

Click to verify













angina de esforço induzida. A tolerância ao teste de esforço em bicicleta foi de 531,8 +/- 123,0 kg/min no grupo placebo e 763,6 +/-124,7 kg/min no grupo Cloridrato de Verapamil (p< 0,001), demonstrando a eficácia farmacológica do medicamento. Os benefícios no tratamento a curto prazo são sustentados mesmo após 1 ano de tratamento. Outro estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado avaliou a redução da frequência de episódios anginosos, o consumo de nitroglicerina e a tolerância ao esforço em 26 pacientes com angina estável em uso de Cloridrato de Verapamil 480 mg/dia. Houve redução de 5,6 +/- 7,3 para 2,2 +/- 3,9 episódios de angina por semana (p < 0,001) e redução no consumo de nitroglicerina de 3,4 +/- 4,9 para 1,2 +/- 2,5 comprimidos por semana (p < 0,05) no grupo Cloridrato de Verapamil comparado com placebo. O tempo de esforço aumentou de 6,4 +/- 2,1 minutos e foram observados menos episódios de infradesnivelamento de segmento ST no pico do esforço (p < 0,05), sugerindo uma favorável redistribuição do fluxo sanguíneo coronário para zona isquêmica5. Um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado avaliou durante 4 meses a efetividade e segurança de Cloridrato de Verapamil em 11 pacientes com episódios frequentes de taquicardia paroxística supraventricular (TPSV). Os episódios de TPSV diminuíram significativamente no grupo Cloridrato de Verapamil em relação ao placebo (p < 0,05), demonstrando que Cloridrato de Verapamil oral é seguro e efetivo no tratamento em longo prazo de pacientes com taquicardia paroxística supraventricular6. Referências Bibliográficas: 1)Speders S, Sosna J, Schumacher A, et al. "Efficacy and safety of verapamil SR 240 mg in essential hypertension: results of a multicentric phase IV study": J. Cardiovasc. Pharmacol. 1989; 13 suppl 4: S47-9. 2)Midtbo K, Hals O, Van der Meer J; et al. "Verapamil compared with nifedipine in the treatment of essential hypertension": Journal of Cardiovascular Pharmacology. 1982, vol.4, suppl. 3, p. S363–S368. 3)McFavish D, Sorkin E; et al. "Verapamil. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension": Drugs. 1989, vol.38, no.1, p. 19–76. 4)Zanolla L, Trevi GP, et al. "Long-term persistence of antianginal effect of oral verapamil in chronic stable angina". J Cardiovasc Pharmacol. 1984, vol. 6(3): 423-8. 5)Brodsky SJ, Cutler SS, et al. "Treatment of stable angina of effort with verapamil: a double-blind, placebo-controlled randomized crossover study". Circulation. 1982, vol. 66 (3): 569–74. 6)Mauritson DR, Winniford MD et al. "Oral verapamil for paroxysmal supraventricular tachycardia: a long-term, double-blind randomized trial". Ann Intern Med. 1982; 96(4):409-12. Estudos pré-clínicos Estudos de reprodução foram conduzidos em coelhos e ratos através de administração oral de doses até 1,5 (15 mg/Kg/dia) e 6 (60 mg/Kg/dia) vezes a dose oral diária em humanos, respectivamente, e não foi evidenciada teratogenicidade. Nos ratos, entretanto, o múltiplo da dose humana foi embriocida, e retardou o desenvolvimento e crescimento fetal. Provavelmente por causa dos efeitos adversos maternos refletidos em perda de ganho de peso pelas ratas prenhas. Entretanto não foram realizados estudos em mulheres grávidas. Características Farmacológicas Cloridrato de Verapamil contém como princípio ativo o Cloridrato de Verapamil, que é um inibidor do influxo de ions cálcio (bloqueador de canais lentos ou antagonista do ion cálcio). Farmacodinâmica Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos O Cloridrato de Verapamil bloqueia o influxo de ions de cálcio (e possivelmente de sódio) através do canal lento no interior das células cardíacas de contração e condução e células musculares vasculares. O efeito antiarrítmico de Cloridrato de Verapamil deve-se ao seu efeito no canal lento das células do sistema cardíaco de condução. Reduz a exigência de oxigênio do miocárdio diretamente através da intervenção em processos metabólicos consumidores de energia no músculo cardíaco e indiretamente por redução da pós-carga. O bloqueio dos canais de cálcio do músculo liso das artérias coronarianas aumenta a perfusão miocárdica, mesmo em tecidos pós-estenose e relaxa espasmos coronarianos. A ação anti-hipertensiva do cloridrato de Cloridrato de Verapamil está baseada na redução da resistência periférica, sem efeito rebote na frequência cardíaca. A pressão arterial normal não é afetada de modo considerável. A atividade elétrica através dos nodos sinoatrial e atrioventricular depende em grande parte do influxo de cálcio do canal lento. Através da inibição deste influxo, o Cloridrato de Verapamil reduz a condução atrioventricular prolongando assim o período refratário. Esse efeito resulta na redução da transmissão elétrica ventricular nos pacientes com "flutter" atrial e/ou fibrilação atrial com rápida resposta ventricular. Interrupendo a reentrada no nó atrioventricular, Cloridrato de Verapamil pode reestabelecer o ritmo sinusal normal em pacientes com taquicardia supraventricular paroxística, incluindo síndrome de Wolf-Parkinson-White. Cloridrato de Verapamil não produz efeito na condução do estímulo elétrico através dos feixes de condução acessórios. Segurança e eficácia clínica Cloridrato de Verapamil não altera a possível ação atrial normal nem o tempo de condução intraventricular, mas deprime a amplitude, velocidade da despolarização e condução em fibras atriais deprimidas. Em casos isolados em corações de coelhos, concentrações de Cloridrato de Verapamil que afetam significativamente as fibras do nodo sinoatrial e as fibras nas regiões medianas e altas do nodo atrioventricular tem efeito muito pequeno nas fibras baixas do nodo atrioventricular (região NH) e não tem efeito nos potenciais de ação atrial ou nas fibras do feixe de His. Cloridrato de Verapamil não induz espasmos arteriais periféricos ou altera o nível sérico de cálcio total. Cloridrato de Verapamil reduz a contratilidade do miocárdio e pós-carga. Em muitos pacientes, incluindo pacientes com doença cardíaca orgânica, a ação inotrópica negativa se contrapõe pela redução do débito cardíaco e pós-carga que geralmente não é reduzido. Porém em pacientes com disfunção cardíaca moderada a grave e grave (pressão pulmonar arterial acima de 20 mm Hg, fração de ejeção menor que 30%), um agravamento agudo da insuficiência cardíaca pode ser observado. Cloridrato de Verapamil possui efeito antiarrítmico bem definido, particularmente na presença de arritmias supraventriculares. O Cloridrato de Verapamil atrasa a condução no nó atrioventricular. O resultado, dependendo do tipo de arritmia, é a restauração do ritmo sinusal e/ou normalização da frequência ventricular. Frequências cardíacas normais não são afetadas ou sofrem pequena redução. Farmacocinética O Cloridrato de Verapamil é uma mistura racêmica que contém porções iguais de R-enantiômeros e S-enantiômeros. O Cloridrato de Verapamil é extensivamente metabolizado. O norverapamil é um dos 12 metabólitos identificados na urina que possui 10% a 20% da ação farmacológica e faz parte de 6% do fármaco excretado na urina. As concentrações de norverapamil e Cloridrato de Verapamil no estado de equilíbrio são similares. O estado de equilíbrio estável após múltiplas doses diárias é alcançado após 3 a 4 dias. Absorção Mais de 90% da dose de cloridrato de Cloridrato de Verapamil é rapidamente absorvido pelo intestino delgado após a administração oral. A disponibilidade sistêmica média do composto inalterado depois de uma única dose oral é de aproximadamente 23%, devido a uma extensa metabolização hepática de primeira passagem. A biodisponibilidade é aproximadamente duas vezes mais alta com administrações repetidas. Os níveis plasmáticos de pico do Cloridrato de Verapamil são alcançados uma a duas horas após a administração do comprimido revestido. O pico plasmático de norverapamil é alcançado aproximadamente 1 hora após administração da dose. A presença de alimentos não afeta a biodisponibilidade de Cloridrato de Verapamil. Distribuição O Cloridrato de Verapamil é altamente distribuído através dos tecidos do corpo, o volume de distribuição varia de 1,8 - 6,8 L/Kg em indivíduos saudáveis. A ligação de Cloridrato de Cloridrato de Verapamil com proteínas plasmáticas é de aproximadamente 90 %. Metabolização Cloridrato de Verapamil é altamente metabolizado. Estudos in vitro indicaram que o fármaco é metabolizado pelo citocromo P 450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18. Em homens saudáveis, o Cloridrato de Verapamil administrado por via oral, sofre extenso metabolismo no fígado, sendo identificados 12 metabólitos, a maior parte deles só vestígios. Os principais metabólitos foram identificados como diferentes produtos N e O-dealquilados do Cloridrato de Verapamil. Desses metabólitos, apenas norverapamil possui algum efeito farmacológico, aproximadamente 20% do componente principal foi observado em estudos com cachorros. Eliminação A meia-vida de eliminação é de 3 a 7 horas. O cloridrato de Cloridrato de Verapamil e seus metabólitos são eliminados principalmente por via renal. Somente 3 a 4% são eliminados sob a forma inalterada. Cerca de 50% da dose é eliminada via renal em 24 horas e 70% em cinco dias. Até 16% da dose é eliminada nas fezes. O clearance total de verapamil é tão alto quanto o fluxo sanguíneo hepático, aproximadamente 1 L/h/Kg (variação: 0,7 - 1,3 L/h/Kg). Populações Especiais Pediátrico Informação limitada de pacientes pediátricos está disponível. A concentração plasmática de estado de equilíbrio parece ser menor na população pediátrica após ingestão oral da dose, quando comparado com a população adulta. Idosos A idade pode afetar a farmacocinética do Cloridrato de Verapamil em pacientes hipertensos. A meia-vida de eliminação pode ser prolongada em pacientes idosos. O efeito anti-hipertensivo do Cloridrato de Verapamil não tem relação com a idade. Insuficiência Renal A função renal não tem efeito sobre a farmacocinética de Cloridrato de Verapamil conforme demonstrado em estudos comparativos em pacientes com insuficiência renal avançada e indivíduos saudáveis. Apesar disso, recomenda-se administração cautelosa de Cloridrato de Verapamil em pacientes com insuficiência renal. O Cloridrato de Verapamil não são significativamente removidos por hemodiálise. Insuficiência hepática A meia-vida de Cloridrato de Verapamil é prolongada em pacientes com alteração da função hepática com menor clearance e maior volume de distribuição. O Cloridrato de Verapamil nessa população deve ser usado com cuidado.