritmo sinusal, quando comparado com o intervalo P-R registrado antes da aplicação tópica de acetilcolina, variando entre 33 e 100 por cento. Este achado demonstrou, claramente, a ação da droga sobre a junção A-V;

2.º) o retorno a ritmo sinusal, também observado quando se aplica a droga em pacientes portadores de fibrilação atrial paroxística, demonstra sua ação direta sobre a musculatura atrial. Por outro lado, nos animais constituintes do grupo controle, a fibrilação atrial persistiu inalterada por um período de observação com duração de três horas. Esta ação direta do verapamil sobre a musculatura atrial está sendo estudada, em detalhe, em preparações de aurículas isoladas de coelho (3).

A análise da Tabela II põe em evidência, uma vez mais, a ação do verapamil sobre a junção A-V, aumentando seu período refratário e, desta forma, reduzindo a frequência ventricular de arritmia atrial elétrica induzida por estimulação elétrica bipolar. A sequência observada (Figura 3) de bloqueio A-V de 2.º grau, Mobitz, tipo I (com períodos de Wenkebach) e bloqueio A-V de 1.º grau, provavelmente, se deve à metabolização da droga.

Os dados constantes do presente estudo concordam com verificações experimentais de Rodrigues Pereira & Viana (11) e de Schmid & Hanna (14).

CONCLUSÕES

Grupo I -- Fibrilação atrial induzida por acetilcolina:

O verapamil atua de duas formas na fibrilação atrial paroxística:

1.º) aumenta o período refratário da junção A-V, o que se evidencia pela redução da frequência ventricular média;

2.º) atua, diretamente, na musculatura atrial, revertendo a ritmo sinusal.

Grupo II -- Arritmias por estimulação elétrica.

Pode-se concluir que o verapamil atua, em taquicardia atrial paroxística, induzida por estimulação elétrica, aumentando o período refratário da junção A-V.

Conclusão final: o verapamil é muito útil para o tratamento das alterações de ritmo de origem supraventricular (fibrilação atrial paroxística e taquicardia atrial paroxística), em cães anestesiados.

RESUMO

Foi realizado um estudo experimental da ação antiarrítmica do verapamil em cães com arritmias supraventriculares induzidas pela aplicação tópica de acetilcolina no átrio direito ou por estímulo elétrico bipolar. Em ambos os casos, o verapamil se revelou eficiente, aumentando o período refratário da junção A-V e revelando ação direta, ao nível da musculatura atrial, nos casos de fibrilação atrial, induzida pela aplicação tópica de acetilcolina.

Palavras chave: — verapamil, antiarrítmico, fibrilação atrial paroxística, taquicardia supraventricular, período refratário da junção A-V.

SUMMARY

An experimental analysis of the antiarrhythmic action of verapamil was done using dogs with supraventricular arrhythmias induced by topic application of acetylcholine on right atrium or by electric bipolar stimulation. In both situations verapamil was efficacious augmenting the refractory period of the A-V junction and showing a direct action on atrial muscle when atrial fibrillation was induced by topic application of acetylcholine.

Key Words: — verapamil, antiarrhythmic drug, paroxysmal atrial fibrillation, supraventricular tachycardia, refractory period of the A-V junction.

RÉSUMÉ

L'action anti-arythmique du vérapamil a été étudiée sur les arythmies supraventriculaires provoquées, chez le chien, soit par l'application locale d'acétylcholine sur l'oreillette droite, soit par stimulation électrique bipolaire directe. Dans tous les cas le vérapamil a augmenté la période réfractaire du noeud A-V et a eu une action directe sur le myocarde auriculaire, quand la fibrillation auriculaire était due à l'application locale d'acétylcholine.

Mots clés: vérapamil, anti-arythmique, fibrillation auriculaire paroxysmale, taquicardie supraventriculaire, période réfractaire du noeud A-V.

AGRADECIMENTOS

Os autores desejam expressar seus agradecimentos aos laboratórios Knoll S.A. que, através de seu representante local, fornece-

ram o verapamil necessário para a experimentação e à Professora Suzana Castilho, que nos auxiliou na pesquisa bibliográfica, secundada pelo Centro de Bibliografia e Documentação da Universidade Federal do Paraná, a quem estes agradecimentos são extensivos.

BIBLIOGRAFIA

- (1) BENDER, F. Isoptin for the treatment of the tachycardic form of atrial flutter. *Med. Klin., München*, 62:634-636,1967.
- (2) BENDER, F. Treatment of tachycardiac arrhythmias with Vasolan. *Clinician, Panjim-Goa*, 1:19-21,1969.
- (3) BRANCO, C.L. & GERMINIANI, H. À propos d l'action du verapamil sur les oreillettes isolées du lapin. *J. Physiol, Paris*, 63(2):73A,1971.
- (4) HAAS, H. & HARTFELDER, G. α -isopropyl- α [(N methyl-N-homoveratril)- γ -aminopropil] 3-4-dimetoxifenilacetoneitrilo (Iproveratril), a coronary vasodilator. *Arznei mittelforschung, Aulendorf*, 12:549-518,162.
- (5) HANLEY, C. & LEBOWITZ, W.B. Iproveratril in Angina Pectoris. *St. Vicent's Hosp. Med. Bull., Bridgeport*, 9(1):1-5,1967.
- (6) KAUMANN, A.J. & ARAMENDIA, P. Prevention of ventricular fibrillation induced by coronary ligation. *J. Pharmacol. Exp. Therap., Baltimore, Md.*, 164(2):326-332,1968.
- (7) MARANHÃO, M.F.C.; GERMINIANI, H; ROMERO ROJAS, R.; SUPLICY DE LACERDA JÚNIOR, F.; OLIVEIRA, P.F. Emprego do verapamil no tratamento das arritmias cardíacas. *Arq. Bras. Cardiol., São Paulo*, 24(2):43-48-1971.
- (8) MISRA, S.S. & SIRCAR, A.R. Iproveratril --A new coronary dilator. *J. Indian Med. Ass., Calcuta*, 48(4):163-166,1967.
- (9) MUNIZ, M.; NUNES, M.N.; SOARES, J.P.; YHOMSEN, F.E. O tratamento das taquicardias paroxísticas com o verapamil (Dilacoron) *Folha Médica, Rio de Janeiro*, 59:833-840,1969.
- (10) NEUMANN, M. & LUISADA, A.A. Double blind evaluation of orally administered Iproveratril in patients with angina pectoris. *Am. J. Med. Sci., Thorafare, N. J.*, 251(5):86-90,1966.
- (11) RODRIGUES-PEREIRA, E. & VIANA, A.P. The actions of verapamil on experimental arrhythmias. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.), Aulendorf*, 18:175-179,1968.
- (12) SANDLER, G. Clinical evaluation of verapamil in Angina Pectoris. *Brit. Med. J., London*, 3:224-227,1968.
- (13) SCHERF, D. & CHICK, F.B. Abnormal cardiac rhythm caused by acetylcholine. *Circulation, New York, N.Y.*, 3:764-769,1951.
- (14) SCHMID, J.R. & HANNA, C. A comparison of the antiarrhythmic actions of two new synthetic compounds, iproveratril and MJ 1999, with quinidine and pronethalol. *J. Pharmacol. Exp. Therap., Baltimore, Md.*, 156(2):331-338,1967.