

Hélia Beatriz Nunes de Araujo¹,
Antônio Aurélio de Paiva Fagundes
Jr², Luiz Roberto Leite³, Alberto
Gomes Taques Fonseca⁴

O uso de clevidipina em emergência hipertensiva

Clevidipine for hypertensive emergency

1. Médica do Hospital do Coração do Brasil – Brasília (DF), Brasil.
2. Médico do Hospital do Coração do Brasil – Brasília (DF), Brasil.
3. Pós-doutorado, Médico do Hospital do Coração do Brasil – Brasília (DF), Brasil.
4. Médico do Hospital do Coração do Brasil – Brasília (DF), Brasil.

RESUMO

A emergência hipertensiva, forma mais grave de manifestação da hipertensão arterial, é uma entidade clínica prevalente com alta morbimortalidade associada. A clevidipina é uma droga pertencente ao grupo dos bloqueadores dos canais de cálcio. Suas características farmacocinéticas favorecem seu uso em emergências hipertensivas tornando-se uma alternativa promissora ao restrito arsenal terapêutico disponível em salas de emergências e unidades de trata-

mento intensivo. Nesta revisão, descrevemos aspectos de farmacodinâmica, farmacocinética e estudos clínicos que avaliaram a clevidipina no contexto da emergência hipertensiva, comparando-a com medicamentos tradicionalmente utilizados nesta situação.

Descritores: Anti-hipertensivos/uso terapêutico; Anti-hipertensivos/farmacologia; Bloqueadores dos canais de cálcio/uso terapêutico; Emergências; Hipertensão/quimioterapia

INTRODUÇÃO

A emergência hipertensiva abrange uma série de condições nas quais a pressão arterial sistêmica se eleva de forma rápida e agressiva, ameaçando a integridade de órgãos vitais como cérebro, coração e rins, dentre outros.^(1,2) Na grande maioria das vezes, o indivíduo que apresenta emergência hipertensiva possui hipertensão arterial crônica, não sabida e/ou não tratada adequadamente.^(1,3) Inquéritos de base populacional realizados em algumas cidades do Brasil mostram prevalência de hipertensão arterial ($\geq 140/90$ mmHg) de 22,3% a 43,9%.⁽⁴⁾ A hipertensão arterial crônica é de alta morbidade e mortalidade em nosso meio, principalmente devido as suas complicações, destacando-se a insuficiência cardíaca, principal causa de internação hospitalar, dentre as doenças cardiovasculares com custos altos. Fatores de risco para emergência hipertensiva incluem controle inadequado da pressão arterial, má adesão ao tratamento, hipertensão arterial secundária, alcoolismo, uso de drogas ilícitas, raça negra, tabagismo, idade, dentre outros.^(2,5,6) Os principais tipos de emergência hipertensiva envolvem edema agudo de pulmão com insuficiência do ventrículo esquerdo (36,8%), infarto agudo do miocárdio/ angina instável (24,5%/ 12%), encefalopatia hipertensiva (16,3%), hemorragia intracerebral, eclâmpsia / pré eclâmpsia (4,5%), dissecação aguda de aorta (2%), insuficiência renal rapidamente progressiva, crises de feocromocitoma, doses excessivas de drogas ilícitas, dentre outros.^(1,2) Além disso, a hipertensão maligna é definida historicamente como um quadro que abrange encefalopatia e nefropatia acompanhada de papiledema, sendo a falência renal terminal a via final comum dessa condição e a terapêutica idêntica as demais emergências.⁽¹⁾ O tratamento da emergência hipertensiva deve ser realizado de acor-

Submetido em 30 de Setembro de 2009
Aceito em 24 de Março de 2010

Autor para correspondência:

Hélia Beatriz Nunes de Araujo
SQSW 102 - Bloco A - apt 503 -
Sudoeste
CEP: 70670-201 – Brasília (DF), Brasil.
Fone: (61) 3767-4229 / 8188-5212
Email: beatriz238@terra.com.br

do com o órgão alvo envolvido e exige cuidados intensivos devido à gravidade e risco de morte.^(3,7) Além disso, a redução da pressão arterial deve ser feita de forma gradual e rápida (de minutos a horas) para valores de até 25% inferiores aos níveis da pressão arterial média a fim de se evitar isquemia em territórios renal, cerebral e coronariano.^(2,3,7)

Na abordagem inicial da emergência hipertensiva, em geral, estão indicadas medidas, concomitantes com a terapêutica farmacológica imediata: oximetria de pulso/oxigenioterapia apropriada, exames laboratoriais, monitorização eletrocardiográfica contínua, monitorização invasiva da pressão arterial, eletrocardiograma de 12 derivações, radiografia de tórax no leito, monitorização do débito urinário e internação em UTI.⁽²⁾

Existem poucas drogas para tratar efetivamente os quadros de emergência hipertensiva, sendo o principal representante desse grupo o nitroprussiato de sódio.^(2,3,8,9) Esse fármaco possui efeito potente e rápido no controle da hipertensão arterial, agindo diretamente na musculatura lisa vascular, arterial e venosa, reduzindo, conseqüentemente a pré e pós carga. O nitroprussiato de sódio reage com a cisteína para formar nitrocisteína, que ativa a guanilatociclase e estimula a formação da guanasinamonofosfato cíclico que relaxa a musculatura lisa vascular.^(8,9) Contudo, essa droga possui alguns inconvenientes, dentre eles metabólitos ativos e tóxicos ao organismo (cianeto e tiocianato), com tendência à intoxicação.⁽¹⁰⁾ A intoxicação por tiocianato é mais comum e pode ocorrer quando o nitroprussiato de sódio é administrado em altas doses, por períodos de tempo prolongados e nos doentes com insuficiência renal. Sua primeira manifestação é a acidose metabólica que se acompanha de confusão mental, hiperreflexia, tremores e convulsões.⁽¹⁰⁾

A nitroglicerina é outra opção para esse tipo de condição hipertensiva, com menor potência hipotensora, reservada principalmente, para os casos secundários a isquemia miocárdica (infarto do miocárdio ou angina instável) e edema agudo de pulmão.^(3,7) Consiste em um venodilatador de ação direta, reduzindo pré carga. A hidralazina endovenosa, vasodilatador arterial, é utilizada nos casos de pré eclampsia e eclampsia, sendo contra-indicada nos casos de isquemia miocárdica e dissecação de aorta devido ao seu efeito taquicardizante.⁽⁷⁾ Os beta bloqueadores têm um importante papel nos casos de dissecação aguda de aorta, associados ao nitroprussiato de sódio e nos casos de feocromocitoma associados aos bloqueadores alfa agonistas, dentre outros.⁽⁷⁾

A clevidipina é uma droga recém descoberta e estudada. Pertence ao grupo dos bloqueadores dos canais de cálcio, com ação rápida, seletividade vascular, meia vida curta, sem necessidade de ajuste de dose nos doentes renais e hepáticos, daí ser uma droga promissora para se administrar nos quadros de emergência hipertensiva.⁽¹¹⁻¹³⁾

FARMACOLOGIA DA CLEVIDIPINA

Farmacodinâmica

A clevidipina é uma droga do grupo dos bloqueadores dos canais de cálcio, da família dos diidropiridínicos, com características peculiares.^(12,14) Esse fármaco exibe uma ligação de ester extra na sua constituição, a qual permite uma rápida hidrolização por esterases séricas, sem metabólitos ativos, portanto sem necessidade de correção da dose nos doentes renais e hepatopatas.⁽¹⁴⁾ A clevidipina não afeta as enzimas do citocromo P450 e, portanto, não há interação medicamentosa significativa. A clevidipina possui seletividade arterial, agindo apenas nas artérias de médio e pequeno calibre, diminuindo, assim, a resistência vascular periférica, com ausência de efeito ou efeito irrisório na ação da circulação venosa.^(13,14) Age apenas na diminuição da pós carga, sem causar venodilatação, portanto sem efeito no volume sistólico, débito cardíaco e frequência cardíaca, o que faz dela uma droga mais segura em comparação com as outras, principalmente nos doentes cardiopatas.

Farmacocinética

A clevidipina é uma droga estruturalmente semelhante aos demais diidropiridínicos, exibindo um metabólito de ácido carboxílico inativo liberado na corrente sanguínea e tecidos extravasculares, excretados pela urina e fezes primariamente.^(13,14) Sua administração se faz via endovenosa, com necessidade de infusão contínua, tendo efeito rapidamente revertido após cessação da infusão.^(13,14) Além disso, a droga exibe seletividade arterial, rápido início de ação,⁽¹⁴⁾ além de meia vida bastante curta (± 1 min), com alto clearance sanguíneo (depois de descontinuada a droga cessa seu efeito com até 15 min) e baixo volume de distribuição, permitindo, portanto, a titulação da sua dose e conseqüentemente um rápido e adequado efeito pressórico (início de ação rápido com clearance também rápido).^(13,14)

A clevidipina deve ser iniciada 1-2 mg/hr em infusão contínua. A dose pode ser dobrada após 90 segundos do início da infusão. A cada 5 a 10 min se aumenta progressivamente conforme a meta desejada. A dose máxima para adultos e idosos é de 32 mg/hr. Por causa da formulação da droga em solução lipídica, não mais que 1000 ml (média de 21 mg/hr) deve ser infundida nas 24h devido a sobrecarga de lipídios e o frasco deve ser trocado a cada 4 horas devido ao veículo lipídico. Além disso, a droga pode ser administrada via periférica, sendo fácil, portanto, sua via de acesso. Não há necessidade de diluição, importante aquisição nos doentes que não toleram volume.⁽¹⁵⁾

ESTUDOS CLÍNICOS

A clevidipina foi testada inicialmente no ESCAPE 1 (*Efficacy Study of Clevidipine Assessing Its Preoperative Antihypertensive Effect in Cardiac Surgery*), estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado, realizado nos doentes que se submeteriam à cirurgia cardíaca (total de 105 doentes). O estudo demonstrou redução da PA de >15% quando comparada ao placebo (82,7% x 7,5%; $P < 0,0001$).⁽¹⁶⁾

No ESCAPE 2 (*Efficacy Study of Clevidipine Assessing Its Postoperative Antihypertensive Effect Surgery-2*), estudo duplo cego, placebo controlado, avaliou-se segurança e eficácia da clevidipina nos doentes hipertensos após cirurgia cardíaca. A clevidipina demonstrou melhor desempenho no tratamento da hipertensão (91,8% x 20,4% do grupo placebo, $P < 0,0001$), com início de ação de ± 2 min depois da infusão, redução de 5,7 mmHg x 0,1 mmHg, em relação ao placebo ($P < 0,0001$), sendo uma droga comprovadamente segura e eficaz no manejo rápidos dos doentes cirúrgicos com quadro de emergência hipertensiva.⁽¹⁷⁾

No estudo VELOCITY (*Evaluation of the Ultra-Short-Acting Clevidipine in the treatment of patients with severe hypertension Trial*), um quase-experimento, multicêntrico, aberto avaliou-se segurança da clevidipina e controle da pressão arterial sistêmica. Realizado com 126 pacientes que apresentavam hipertensão na emergência ou nas unidades de terapia intensiva foi demonstrado um rápido e efetivo controle com diminuição de 6% da PA nos primeiros 3 minutos, com redução total de 15% nos 9,5 min.⁽¹⁸⁾ Demonstrou-se ainda boa resposta com tempo de infusão da droga prolongado, com redução de 27% na PA em 18 h de administração. Além disso, o estudo realizou análise de subgrupos, evidenciando segurança na administração da droga nos doentes portadores de insuficiência renal e cardíaca.⁽¹⁸⁾ No subgrupo de nefropatas, analisou-se 24 pacientes com disfunção renal de moderada a grave (>50% em programa de hemodiálise) com controle similar de PA (tanto em magnitude quanto em eficácia) em relação aos doentes sem nefropatia.⁽¹⁸⁾ O estudo VELOCITY demonstrou poucos efeitos colaterais da droga, incluindo hipertensão de rebote.⁽¹⁸⁾

O estudo ECLIPSE, multicêntrico, randomizado, não cego, realizado nos pacientes que exibiam hipertensão no período perioperatório avaliou 1512 pacientes que se submeteram à cirurgia cardíaca, separados em três grupos distintos: clevidipina x nicardipina, clevidipina x nitroglicerina ou clevidipina x nitroprussiato de sódio. O objetivo primário foi incidência de infarto, morte e disfunção renal em 30 dias e o objetivo secundário, observar o controle da pressão arterial e manutenção desse controle. Em todos os

casos, a clevidipina foi superior no controle da pressão arterial, com quase metade das variações dos níveis pressóricos ocorrendo no grupo da clevidipina (3,8 x 7,8 mmHg x min/h). Quando comparado com cada droga isoladamente, a clevidipina também mostrou resultado melhor: 4,14 x 8,87 mmHg x min/h (comparando com nitroglicerina), 4,37 x 10,5 mmHg x min/h (comparando com nitroprussiato de sódio),⁽¹⁹⁾ com maior variabilidade e “instabilidade” das outras drogas em relação a clevidipina. Apenas quando comparada à nicardipina não houve diferença estatística no pré e pós operatório no que diz respeito às variações pressóricas (1,76 x 1,69 mmHg x min/h).⁽¹⁹⁾ O estudo ECLIPSE, corroborando o resultado com os outros estudos (ESCAPE 1 e 2 e VELOCITY), demonstrou segurança e efetividade da clevidipina para o tratamento da hipertensão aguda, com menor variação dos níveis tensionais em relação a nitroglicerina e ao nitroprussiato de sódio, as drogas mais utilizadas em nosso meio para controle pressórico rápido.⁽¹⁹⁾ No estudo ECLIPSE, a clevidipina não somente foi superior no controle pressórico em relação ao nitroprussiato de sódio como também reduziu a mortalidade em 30 dias quando comparada a essa mesma droga (4,7% x 1,7%).⁽²⁰⁾ Porém após controle para potenciais vieses de confusão em um modelo de regressão logística múltipla esta diferença desapareceu.

CONCLUSÃO

A clevidipina é uma droga promissora no tratamento da emergência hipertensiva, com início de ação rápido, poucos efeitos colaterais, além de fácil administração. Os estudos ESCAPE 1 e 2, ECLIPSE e VELOCITY mostraram que a clevidipina é uma droga segura e efetiva para o tratamento da emergência hipertensiva. O estudo ECLIPSE, maior estudo realizado dentre os disponíveis, demonstrou superioridade da clevidipina em relação as drogas mais utilizadas em nosso meio (nitroprussiato de sódio e nitroglicerina) no controle dos níveis tensionais. É importante, contudo, lembrar que, apesar desse estudo apresentar uma população considerável, teve como limitação o fato de desfecho primário não ter sido alcançado, apenas o secundário, além de ter sido um estudo aberto (não cego). Vale ressaltar ainda que os estudos foram realizados em sua maioria nos pacientes pré, peri ou no pós operatório de cirurgia cardíaca, havendo um único estudo aberto (sem grupo placebo) em doentes clínicos. Existe, portanto, a necessidade de estudos controlados, randomizados, com maior número de doentes para se afirmar que a droga é realmente aplicável a todos os quadros de emergência hipertensiva.

ABSTRACT

Hypertensive emergency, is the most severe presentation of arterial hypertension, having high morbidity-mortality. Clevidipine is a calcium channel blocker. Its pharmacokinetics is favorable to use for hypertensive emergencies, rendering this drug a promising alternative to the restricted therapeutic armamentarium available

both in the emergency room and intensive care unit. In this review we describe the pharmacodynamics, pharmacokinetics and clinical trials evaluating Clevidipine in emergency situations, comparing this drug to other traditionally used drugs in this condition.

Keywords: Antihypertensive agents/therapeutic use; Antihypertensive agents/pharmacology; Calcium channel blockers/therapeutic use; Emergencies; Hypertension/drug therapy

REFERÊNCIAS

1. Franco RJS. Crise hipertensiva: definição, epidemiologia e abordagem diagnóstica. *Rev Bras Hipertens.* 2002;9(4):340-5.
2. Reuler JB, Magarian GJ. Hypertensive emergencies and urgencies: definition, recognition and management. *J Gen Intern Med.* 1988;3(1):64-74.
3. Martin JFV, Loureiro AAC, Cipullo JP. Crise hipertensiva: atualização clínico-terapêutica. *Arq Ciênc Saúde.* 2004;11(4):253-61.
4. Epidemiologia da hipertensão arterial. In: Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes Brasileira de Hipertensão Arterial. São Paulo: SBC, SBH, SBN; 2006. p. 5-6.
5. Bennett NM, Shea S. Hypertensive emergency: case criteria, sociodemographic profile, and previous care of 100 cases. *Am J Public Health.* 1988;78(6):636-40.
6. Lip GY, Beevers M, Potter JF, Beevers DG. Malignant hypertension in the elderly. *QJM.* 1995;88(9):641-7.
7. Rodrigues CIS. Tratamento das emergências hipertensivas. *Rev Bras Hipertens.* 2002;9(4):353-8.
8. Francis GS. Vasodilators in the intensive care unit. *Am Heart J.* 1991;121(6 Pt 1):1875-8
9. Fung HL. Clinical pharmacology of organic nitrates. *Am J Cardiol.* 1993;72(8):9C-13C; discussion 14C-15C. Review.
10. Grossmann E, Ironi AN, Messerli FH. Comparative tolerability profile of hypertensive crisis treatments. *Drug Saf.* 1998;19(2):99-122
11. Clevidipine: a review of its use in the management of acute hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2009;9(2):117-34.
12. Nguyen HM, Ma K, Pham DQ. Clevidipine for the treatment of severe hypertension in adults. *Clin Ther.* 2010;32(1):11-23.
13. Peacock WF, Angeles JE, Soto KM, Lumb PD, Varon J. Parenteral clevidipine for the acute control of blood pressure in the critically ill patient: a review. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5(3):627-34.
14. Nordlander M, Sjöquist PO, Ericsson H, Rydén L. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and clinical effects of clevidipine, an ultrashort-acting calcium antagonist for rapid blood pressure control. *Cardiovasc Drug Rev.* 2004;22(3):227-50.
15. Cleviprex™ (clevidipine butyrate) injectable emulsion for intravenous use. Prescribing Information [Internet]. Parsippany, NJ: The Medicines Company; 2008. [cited 2010 27 Mar]. Available from: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=13555>
16. Levy JH, Mancao MY, Gitter R, Kereiakes DJ, Grigore AM, Aronson S, Newman MF. Clevidipine effectively and rapidly controls elevated blood pressure preoperatively in cardiac surgery patients: the results of the randomized, placebo-controlled efficacy study of clevidipine assessing its preoperative antihypertensive effect in cardiac surgery-1. *Anesth Analg.* 2007;105(4):918-25, table of contents.
17. Singla N, Warltier DC, Gandhi SD, Lumb PD, Sladen RN, Aronson S, Newman MF, Corwin HL; ESCAPE-2 Study Group. Treatment of acute postoperative hypertension in cardiac surgery patients: an efficacy study of clevidipine assessing its postoperative antihypertensive effect in cardiac surgery-2 (ESCAPE-2), a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg.* 2008;107(1):59-67.
18. Peacock WF, Varon J, Ebrahimi R, Dunbar L, Pollack CV Jr. Clevidipine for severe hypertension in patients with renal dysfunction: a VELOCITY trial analysis. *Blood Press. In press 2009.*
19. Kenyon KW. Clevidipine: an ultra short-acting calcium channel antagonist for acute hypertension. *Ann Pharmacother.* 2009;43(7):1258-65. Review.
20. Aronson S, Dyke CM, Stierer K, Levy J, Cheung A, Lumb PD, et al. The ECLIPSE trials: comparative studies of clevidipine to nitroglycerin, sodium nitroprusside, and nicardipine for acute hypertension treatment in cardiac surgery patients. *Anesth Analg.* 2008;107(4):1110-21.