

Vitor Augusto Soares *
Eder Trezza **

ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS
OBSERVADAS DURANTE O USO DO
TRIMETAFAÑO NO TRATAMENTO DA
HIPERTENSÃO ARTERIAL MALIGNA.

Os autores apresentam alterações eletrocardiográficas importantes observadas durante o uso do canfosulfonato de trimetafano, em quatro pacientes com hipertensão arterial maligna e insuficiência renal.

A dosagem utilizada variou entre 2,1 e 5,5 mg/kg/min. As alterações eletrocardiográficas observadas foram: infradesnivelamento do segmento ST, achatamento e subsequente inversão da onda T e aparecimento de ondas U gigantes com aumento do intervalo QTc. Dois pacientes desenvolveram fibrilação ventricular.

O canfosulfonato de trimetafano (***) é uma das poucas drogas, do escasso arsenal terapêutico para o tratamento de crises hipertensivas, existentes no mercado farmacêutico brasileiro. Ele tem sido empregado por nós, com resultados satisfatórios, desde 1970. Todavia, em nossa experiência, pudemos observar importantes alterações eletrocardiográficas determinadas por aquele hipotensor em 4 pacientes. Não tendo encontrado na literatura compulsada a descrição das alterações eletrocardiográficas por nós constatadas, decidimos publicá-las, sendo essa a finalidade do presente trabalho.

MATERIAL E MÉTODOS

O relato refere-se a 8 séries terapêuticas com o canfosulfonato de trimetadano (CST) a que foram submetidos 4 pacientes, sendo 2 do sexo masculino e 2 do feminino. Todos apresentavam o quadro clínico clássico e característico de hipertensão arterial maligna, com alterações do fundo de olho e manifestações evidentes de insuficiência renal. Os dados mais significativos encontram-se na tabela 1.

TABELA I - Principais dados clínicos e laboratoriais de 4 pacientes submetidos a 8 séries terapêuticas com canfosulfonato de trimetafano.

Pacientes	C.P.S.	C.G.M.			J.S.		A.M.S.P.	
Dados Clínicos								
Idade	38		35		29		32	
Sexo	M		F		M		F	
PA inicial	280 x 140		190 x 135		230 x 150		250 x 150	
final	140 x 100		120 x 80		180 x 120		180 x 130	
Freq. card. inicial	84		60		115		128	
final	64		44		50		75	
Uréia plasmática mg % (1)	252		260		164		306	
Creat. Sanguínea mg % (2)	11,9		8,2		5,5		19,3	
Potássio sérico mEq/l (3)	3,5	3,5	4,2	4,8	4,2	4,6	5,8	4,1
Cálcio sérico mg % (4)	8,2	9,0	-	7,6	-	-	-	9,1
Dose de canfossulfonato de trimetafano								
total	2.000 mg	1.500	1.000	2.000	1.000	500	500	600
mg/min	4,8	5,0	3,0	5,5	5,5	4,3	2,1	2,5
mg/kg/hora	3,5	6,8	4,6	7,6	5,0	2,5	1,4	2,0

(1) Método de Gentz Kaw, C-J, modificado; normal: de 15-35 mg %

(2) Método de Follin - Wu; normal: de 1 a 2 mg %

(3) Método de fotometria de chama; normal: 3,55 a 4,47 mEq/l

(4) Método de Patrich, U. Ferro, B.S. e Anna Bell; normal: 9-11,5 mg %

* Prof.-Assist. (Nefrologia).

** Prof.-Assist.-Dr. (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

*** Arfonad - Roche.

Nos 4 doentes a terapêutica inicial foi constituída pela aplicação parenteral de furosemide e reserpina e guanetidina por via oral. O CST foi introduzido posteriormente por não ter havido resposta satisfatória ao esquema terapêutico inicial. Essa substância foi administrada pela via intravenosa, dissolvida em solução glicosada a 5%, sendo a dose ajustada de acordo com a resposta pressórica, regulando-se a velocidade da infusão de forma a procurar estabilizar a pressão arterial diastólica em torno de 90 a 100 mmHg. A suspensão da droga foi sempre realizada de modo lento e gradativo, na medida em que a redução pressórica se mantinha sem o medicamento. Em 3 pacientes houve necessidade de reintrodução do CST devido à reascensão progressiva da pressão, de modo que no total 8 séries terapêuticas foram efetuadas.

As doses ministradas variaram entre 2,1 e 5,5mg/kg/min ou 500 a 2.000 mg como dose total em cada série (tab. 1).

Os eletrocardiogramas de todos os pacientes mostraram sinais de sobrecarga das câmaras esquerdas e durante a administração do CST surgiram acentuadas alterações da repolarização ventricular, com o padrão clássico descrito na hipopotassemia, ou seja, infradesnívelamento do segmento ST, achatamento e posterior inversão da onda T e aparecimento de grandes ondas U, as quais tomavam-se maiores do que as ondas T (fig. 1, 2, 3). Concomitante observaram-se aumentos apreciáveis do QTc. Na fase de piora do ECG houve uma tendência para redução da frequência cardíaca e aparecimento de arritmias, principalmente supraventriculares, constituídas por marca-passo mutável, ritmo nodal e extra-sístoles atriais. Dois pacientes apresentaram vários episódios de fibrilação ventricular não precedidos de extra-sístolia ou taquiarritmias ventriculares premonitórias; ambos foram reanimados, mas posteriormente vieram a falecer em recidivas da fibrilação ventricular.

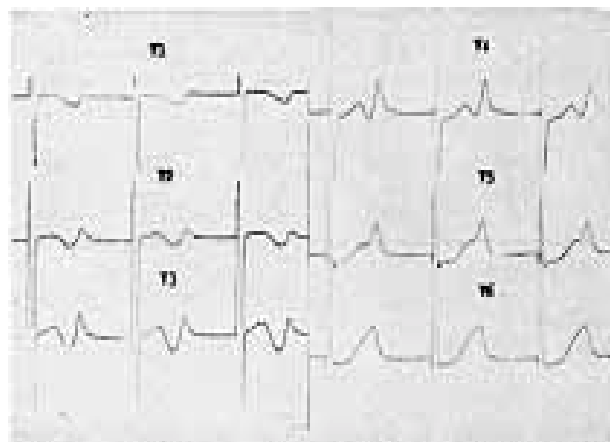


Fig. 1 - Paciente C.G.M.. Ritmo juncional e sobrecarga ventricular esquerda. Notar ondas U gigantes da V₁ a V₃. Na ocasião de traçados K⁺ 4,5 mEq, Na₂CO₃ 290mg%. A PA caiu de 230 x 150 para 110 x 90 mmHg.

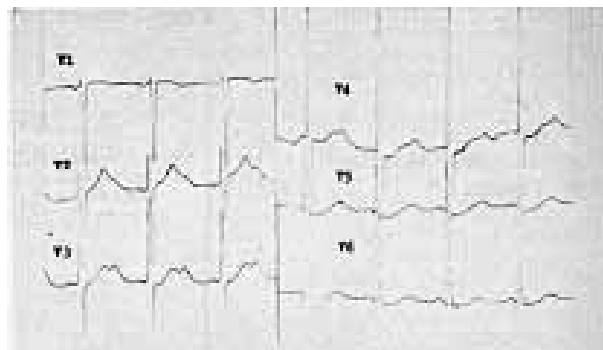


Fig. 2 - Pacientes C.P.S. Ritmo sinusal e sobrecarga de câmaras esquerdas. Notar grandes ondas U de V₁ a V₃. Na ocasião de traçado: K⁺ 4,0 mEq, Ca⁺⁺ 8,2 mg%. A PA caiu de 280 x 140 para 140 x 100 mmHg.

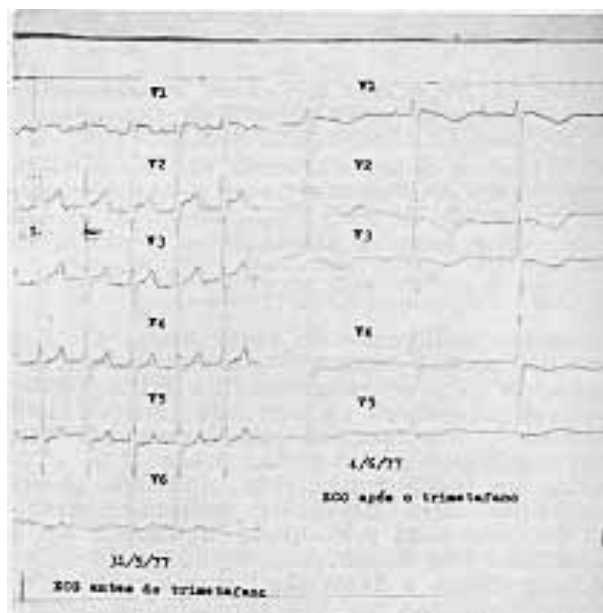


Fig. 3 - Paciente A.M.S.P.. Ritmo sinusal com sobrecarga de câmaras esquerdas. Notar o aparecimento de ondas U em V₂ a V₅ após a administração do CST. Na ocasião do traçado: K⁺ 4,1 mEq. A PA caiu de 250 x 150 para 150 x 105 mmHg.

DISCUSSÃO

Apesar de ser considerado uma importante alternativa terapêutica para as crises hipertensivas, o CST tem seus efeitos colaterais pobremente descritos na literatura. Midríase parolítica, íleo adinâmico, atonia de bexiga^{1,2}, parada respiratória³, embora freqüentemente referidos em publicações médicas, não ocorreram em nossa experiência⁴. Surpreendentemente para nós, todavia, não encontramos referências às alterações eletrocardiográficas que aqui descrevemos.

Obviamente a própria hipertensão arterial e, com muito maior razão, a crise hipertensiva modificam importante o trabalho cardíaco e determinam "de per si" anormalidades do traçado eletrocardiográfico. As alterações dependentes do quadro hipertensivo são bastante conhecidas e constituídas principalmente por sobrecarga das câmaras esquerdas e alterações secundárias da repolarização ventricu-

lar, caracterizadas por infradesnívelamento do segmento ST e tendência à negatificação das ondas T em derivações esquerdas, com morfologia assimétrica, sendo a alça inicial mais lenta e a terminal mais rápida. Não raro são observados bloqueios completos ou incompletos do ramo esquerdo. Bradicardia sinusal também está comumente presente nas hipertensões arteriais não-complicadas por insuficiência cardíaca congestiva. Na hipertensão maligna pode existir um hiperaldosteronismo secundário, que por sua vez tende a determinar uma perda urinária de potássio. Entretanto, em que pese essa possibilidade, não encontramos na literatura, nem observamos em nossa experiência hipopotassemias apreciáveis ou alterações eletrocardiográficas semelhantes às aqui descritas, nos portadores de hipertensões malignas não submetidas ao tratamento pelo CST⁴⁻⁶.

A presença de insuficiência renal com frequência, senão habitualmente, determina a ocorrência de hiperpotassemia, cuja conhecida tradução eletrocardiográfica são ondas T altas, ponteadas, estreitas e simétricas em derivações precordiais.

Portanto, acreditamos que nem a crise hipertensiva, nem a insuficiência renal explicariam satisfatoriamente o padrão aberrante de repolarização que observamos durante o uso do CST.

Os níveis séricos de potássio nos 4 pacientes sempre situaram-se na faixa normal ou subnormal, não se tendo chegado a surpreender hipo ou hiperpotassemias expressivas. Entretanto, sabe-se que o eletrocardiograma costuma espelhar muito mais o equilíbrio ao nível da membrana da fibra miocárdica, do que as concentrações plasmáticas do potássio. Dessa forma, é freqüente que "hipopotassemias" sejam suspeitadas pela análise do ECG quando ocorrem reduções rápidas do potássio na circulação, sem que os níveis séricos caiam a valores considerados inferiores ao normal. Por outro lado, desconhecemos o mecanismo de ação do CST sobre o miocárdio, não sendo improvável a possibilidade de que a droga interfira diretamente sobre a permeabilidade iônica da parede celular, alterando os fenômenos eletrolíticos ao nível da membrana das fibras, o que resultaria em uma dificuldade da repolarização. Nessa ordem de idéias o déficit de potássio, sugerido pelo ECG, seria apenas intracelular.

Um outro elemento cuja expoliação pode determinar alterações eletrocardiográficas é o cálcio. Em nosso material a calcemia foi avaliada em apenas 4 das 8 séries terapêuticas, como pode ser visto na tabela I, tendo sido constatados níveis inferiores ao normal em 2 pacientes. A manifestação eletrocardiográfica da hipocalcemia é um aumento do QTc, às custas de um alongamento do ST. Portanto, mesmo que episódios de hipocalcemia tenham participado do aparecimento das alterações por nós constatadas no ECG, a simples depleção de cálcio não explicaria o conjunto das modificações. Acreditamos que apenas a análise de um maior número de casos poderá fornecer elementos concludentes a esse respeito, sendo todavia improvável que a hipocalcemia, mesmo se associada

à hipopotassemia, constitua a causa primária das anomalias em questão.

Restariam ainda para ser consideradas as modificações eletrocardiográficas que podem ser induzidas pela hipertensão intracraniana. Tendo em vista que as alterações da repolarização ventricular se foram acentuando durante o uso do CST, a despeito de ter havido queda importante da pressão arterial e diurese abundante, fomos levados a não atribuir as modificações do ECG à encefalopatia hipertensiva, uma vez que, fosse a hipertensão intracraniana a causadora das anormalidades eletrocardiográficas, as alterações deveriam ser mais acentuadas no início da terapêutica, diminuindo progressivamente com a melhora dos níveis tensionais, ocorrendo precisamente o inverso.

A dose de CST preconizada na literatura é de 1 a 15 mg/min⁸ e a dose máxima por nós utilizada foi de 5,5 mg/min, portanto, situada em uma faixa terapêutica aparentemente segura. Sendo no entanto excretada pelos rins, é provável que na vigência de insuficiência renal a droga venha a acumular-se no organismo, configurando uma situação de superdosagem. A favor dessa interpretação temos o fato de que o paciente que apresentou alterações eletrocardiográficas com a menor dosagem do CST foi exatamente o que possuía função renal mais comprometida (paciente nº 4).

Em doses muito pequenas, da ordem de 100 a 700 microgramas/min, o CST já chegou a ser testado no tratamento de insuficiência cardíaca em hipertensos vítimas de infarto do miocárdio, com fundamento na hipótese de que a redução da resistência periférica ("afterload") diminuiria o trabalho cardíaco e pouparia o miocárdio isquêmico, mas ainda recuperável, na zona periinfarto⁵. Embora os resultados obtidos indicassem uma possível redução do tamanho da área necrosada, em relação ao grupo não-tratado, as reduzidas quantidades do trimetaphan empregados não teriam utilidade alguma na terapêutica das crises hipertensivas, tomando qualquer comparação irrelevante.

Sendo a hipertensão maligna uma patologia de elevadíssima mortalidade, os recursos terapêuticos para sua reversão devem ser selecionados e utilizados da maneira mais criteriosa possível, procurando-se evitar a sobreposição de agressões terapêuticas. Assim sendo, ressaltados os benefícios que com frequência podem ser conseguidos pelo emprego do CST, sua administração deverá ser efetuada sob o mais rigoroso controle, analisando-se periodicamente o ECG e reduzindo-se precocemente as dosagens tão logo surjam as alterações eletrocardiográficas suspeitas de intoxicação.

SUMMARY

The authors present the most significant electrocardiographic alterations observed during the use of trimetaphan for treating malignant arterial hypertension. The findings from eight treatment series, obtained in four patients with typical malignant hypertension, are shown. These patients had had retinal changes and renal failure characteristic of the disease.

Drug dosages varied between 2.1 and 5.5 mg/ kg/min (total dose ranged from 500 to 2.000 mg) in each of the series, by continuous I.V. drip in glucose solution. Drip velocity was adjusted to maintain the diastolic pressures between 90 and 100mmHg.

The electrocardiographic alterations, observed in all patients, were characterized by marked disturbances of ventricular repolarization typical of hypokalemia: lowering of the ST/segment, flattening and subsequent inversion of the T wave, and appearance of giant U waves with enlargement of QTc interval. Arrhythmias, mainly supraventricular, were equally observed. Two patients developed several episodes of ventricular fibrillation, with death; at least one of these deaths was apparently related to the use of trimethaphan.

REFERÊNCIAS

1. Gifford, R. W., Jr. Management and treatment of malignant hypertension and hypertensive emergencies. In Genest, J. Koiv E.; Kuchel, O. -Hypertension, 1st Ed. McGraw Hill Book Co., New York, 1977. Physiopathology and treatment.
2. A. M. A. Committee on Hypertension - The treatment of malignant hypertension - JAMA 228:673, 1974.
3. Nies, A. S. - Clinical pharmacology of antihypertensive drugs. Med. Clin N. Amer. 61:675 1977.
4. Franco, R. J. S.; Matsubara, L. S.; Bonilha, J. P. M.; Mota, A. C.; Soares, V. A.; Habermann, F.; Almeida D. B. - Hipertensivo Maligna: quadro clínico, tratamento e evolução de 26 pacientes. Em publicação nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia.
5. Ramos, O. L.; Saad, F. A.; Lima M. C. C.; Sustovich, R. D.; Ajzen, H. - Hipertensão Maligna: Estudo anatomoclínico em 22 pacientes. Rev. Assoc. Med. Bras. 11:371 1965.
6. Schottstaedt, M. F.; Sokolow, M. - The natural history and course of hypertension with papilledema (malignant hypertension). Am. Heart J., 45:331, 1955.
7. Bremlin, D. J. - Hypertensive crisis. Med. Clin. N. Amer. 53:351. 1969.
8. Keith, T. A. - Hypertension crisis. JAMA 237: 1570, 1977.
9. Shell, W. E. & Sobel, B. E. - Protection of ischemic myocardium by reduced ventricular afterload. Engl. J. Med. 291: 481, 1974.