# RAUWOLFIA SERPENTINA E HIDRALAZINA NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO *

DAVID EIZERIK **

## RAUWOLFIA SERPENTINA

Diminui a pressão sanguínea e produz bradicardia. É um tranquilizante do sistema nervoso central.

Diminui a reatividade aos irritantes externos, aos quais muitos hipertensos parecem particularmente sensíveis.

Provocando bradicardia, a reserpina é útil para diminuir ou reduzir a taquicardia produzida pela hidralazina e outros agentes.

A reserpina parece esvasiar as reservas corporais de catecolaminas (adrenalina, noradrenalina) e serotoninas de seus depósitos naturais, incluindo o cérebro.

Não está comprovado que a hipertensão essencial guarde relação com o aumento da serotonina ou catecolaminas no sangue circulante, ainda que dados experimentais parecem indicar que as concentrações dessas substâncias nos tecidos e nas artérias periféricas podem ser extraordinàriamente altas ou notàvelmente persistentes em pacientes com hipertensão essencial.

Portanto, a capacidade da rauwolfia para diminuir estas substâncias vasoativas, pode explicar em parte seus efeitos hipotensores e tranquilizantes de grande utilidade (1).

### Preparados da rauwolfia e seu emprêgo prolongado na clínica

Nenhum preparado ou derivado da rauwolfia é uniforme ou nìtidamente superior à reserpina como hipotensor, em relação com seus efeitos secundários de sedação ou depressão.

O certo parece ser que os derivados menos sedantes, em igual pêso com a reserpina, também são menos hipotensores, e quase em proporção.

Há pacientes, contudo, cuja pressão arterial não responde à reserpina e sim à outro derivado da rauwolfia, ainda que isto seja raro.

Os sintomas de depressão são mais freqüentes em pacientes que já tem prévios estados de depressão. Tem se visto aparecer com dose pequena de 0,2 mg de reserpina ao dia, empregada sem interrupção durante um ano ou mais e desaparecem interrompendo a droga 8 a 10 dias e voltando a usar a metade da dose que havia causado a moléstia.

É rara a depressão, empregando doses baixas, 0,1 a 0,4 mg de reserpina ao dia, usados para tratamento de larga duração.

Alguns autores usam 1 a 2 mg ao dia, via oral, reduzindo logo ràpidamente a dose até quantidades menores e outros não usam mais que 0.1 a 0.4 mg ao dia para conseguir os efeitos benéficos que a rauwolfia pode produzir.

Wilkins só viu 2 pacientes com depressão intensa em quem o transtôrno pudera atribuir-se à rauwolfia e nunca observou um só caso de suicídio em pacientes submetidos a tal terapêutica.

Outros efeitos secundários da rauwolfia e seus derivados teriam pouco in-

* Trabalho apresentado no 3.º Curso de Problemas Clínico-Cirúrgicos da Atualidade, realizado pelos Profs. Alvaro Barcellos Ferreira e Arthur Mickelberg, em 1962. — Síntese descritiva de 15 minutos
** Instrutor Voluntário da 2.ª cadeira de Clínica médica, Serviço do Prof. Alvaro Barcellos Ferreira. Clínico do I.A.P.E.T.C.

terêsse se o medicamento não devesse utilizar-se por longo tempo.

1) A secura nasal parece ser um dos efeitos mais molestos e o emprêgo de um anti-histamínico bastará para aliviar êste sintoma (2).

2) O aumento da motilidade gastrointestinal é outro efeito mas, como muitos hipertensos são constipados, isto não costuma ser queixa freqüente.

3) Agravação ou aparição de novo de sintomas de úlcera péptica. Por isso, deve-se estabelecer como regra, o emprêgo livre de antiácidos em todos os pacientes que sabem ou suspeitam que têm úlcera.

4) Uns queixam-se de aumento da fome, dores de fome e ganham pêso, o que é molesto em pacientes obesos e às vezes obriga a interromper a administração da droga.

Contudo, nenhum dêsses efeitos pode considerar-se realmente tóxico, no mesmo sentido em que poderia sê-lo a depressão.

Assim, a parição de sonhos vívidos, o sono muito inquieto, às vezes a insônia, podem ser sintomas antecedentes de depressão tóxica e deve considerar-se como sinal de perigo por doses excessivas e será bom interromper ou reduzir as doses da rauwolfia.

## Uso da reserpina em crises hipertensivas agudas

Não tem sido tomado muito em conta, mas é outro emprêgo importante.

Usa-se a via parenteral nas crises hipertensivas agudas, como encèfalopatias ou formas malignas, de tipo de edema papilar, com estados pré-convulsivos ou sem êles, ou verdadeiras crises hipertensivas.

É intramuscular e em dose de 2.5 a 5 mg cada 6 a 8 horas. A reserpina parenteral é um agente hipotensor muito poderoso e de rápida ação (2 a 3 horas).

Utilizada junto com a clorotiazida ou um de seus derivados, com bloqueadores ganglionares ou postganglionares, ou com ambos, a reserpina pode dar resultados espetaculares. A pressão sanguínea cai ràpidamente e o paciente vê desaparecerem seus sinais e sintomas encefalopáticos entre umas poucas horas a um dia.

Pode haver aclaramento do fundo de ôlho em uma semana, se se mantém a pressão arterial em níveis baixos.

Pode se usar também a via parenteral ou oral na hipertensão aguda, associada com enfermidade renal primária, por exemplo, glomérulo-nefrite, em crianças.

As doses enormes demonstram ausência de perigo, mesmo em crianças pequenas.

## HIDRALAZINA (OU APRESSOLINA)

Gross (4) e col. conceituam que a ação da hidralazina é sôbre os centros hipotalâmicos, como o demonstra o fato de não se originar vasodilatação em cães e gatos nos quais se fez a secção entre o encéfalo e a medula.

Aumenta o débito cardíaco e produz taquicardia, o que sugere uma atividade simpaticomimética de origem central.

Parece também atuar localmente sôbre a fibra muscular lisa arteriolar, o que provoca vasodilatação prolongada das artérias em constricção.

É ativa ainda contra as substâncias hipertensoras como a ferentasina (presente só no hipertenso), angiotonina, serotonina, às quais inativa (3).

A hidralazina dilata por muito tempo os vasos dos rins, ainda que a pressão sanguínea esteja diminuida. A filtração glomerular, no entanto, não se modifica notàvelmente, a menos que a pressão sanguínea diminua muito. Neste caso, pode produzir-se insuficiência excretora renal em pacientes com lesão renal moderada ou grave.

### Ações clínicas

Por causa da taquicardia, raramente se utiliza a apressolina como agente único, no tratamento da hipertensão diastólica. Êste efeito secundário pode diminuir-se com o tratamento prévio com rauwolfia ou guanetidina. Pode aumen-

tar-se a eficácia anti-hipertensiva da apressolina, juntando tiazida, rauwolfia ou ambos.

Em enfermos com aumento grave ou ràpidamente progressivo da pressão diastólica, a administração simultânea de bloqueadores ganglionares à apressolina, brinda um tratamento mais eficaz todavia.

Admite-se que o desenvolvimento de tolerância à apressolina diminui muito, empregando-a combinada com outros medicamentos hipotensores.

De valor limitado pela via parenteral, é entretanto particularmente útil no tratamento das crises hipertensivas que acompanham a glomeulonefrite aguda e a toxemia da gravidez, onde parece ter certa especificidade de ação.

Por via parenteral, também pode ser eficaz para outras emergências de tipo hipertensor. O comêço da ação parenteral da hidralazina é muito mais rápido que o da reserpina, ou seja 15 a 20 minutos. Usa-se, pois, em pacientes nos quais se necessita de ação rápida ou que não respondem adequadamente à reserpina só.

Pode dar-se por via endovenosa 5 a 20 mg durante 5 ou 10 minutos ou 10 a 25 mg por via muscular e após, 25 a 50 mg na veia em 1000 ml de solução aquosa de glicose a 10%. Tratando-se de doentes renais, as doses serão menores.

Os melhores resultados costumam obter-se quando o medicamento se utiliza em combinação com reserpina por via parenteral.

Esta via só deve ser empregada em pacientes hospitalizados ou que tenham inconvenientes por via bucal.

A via parenteral, em geral, deve usar-se sòmente por 24 a 48 horas, passando logo à via oral.

Como o metabolismo e excreção são rápidos, deve dar-se por esta via, 4 vezes ao dia, para benefício terapêutico máximo. A dose inicial em tratamento ambulatório, não será maior de 10 a 25 mg, logo após o dejejum, almôço, merenda e ceia, como recomenda Taylor, e mantendo-a durante uma semana, salvo efeitos desagradáveis.

Na segunda semana se elevará a dose a 50 mg, 4 vêzes ao dia e sendo boa a tolerância, se aumentará cada tomada em 25 mg na 3.ª e 4.ª semana, até conseguir o efeito desejado. Limita-se o máximo em 400 mg diários, pois casos de Lupus eritematoso se tem observado em pacientes que tomaram quantidades maiores. Citam-se, porém, alguns casos de L.E.D. só com 100 mg ao dia. As doses mais adequadas tem sido de 400 mg diários. Quando, não obstante o aumento da dose, não se obtém redução da pressão, pode-se pensar em tolerância à droga e então se a suspende por uns dias, recomeçando logo sua ingestão isoladamente ou associando-a com outra medicação hipotensora (5).

Alguns autores tem visto que o efeito hipotensor da apressolina se alcança recém às 4-5 semanas; donde se deva administrar a droga pelo menos durante 3 semanas antes de poder negar seu efeito. Moyer e Prest observaram que em 54 pacientes, só 35% responderam à apressolina após 3 meses. Após 1 a 2 anos, 9%. No entanto, Taylor (6) observou eficácia notável e duradoura da hidralazina.

O tratamento só com a apressolina não é recomendável, pois as doses efetivas são pouco toleradas, devendo efetuar-se periódicos exames de sangue com o objetivo de prevenir os efeitos tóxicos.

A efetividade da apressolina é notória quando é associada com outras ou outra droga como o metônio, guanetidina, reserpina ou clorotiazida.

As reações secundárias ligeiras podem dominar-se eficazmente ou diminuir-se por administração simultânea de outros hipotensores, inclusive os derivados da tiazida e alcalóides da rauwolfia.

O tratamento prévio com rauwolfia e guanetidina é particularmente eficaz para inibir o efeito cárdio estimulante da droga.

**Síndrome de hidralazina** — no início temos a fase de artrite reumatóide e, se persiste a administração do medicamento, chega-se à fase do lúpus eritematoso. Hildreth (7) e col. apresentaram dados que parecem demonstrar que a síndrome pode persistir mesmo anos após a interrupção da administração do medicamento.

Nos pacientes com antecedentes de acidentes cérebro meníngeos, a hipotensão, em especial da mínima, causada pela hidralazina, melhora dito estado.

Em troca, melhoram pouco ou nada os que apresentam dano renal ou cardio-

patia hipertensiva. No entanto, após uma simpaticectomia, tem efeito favorável nesta moléstia.

A possibilidade de crises anginosas e de episódios bruscos, obriga ao início com pequenas doses e aumento progressivo sob contrôle restrito.

Schroeder logrou os melhores resultados nos hipertensos malignos, nos de origem neurgênico e nos prèviamente simpaticectomizados.

Nos renais graves o efeito foi mínimo. Schroeder considera que por seus efeitos e escassa toxicidade, a hidralazina pode ser administrada indefinidamente, evitando os compromissos de uma hipertensão sustentada.

## RESUMO

O autor faz um estudo de revisão e atualização sôbre a Rauwolfia e a Hidralazina.

Estuda os efeitos da rauwolfia na hipertensão arterial. Aprecia e compara os diversos preparados da rauwolfia. Estuda os seus efeitos secundários após longa aplicação.

Aprecia o uso da rauwolfia nas crises hipertensivas agudas e ainda o seu emprêgo, associado a outros agentes anti-hipertensivos.

Estuda o modo de ação da hidralazina, sua atividade isolada e associada a outros agentes anti-hipertensivos. Estuda seu emprêgo por via oral e parenteral, bem como as doses mais recomendadas. Estuda ainda o problema da tolerância à droga, síndrome da hidralazina e o seu uso em pacientes simpatectomizados.

## SUMMARY

The author makes a study of revision and actualization about Rauwolfia and Hydralazine.

He studies the effects of Rauwolfia in the arterial hypertension. He appreciates and compares the whole range of medical products of Rauwolfia. He studies its secondary effects after a long usage.

He appreciates the usage of Rauwolfia in hypertensive acute crisis and still its usage, togheter with other antihypertensives agents.

He studies the mode of action of Hydralazine, its isolated activity and its association with other anti hypertensive agents.

He also studies its usage through oral and parenteral way and the best recommended doses.

He also studies the problem of tolerance to the drug, the syndrome of hydralazine and its usage in sympathectomyzed patients.

## BIBLIOGRAFIA

1 — Wilkins, Robert W. — Alcalóides da Rauwolfia e Antagonistas da Serotonina na Hipertensão, Clín. Médicas de N. América, Ed. Interamericana, 1961.

2 — Pereira, Lafayette — Aspetos Terapêuticos da Hipertensão Essencial, Tese para Concurso, R. de Janeiro, 1955.

3 — Moyer, John e Brest, Albert N. — Hidralazina no Trat. da Hipertensão, Cl. Méd. de N. América, Ed. Interamericana, 1961.

4 — Gross, R., Schuler, W., Tropod J. e Meier, R. — Hemming der Diaminoxydase (Histaminase) durch Phthalazinderivate. Experimentia, 1952.

5 — Manguel, Mauricio e Torres, Nestor C. — Hipert. Arterial, Trat. Clínico, La Prensa Méd. Arg., Vol. 48, n.º 38, 1961.

6 — Taylor, R. D., Dustan, H. P., Corcoran, A. C. e Page, I. H. — Evaluation of 1 — Hydrazinophthalazine (Apresoline) in Treatment of Hypertensive Disease. Arch. Int. Med., 1952.

7 — Hildreth, E. A., Biro, C. E. e Mc Creary, T. A. — Persistence of the "Hidralazine Syndrome": A Follou up Study of Eleven Cases, J. A. M. A., 1961.