

Quinta-feira, 28 de setembro de 2006.

Prof. Fernando Herkenhoff. Antianginosos.

O professor forneceu os slides dessa aula e o que havia nos slides que não foi ministrado em sala foi colocado em tópicos entre aspas.

Drogas utilizadas no tratamento da angina pectoris

Angina pectoris: dor de duração curta (5-10 minutos) que simula um aperto no coração. Às vezes irradia-se para o braço e para o queixo. "Desconforto no tórax ou em áreas adjacentes provocada pelo esforço, associada a distúrbio miocárdio sem necrose. Duração entre 5-20 minutos. Pode ser desencadeada pelo frio, exercício e estresse. Geralmente melhora com o repouso."

Artérias coronárias

- **Direita:** parte do início da aorta e irriga principalmente o átrio e ventrículo direito. É ela quem faz a perfusão do sistema de condução e por isso é muito importante.
- **Esquerda:** de seu tronco sai a a. circunflexa. É muito comum a lesão nesse tronco.

Atualmente, a doença coronariana (IAM) é muito freqüente. Sabe-se que ela está muito relacionada à dieta, ao sedentarismo, ao estresse, à síndrome metabólica (alteração de componentes metabólicos, como, por exemplo, aumento das taxas de glicose, de triglicerídeos e de LDL. Um tipo específico de LDL é propenso a causar doença aterosclerótica), à hipertensão e à diabetes. Esta última pode dobrar as chances de o indivíduo ser hipertenso e hipertenso+coronariano.

As artérias coronárias são bastante superficiais e adentram o ventrículo. A parte mais difícil de ser irrigada é o endocárdio do ventrículo. Ou seja, o endocárdio é o local de maior sofrimento de perfusão. É importante recordar que a perfusão do ventrículo dá-se durante a diástole.

Artéria coronária normal

Possui arteríolas, membranas elástica externa e interna, camada média, camada adventícia, lâmina própria e endotélio. O endotélio é uma estrutura muito ativa na captação do oxigênio, na função do músculo liso, na proteção estrutural da artéria coronária como um todo. Acredita-se que a doença coronariana inicia-se ou agrava-se a partir de uma degeneração do endotélio onde podem ocorrer depósitos de gordura. Esses depósitos podem começar ainda na infância, mas a repercussão clínica só vem, freqüentemente, depois dos 50 anos. Os infartos de indivíduos muito jovens estão relacionados a implantes ou inserções anômalas das coronárias: são IAMs mais graves porque não houve tempo do surgimento da circulação colateral. Há formação de uma placa fibrosa na região desses depósitos. As carótidas (principalmente na bifurcação) e as artérias periféricas também sofrem aterosclerose com facilidade. Quando essa obstrução coronariana se torna muito significativa (em geral mais de 60-70% da circunferência da artéria) os pacientes começam a manifestar sintomas clínicos. O sintoma mais comum é a angina que está freqüentemente relacionada a um determinado esforço ou a situações de estresse. A condição de IAM geralmente está relacionada a uma fissura na placa fibrosa ou no endotélio, ruptura e formação de um coágulo/trombo na região. Se esse processo trombótico obstrui completamente a artéria, a região irrigada por esta vai infartar. O tempo do tratamento é decisivo: podem ser realizadas manipulações farmacológicas, cirúrgicas e de desobstrução. Se a obstrução não é completa, trata-se de um pré-infarto e não de um infarto, mas também é uma situação crítica.

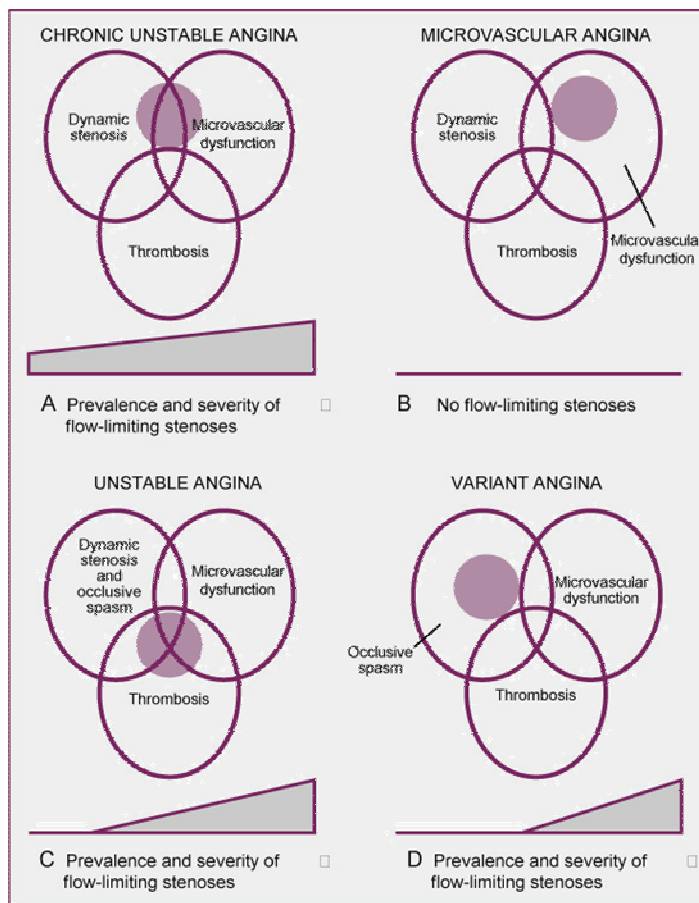
Tipos de Angina

Angina crônica estável: o coração desenvolve colaterais e muitas vezes o indivíduo tem um trombo enorme, mas as colaterais compensam e irrigam a área que deveria infartar. O indivíduo sabe o limite de esforço a que pode se submeter. Há obstrução (estenose), disfunção microvascular, mas não há o fenômeno trombótico.

Angina microvascular: não há obstrução e trombose, mas há disfunção microvascular. Bastante rara e deve-se efetuar um diagnóstico radiológico em relação à angina variante. Na microvascular não há placa visível e na variante não há placa nenhuma, mas na última existe um espasmo oclusivo da artéria coronária.

Angina variante: há um espasmo oclusivo. Desencadeada principalmente por situações de estresse (estresse é qualquer situação nova ou crônica que provoque uma sobrecarga emocional ou física). Denota uma degeneração do endotélio ligada a situações de estresse: frio excessivo, ansiedade, etc.

Angina instável: é um de quadro pré-infarto. É uma situação crítica. Há estenose (obstrução ou o espasmo oclusivo), disfunção microvascular e há o fenômeno trombótico. Entretanto, este não é grave o suficiente para causar lesão grave/morte da área que aquela coronária irriga.



“Aspectos Considerados”

- (1) identificação e tratamento de doenças associadas que podem precipitar a angina.
- (2) Redução dos fatores de risco coronariano.
- (3) Tratamento com especial atenção às mudanças de hábitos de vida.
- (4) Tratamento farmacológico.
- (5) Revascularização através de angioplastia percutânea, implante coronariano, stent ou outra técnica vascular.

Nitratos

1. Efeito venodilatador: redução da pré-carga (tensão que o VD durante o RV), redução da tensão da parede ventricular e do consumo de oxigênio.
2. Efeito dilatador arterial: redução da pós-carga (a carga/tensão que o VE vai ter que desenvolver para ejetar sangue no sistema arterial).
3. Efeito dilatador sobre as artérias epicárdicas: essas artérias são particularmente sensíveis aos efeitos dos nitratos.
4. Efeito inibitório sobre a vasoconstrição relacionada à disfunção endotelial.

5. Aumento da perfusão subendocárdica pela redução da pressão diastólica e maior fluxo de vasos colaterais.
6. Efeito inibitório sobre a agregação plaquetária.

"Mononitrato de Isossorbida"

Comprimidos sublinguais de 2,5 e 5,0 mg (® Monocordil)

Comprimidos de 20 mg e 40 mg (® Revange)

Cápsula injetável de 10 mg (® Coronar)

- Boa disponibilidade pela via oral. Meia vida plasmática de 4-6 horas. Dose de 40 - 240 mg (efetivo durante 8 h).
- Efeitos colaterais: Cefaléia; hipotensão e rubor facial.

"Dinitrato de Isossorbida"

® Isordil – Comprimidos de 2.5 mg - 5.0 mg

® Isocord – Cápsulas de 20 mg - 40 mg

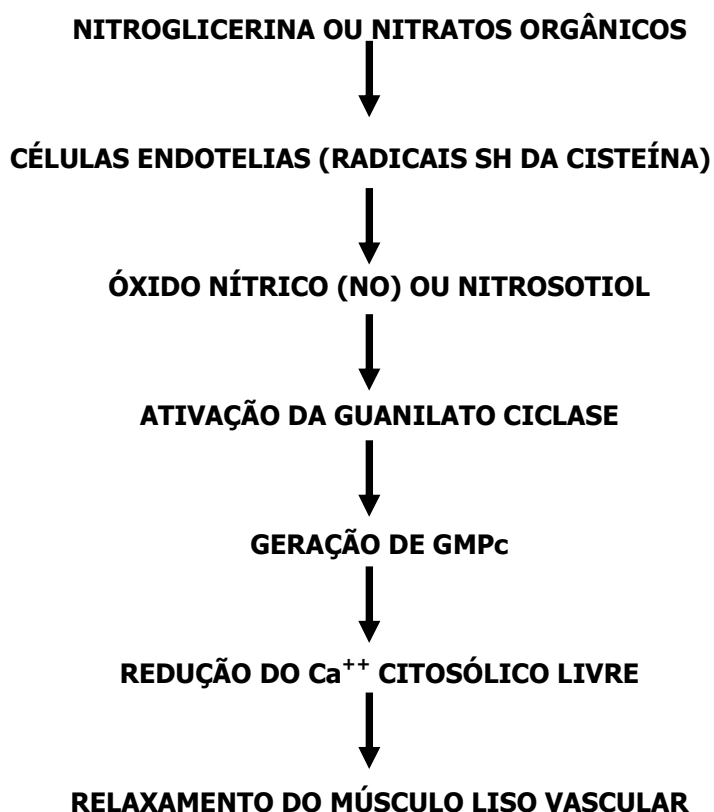
- Apresenta perfil farmacocinético inferior: mal absorvido pela via oral. Maior incidência de efeitos colaterais e maior desenvolvimento de tolerância do que o Monitrato.

"Nitroglicerina comprimido" sublingual 0,30 mg- 0,6 mg

"Nitroglicerina Transdérmica" (® Nitradisc)

Esses nitratos são drogas de alta potência. Deve-se frisar que os mononitratos de isossorbida (Monocordil) apresentam perfil farmacocinético melhor do que os dinitratos (Isordil e Isocord).

Mecanismo de ação dos nitratos



Descrição do mecanismo de ação: os nitratos nas células endoteliais recebem radicais SH – sulfidrilas – da cisteína para se transformarem em Óxido Nítrico ou Nitrosotiol. Estes geram ativação da guanilato ciclase para produção de GMPc que por sua vez promove redução do cálcio citosólico livre e relaxamento do músculo liso vascular.

OBS: esses radicais sulfidrilas da cisteína existem em quantidade restrita e constituem um fator limitante da ação dos nitratos.

“Quando convertidos em NO/S-Nitrosotiol ativam a guanilciclase. Esta enzima estimula a produção de GMPc que promove o relaxamento do músculo liso e vasodilatação. O Grupamento sulfidril (SH) é imprescindível para formação de NO e, portanto, para a estimulação da guanilciclase. Integridade endotelial não é imprescindível a ação do NO. Promove efeito inibitório sobre a adesividade plaquetária.

Efeito vasodilatador nos vasos sistêmicos e coronarianos. Efeito mais acentuado na circulação venosa. Uma pequena dilatação nas artérias coronárias epicárdicas produz grande queda na resistência vascular e elevado aumento do fluxo. Causam redistribuição do fluxo coronariano para áreas isquêmicas do miocárdio sem reduzir o fluxo global.”

Problema do uso dos nitro-derivados

Estas drogas desenvolvem tolerância aguda porque o uso contínuo esgota os radicais sulfidril e cessa os efeitos. Mesmo assim, são drogas muito utilizadas. Por esse motivo faz-se uma adaptação posológica: um intervalo de 6 a 12 horas entre as doses para que haja renovação de cisteína com seus radicais sulfidril.

“Desenvolvimento agudo de Tolerância”

Devido à depleção intracelular do cofator SH? Ativação de mecanismos contrarregulatórios neurohumorais (Simpático, SARA). Dessensibilização receptores? Expansão do fluido intravascular?

Estratégia Posológica: dosagem com intervalo livre adequado à sintomatologia do paciente.

Os efeitos dos nitratos podem ser aumentados pela administração prévia de N-acetil-cisteína.

Obs: nitratos parecem não alterar morbidade e mortalidade cardiovascular.

OBS: cerca de 70% dos IAM ocorrem no período de despertar.

Efeitos dos beta-bloqueadores na isquemia cardíaca:

Na angina há mais demanda do que oferta de oxigênio.

- Diminuem FC;
- Diminuem pós-carga;
- Relaxam o coração;
- Diminuem a contratilidade;
- Diminuem a perda de oxigênio, ou seja, o aproveitamento é melhor.
- Perfusão melhor: a frequência menor permite uma perfusão melhor.
- Mais espasmo ????
- Mais circulação colateral.
- Genericamente: melhora as condições de trabalho do coração.

Uso dos bloqueadores beta-adrenérgicos:

Ex. Propanolol, Nadolol, Atenolol e Metoprolol.

O Labetolol e o Carvedilol são novidades farmacêuticas que além de bloqueio beta fazem um bloqueio alfa-1 que quando estimulado promove vasoconstrição. Ou seja, apresentam um efeito melhor.

“Mecanismo de ação dos beta-bloqueadores”

Inibição competitiva de receptores beta adrenérgicos. Redução da FC e aumento da duração da diástole no ciclo cardíaco.

Melhora perfusão coronariana (subendocárdica).

Efeito inotrópico negativo e redução do MVO₂ durante exercício ou estresse. Além de efeito antiisquêmico e antihipertensivo apresentam propriedades antiarrítmicas. Bloqueadores beta seletivos (atenolol e metoprolol) reduzem o consumo de O₂ sem bloquear a broncodilatação, vasodilatação e a glicogenólise. Vantagem do carvedilol e labetalol estão sob investigação.

“Efeitos colaterais dos beta-bloqueadores”

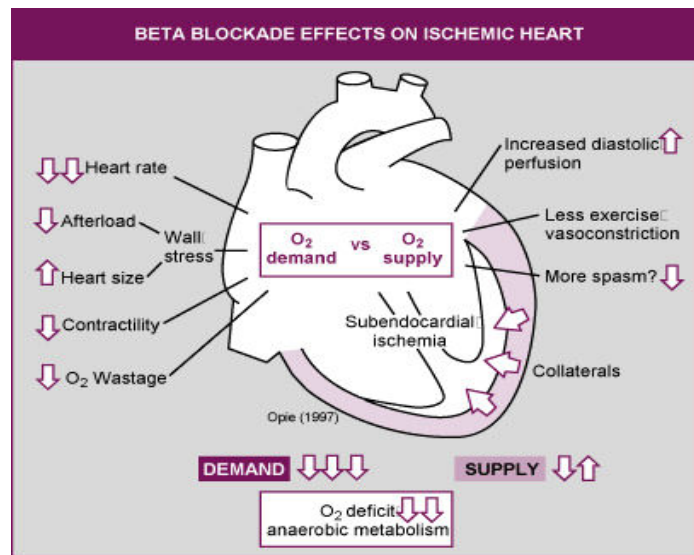
Baixa incidência de efeitos colaterais: elevação de triglicérides e redução do HDL colesterol.

Fadiga, depressão emocional e disfunção sexual. Cautela em pacientes com dislipidemia, diabetes, broncoconstrição e distúrbios de condução. Retirada súbita pode causar isquemia de rebote. Reduzem taxa de reinfarto e mortalidade por IAM.

“Bloqueadores beta-adrenérgicos”

(Propranolol – Nadolol – Atenolol – Metoprolol)

NOME GENÉRICO	SELET	AGONISTA	VASOD.	LIPOSS.
PROPRANOLOL (® Inderal)	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	0	0	↑↑↑
NADOLOL (® Cogard)	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	0	0	0
METOPROLOL (® Lopressor)	<input type="checkbox"/> 1	0	0	↑↑
ATENOLOL (® Atenol)	<input type="checkbox"/> 1	0	0	0
SOTALOL (® Betapace)	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	0	0	0
OXIPRENOLOL (® Trasicor)	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	↑↑	0	0
PINDODOL (® Visken)	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	↑↑	0	0
ACEBUTOLOL (® Sectral)	<input type="checkbox"/> 1	↑↑	↑	↑
ESMOLOL (® Brevibloc)	<input type="checkbox"/> 1	0	↑	0
LABETOLOL (® Trandate)	<input type="checkbox"/> 1, <input type="checkbox"/> 2, <input type="checkbox"/> 1	0	↑↑	↑↑
CARVEDILOL (® COREG)	<input type="checkbox"/> 1, <input type="checkbox"/> 1	0	↑↑	



Antagonistas de canais de cálcio

- 1) **Fenilaquilaminas:** verapamil;
- 2) **Derivados da benzotiazepina:** diltiazem;
- 3) **Dihidropiridinas:** amlodipina, nifedipina. Possuem ação periférica, mas não possuem ação cardíaca.

Mecanismo de ação: bloqueio da entrada de cálcio e/ou inibição da recuperação destes canais (fenilaquilaminas). Efeito anti-anginoso devido à dilatação arterial, com redução da pós-carga e aumento do suprimento de O₂ ao miocárdio devido à dilatação coronariana.

Particularmente eficaz na angina de Prinzmetal e na Angina de limiar variável (há um componente espasmódico).

"Inibem a passagem de Ca⁺⁺ através dos canais lentos (I_{LCa}) do miócito através de bloqueio não competitivo e inibem sua recuperação (fenilaquilaminas). Estas últimas inibem o marca-passo (NSA, NAV) e o sistema de condução do miocárdio. As dihidropiridinas apresentam efeitos discretos sobre o sistema de condução e os efeitos antianginosos estão relacionados à redução da pós-carga. Efeitos inotrópicos negativos do verapamil são modestos em pacientes com função cardíaca normal. Os efeitos do diltiazem são intermediários entre o verapamil e nifedipina. Nifedipina ou outras dihidropiridinas são drogas de primeira escolha em pacientes com ICC moderada, bradicardia sinusal, bloqueio AV."

Efeitos colaterais

- Cardiodepressão, distúrbio da condução.
- Cefaléia, tonteira, papitação, rubor facial.
- **Edema de membros inferiores e hipotensão.**
- **Pacientes com insuficiência ventricular ou distúrbios de condução indica-se dihidropiridina. Não se usa verapamil e diltiazem em pacientes com arritmias porque estas drogas alteram a condução e diminuem a força de condução do miocárdio.**
- Não previnem reinfarto nem reduzem mortalidade.

**“Efeitos cardiovasculares dos bloqueadores de canais de cálcio”
(Verapamil – Nifedipina – Diltiazem – Amlodipina – Nicardipina)**

	VASODILATAÇÃO	CONTRATILIDADE	AUTOMATICIDADE	CONDUÇÃO AV
VERAPAMIL (® Dilacorón)	4	4	5	5
DILTIAZEM (® Cardizem)	3	2	4	4
NIFEDIPINA (® Adalat)	5	1	1	0
AMLODIPINA (® NORVASC)	5	1	1	0
NICARDIPINA (® Cardene)	5	0	1	0
FELODIPINA (® Splendil)	5	0	1	0
MIBEFRADIL	Bloqueadores dos Canais T	Bloqueadores dos Canais T	Bloqueadores dos Canais T	Bloqueadores dos Canais T

Tratamento da angina pectoris

- I. **Angina estável:** nitratos, beta-bloqueadores, antagonistas de cálcio ou a associação destes fármacos.
- II. **Angina de Prinzmetal (variante)** com espasmo focal de segmento de artéria coronária epicárdica e arteríolas: antagonista de cálcio, nitratos e alfa-bloqueadores (prazosina – raramente utilizados). Beta-bloqueadores e aspirina são contra-indicados (impedem produção de PG vasodilatadoras).
- III. **Angina instável:** quadro grave com tendência a IAM (quadro de pré-infarto). Pode haver até liberação de enzimas. Nitratos e beta-bloqueadores (estabiliza eletrofisiologicamente o coração) sempre administrados. Antagonistas do cálcio (dihidropiridinas) são contra-indicados ou constituem tratamento de segunda linha.
- IV. **Pacientes asmáticos, com DPOC:** prefere-se bloqueadores de canais de cálcio do que beta bloqueadores.
- V. **Pacientes com distúrbio sinusal ou de condução:** prefere-se nitratos e dihidropiridinas (amlodipina). Os bloqueadores de cálcio diminuem o impulso e a passagem pelo nó AV e por isso devem ser evitados.
- VI. **Pacientes com IC:** atenção com verapamil, diltiazem (porque possuem efeito inotrópico negativo) e beta bloqueadores (não há consenso na literatura).
- VII. **Pacientes hipertensos:** devem ser tratados com beta-bloqueadores e antagonistas de cálcio, associados aos inibidores da ECA.
- VIII. **Em indivíduos com angina e IC sintomática ou não:** beta-bloqueadores estão indicados em associação com diuréticos, digitálicos e inibidores da ECA.

“Tratamento Profilático”

1. Benefício do uso profilático de aspirina: em indivíduos com intolerância indica-se ticlopidina ou clopidogrel.
2. Beta bloqueadores: reduzem mortalidade e a recorrência de eventos em indivíduos que sofreram previamente infarto do miocárdio.
3. Inibidores da ECA: não são indicados para o tratamento de angina. Parecem reduzir os riscos de futuros eventos isquêmicos.

Promovem:

- I. Redução da hipertrofia ventricular e vascular.
- II. Inibição da progressão e ruptura da placa aterosclerótica.
- III. Benefício sobre a atividade vasomotora.
- IV. Redução da atividade simpatomimética.