

## BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

MICHEL BATLOUNI \*

Há exatamente um século (1883), as pesquisas de Ringer evidenciaram a dependência da contração miocárdica de uma fonte extracelular de cálcio. Posteriormente, demonstrou-se que em soluções isentas de cálcio se mantinha a excitabilidade do músculo cardíaco, que podia iniciar e propagar os potenciais de ação, embora a contratilidade estivesse abolida. Esses achados estabeleceram que o cálcio atuava como um acoplador essencial do processo excitação-contração<sup>1</sup>.

Sabe-se, atualmente, que os íons cálcio (Ca<sup>++</sup>) participam importantemente de muitos processos vitais no sistema cardiovascular. Os recentes avanços em eletrofisiologia enfatizaram o papel essencial do Ca<sup>++</sup> na gênese do potencial de ação das células especializadas automáticas e de condução, no acoplamento excitação-contração, na contratilidade do músculo cardíaco e da musculatura lisa vascular e no controle do armazenamento e utilização de energia dessas células<sup>2-5</sup>.

Esses conhecimentos são particularmente relevantes ao entendimento dos mecanismos de ação dos bloqueadores dos canais de cálcio. Devem, pois, ser previamente revistos, para melhor entendimento da farmacologia e aplicações terapêuticas de tais medicamentos.

### ACOPIAMENTO EXCITAÇÃO-CONTRAÇÃO

#### Células miocárdicas contráteis

A mobilização do Ca<sup>++</sup> dos locais extra ou intracelulares para as proteínas contráteis envolve processos modulados por uma série de mecanismos interatuantes e complexos, que se iniciam com a excitação do sarcolema ou membrana celular, e terminam quando o Ca<sup>++</sup> se liga à troponina.

As alterações do potencial de transmembrana que ocorrem durante o potencial de ação (PA) das células cardíacas são divididas em cinco fases: fase 0, despolarização rápida; fase 1, repolarização precoce; fase 2, platô; fase 3, repolarização rápida; fase 4, diástole ou potencial transmembrana de repouso (fig. 1A).

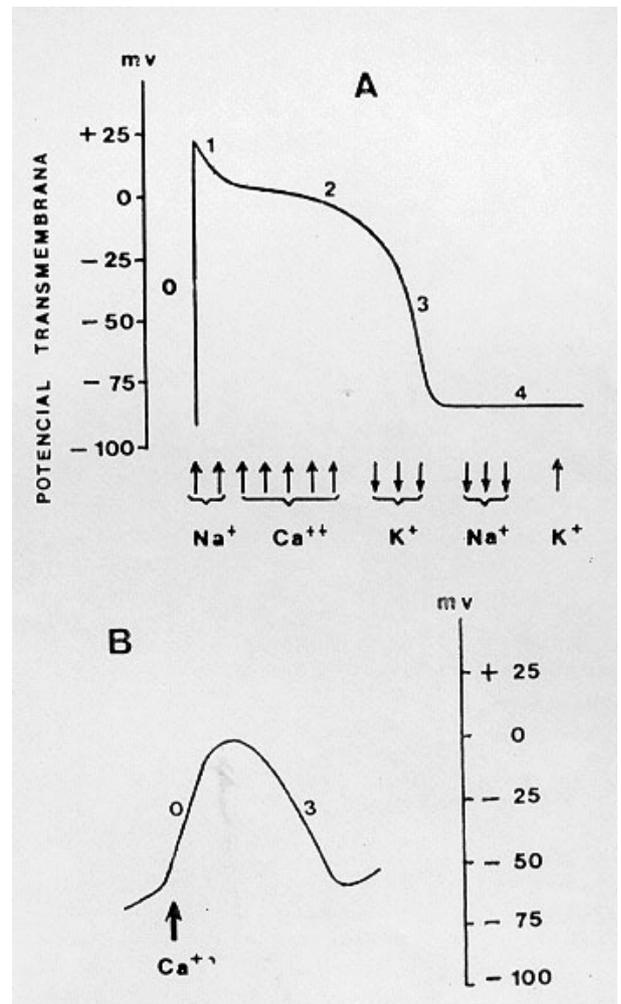


Fig. 1 - Potencial de ação (PA) de resposta rápida (A), registrado nas células miocárdicas e PA de resposta lenta (B), registrado nas células do nó sinoatrial. O PA de resposta rápida inicia-se de um potencial de repouso de -90 mV, sua amplitude é de aproximadamente 120 mV, a velocidade de ascensão rápida (1.000 V/s) e a velocidade de condução 4 m/s. O PA de resposta lenta inicia-se de um potencial de repouso menor (-60 a -50 mV), sua amplitude (aproximadamente 50 mV) e a velocidade de ascensão (5-20 V/s) são também menores, e a velocidade de condução muito lenta (0,01-0,1 m/s).

\* Chefe da Seção de Cardiologia Clínica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Docente-Livre de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.

Durante a fase 0 do PA, quando as células cardíacas são despolarizadas, a condutância da membrana aos íons sódio ( $\text{Na}^+$ ) aumenta rapidamente, resultando em uma corrente cineticamente rápida e transitória, para dentro da célula, através dos assim chamados canais rápidos da membrana celular. Essa corrente depende da concentração de  $\text{Na}^+$  extracelular e pode ser seletivamente bloqueada ou atenuada pela tetrodoxina, pelo aumento da concentração extracelular de íons potássio ( $\text{K}^+$ ) e por agentes antiarrítmicos do grupo I, tipo procainamida e quinidina.

Quando a célula miocárdica é despolarizada de aproximadamente  $-90\text{mV}$  a  $-40\text{mV}$ , pelo influxo de íons  $\text{Na}^+$ , uma segunda corrente para dentro se desenvolve, transportada predominantemente, porém não exclusivamente, por íons  $\text{Ca}^{++}$ , a qual contribui subsequente à fase 2 do PA cardíaco<sup>6-8</sup>. Como a velocidade de ativação e inativação dessa segunda corrente é muito mais lenta do que a da corrente rápida, foi chamada de "corrente lenta". Estima-se que os canais da membrana que transportam a corrente lenta são cerca de 100 vezes mais seletivos para a  $\text{Ca}^{++}$  do que para o  $\text{Na}^+$  ou  $\text{K}^+$ , no miocárdio de mamíferos<sup>7</sup>, justificando a designação "canais de cálcio"<sup>9</sup>. A corrente lenta é bloqueada por compostos inorgânicos, como manganês ( $\text{Mn}^{++}$ ), cobalto ( $\text{Co}^{++}$ ), níquel ( $\text{Ni}^{++}$ ) e lantânio ( $\text{La}^{+++}$ ), e por compostos orgânicos como verapamil, nifedipina, diltiazem e outros.

Nas células contráteis dos átrios e ventrículos, nas fibras de Purkinje e nas regiões distais do nódulo atrioventricular (NAV), o PA depende de ambas as correntes, rápida e lenta. A ascensão rápida inicial da fase 0 (despolarização) é determinada exclusivamente pela corrente rápida de  $\text{Na}^+$ , da qual depende a condução nessas fibras. Nelas, a ativação da corrente lenta participa da parte final da fase 0 e da fase de platô e é responsável pelo acoplamento excitação-contracção. As células marca-passo do nódulo sinoatrial (NSA) e das regiões proximais do NAV, bem como as fibras do anel atrioventricular e dos folhetos mitral e tricúspide e as células musculares lisas, têm um potencial de ação que se eleva lentamente a uma velocidade de condução reduzida, dependentes basicamente da corrente de influxo lento, envolvendo primariamente o  $\text{Ca}^{++}$ <sup>6,7</sup> (fig. 1B). Tais potenciais de ação de resposta lenta podem ser observados em outras células cardíacas em condições anormais, como isquemia, hipóxia e despolarização parcial por exposição a catecolaminas<sup>8</sup>.

Nas células cardíacas contráteis, o PA espalha-se rapidamente do sarcolema para o sistema tubular transversal (sistema T), que consiste de invaginações do sarcolema, especialmente próximo à banda Z, que estão em continuidade direta com os espaços extra e intracelular<sup>10</sup>. Subseqüentemente, o PA atinge o retículo sarcoplasmático, um extenso sistema de túbulos intracelulares, mais ou menos flutuantes no sarcoplasma, com muitos ramos próximos ao sistema T,

ao sarcolema e às miofibrilas contráteis. A difusão da excitação pelo retículo sarcoplasmático resulta na liberação de  $\text{Ca}^{++}$  do mesmo para o espaço intracelular<sup>10</sup>.

O músculo cardíaco contém uma quantidade de cálcio extraordinariamente maior que a requerida para a ativação. Entretanto, o cálcio intracelular, na célula cardíaca em repouso, ou inativa, está ligado ou seqüestrado dentro de muitas estruturas, incluindo a superfície interna do sarcolema e suas invaginações (sistema T), as mitocôndrias e especialmente o retículo sarcoplasmático.

A quantidade de cálcio que entra na célula proveniente do espaço extracelular é, por si só, insuficiente para ativar completamente o aparelho contrátil (miofibrilas). Entretanto, o influxo de  $\text{Ca}^{++}$  durante as fases 0 e 2 do PA induz à liberação de uma grande quantidade de  $\text{Ca}^{++}$  dos depósitos intracelulares, ou seja, do retículo sarcoplasmático<sup>5,11</sup> e, provavelmente também, das mitocôndrias<sup>12</sup> e da superfície interna do sarcolema<sup>13</sup>. Assim, na célula miocárdica em repouso ou inativa, a concentração de  $\text{Ca}^{++}$  no sarcoplasma é  $10^{-7}\text{M}$ ; quando, porém, o  $\text{Ca}^{++}$  é mobilizado das fontes acima mencionadas, essa concentração pode aumentar até 100 vezes ( $10^{-5}\text{M}$ )<sup>14</sup>.

O aumento da concentração intracelular do cálcio livre ou ativo provoca a difusão desse íon para a região das miofibrilas, onde se liga a uma subunidade específica de uma proteína reguladora, a troponina-C. A ligação  $\text{Ca}^{++}$ -troponina provoca alteração na configuração de uma segunda proteína reguladora, tropomiosina, resultando na perda da inibição da interação actina-miosina pelo complexo troponina-tropomiosina. Essa perda da inibição, em presença de energia resultante da degradação do trifosfato de adenosina (ATP) em difosfato de adenosina (ADP) + fósforo inorgânico (Pi), por ação da ATPase cálcio-dependente, induz à interação geradora de força entre a ponte cruzada da miosina e o filamento de actina; esse é tracionado para o centro do sarcômero, com encurtamento das miofibrilas, desenvolvimento de tensão e contracção miocárdica<sup>10</sup> (fig. 2).

O relaxamento muscular ocorre quando as ligações actina-miosina são desfeitas, o que resulta da interrupção do influxo de  $\text{Ca}^{++}$ , associada à recaptção enzimática do íon pelo retículo sarcoplasmático, de modo que o cálcio intracelular declina abaixo de uma concentração crítica e provoca dissociação do  $\text{Ca}^{++}$  da troponina, com a conseqüente inibição da interação actina-miosina pelo complexo troponina-tropomiosina. Durante a fase de recuperação diastólica, o  $\text{Ca}^{++}$  pode ser expelido da célula por um mecanismo de troca  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$  e por um mecanismo de efluxo dependente de ATP<sup>1</sup>.

O número de locais de contracção ativadas e, portanto, a força gerada, parece estar relacionado diretamente à quantidade de  $\text{Ca}^{++}$  livre presente na vizinhança das miofibrilas. Atualmente está bem estabelecido que a tensão miocárdica sistólica e a veloci-

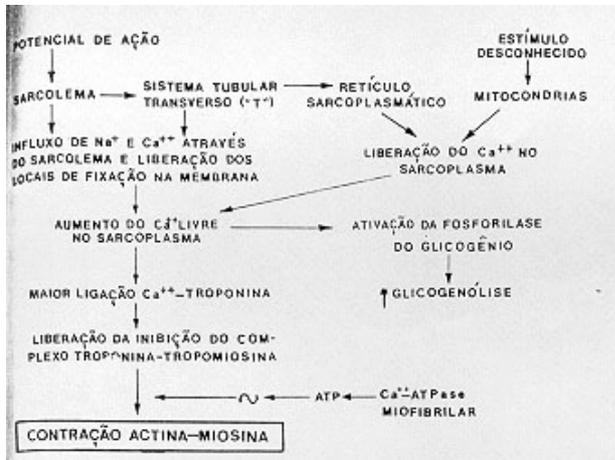


Fig. 2 - Representação esquemática do papel do Ca<sup>++</sup> no processo excitação-contracção (acoplamento eletromecânico) das células miocárdicas contráteis.

dade de seu desenvolvimento são controladas pela velocidade e quantidade de liberação dos íons Ca<sup>++</sup> aos miofilamentos, enquanto a velocidade de declínio da tensão, durante a diástole, depende da velocidade de dissociação do Ca<sup>++</sup> do aparelho contrátil. Portanto, no ventrículo intacto, a cinética do Ca<sup>++</sup> intracelular influencia a velocidade de desenvolvimento da pressão ventricular e o tempo de ejeção, de um lado, e a velocidade de declínio da pressão e de enchimento ventricular, de outro<sup>15,16</sup>.

A maioria das intervenções fundamentais que afetam a contratilidade miocárdica é mediada por alterações do fluxo e da concentração intracelular de Ca<sup>++</sup>. Esse participa importantemente do mecanismo de ação dos agentes inotrópicos positivos, como glicosídeos cardíacos, amins simpaticomiméticas e xantinas. A acidose, reduzindo a quantidade de Ca<sup>++</sup> liberado do retículo sarcoplasmático, é parcialmente responsável pelo efeito inotrópico negativo da isquemia<sup>3</sup>.

### Musculatura lisa vascular

A contracção da musculatura lisa vascular nas paredes das artérias e arteríolas coronárias e sistêmicas depende, também, da interação actina-miosina, cuja causa primária é, igualmente, a elevação da concentração do Ca<sup>++</sup> citoplasmático. Entretanto, há algumas diferenças entre o processo da contracção na musculatura lisa vascular e no miocárdio<sup>17,18</sup>. Embora a proteína reguladora tropomiosina esteja presente no aparelho contrátil do músculo liso, sua função é desconhecida. A outra proteína reguladora da contracção nas células miocárdicas, a troponina, é substituída no músculo liso por uma pequena proteína (PM 16.500 daltons), chamada calmodulina. Quando a concentração do Ca<sup>++</sup> intracelular se eleva a aproximadamente 10<sup>-6</sup>M, o íon liga-se à calmodulina e o complexo Ca<sup>++</sup>-calmodulina ativa a enzima miosina-quinase. Esta, por sua vez, fosforila a

cadeia leve da miosina, o que permite à miosina interagir com a actina, induzindo à contracção da musculatura lisa e à vasoconstricção.

Outrossim, a ação dos agonistas beta-adrenérgicos provoca efeitos diferentes em ambos os tipos de músculo. Nas células miocárdicas, a elevação da concentração do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), induzida pela estimulação beta-adrenérgica, aumenta a velocidade de transporte do Ca<sup>++</sup> aos miofilamentos e, portanto, estimula a contracção<sup>19</sup>. Nas células musculares lisas vasculares, os agonistas beta-adrenérgicos também aumentam a concentração do AMPc, porém, provocam relaxamento muscular (vasodilatação), através de dois prováveis mecanismos: a) ativação da proteína-quinase dependente do AMPc, a qual acelera o efluxo de Ca<sup>++</sup> das células musculares lisas e previne o influxo transmembrana do íon, reduzindo sua concentração intracelular<sup>17</sup>; b) a própria miosina-quinase pode ser inibida por um sistema enzimático mediado pelo AMPc, resultando em redução da fosforilação da cadeia leve de miosina e relaxamento da musculatura lisa vascular<sup>17</sup>.

A ocorrência de tono miogênico, seja tônico ou fásico, é característica da maioria das células musculares lisas vasculares e depende da disponibilidade de Ca<sup>++</sup> intercelular. O controle ativo da função vascular depende de alterações do grau de contracção das células musculares lisas da parede dos vasos sanguíneos. No organismo intacto, o sistema nervoso simpático é o mais importante determinante da função vascular<sup>20-22</sup>. Na maioria dos vasos sanguíneos, a noradrenalina liberada das terminações nervosas simpáticas liga-se a receptores alfa-adrenérgicos da membrana das células musculares lisas. Esta ligação ativa o processo contrátil primariamente por aumentar a permeabilidade da membrana celular ao Ca<sup>++</sup> extracelular. Se isso requer a despolarização da membrana e, assim, presumivelmente, abertura dos canais operados por potenciais, ou pode ocorrer independentemente de alteração dos potenciais da membrana, por abertura de canais ativados por receptores, é assunto controverso<sup>21,22</sup>.

Dois subtipos de receptores alfa, alfa<sub>1</sub> e alfa<sub>2</sub>, podem estar presentes na musculatura lisa vascular. Nas<sup>2</sup> artérias, a maioria dos receptores alfa-adrenérgicos pertence ao subtipo alfa<sub>1</sub>, enquanto as veias, especialmente as cutâneas, contêm receptores alfa<sub>2</sub>. De Mey e Vanhoutte sugeriram que a estimulação<sup>2</sup> alfa<sub>2</sub>-adrenérgica da musculatura lisa vascular causa, preferencialmente, aumento da entrada de Ca<sup>++</sup> na célula, enquanto a estimulação alfa<sub>1</sub>-adrenérgica resultaria, principalmente, em aumento da mobilização celular do íon ativador.

### CANAIS DE CÁLCIO

As células miocárdicas são circundadas por uma membrana (sarcolema) que separa o citosol dentro

das células (sarcoplasma) do espaço extracelular. Dentro das células, outras membranas intracelulares delimitam regiões especializadas em compartimentos químicos especiais. A função essencial da membrana é prover uma barreira entre as regiões aquosas dentro e fora da célula e os vários compartimentos internos, ao mesmo tempo em que, para controlar as composições químicas das diferentes regiões aquosas, dispõem da capacidade de transportar vários materiais para um lado ou outro da membrana<sup>24</sup>.

O sarcolema é composto de uma camada interna, o plasmalema, considerada a membrana unitária celular básica, que apresenta uma dupla camada lipídica, composta de fosfolípidos, de cerca de 7 a 9nm de espessura, e, externamente, o glicocalix ou membrana basal, com cerca de 50nm de espessura<sup>1</sup>.

Inseridas dentro de uma camada fosfolipídica do plasmalema há numerosas macromoléculas globulares, com propriedades semelhantes às proteínas e glicoproteínas. Entre essas proteínas encontra-se uma variedade de sítios receptores de hormônios, neurotransmissores e drogas; enzimas ligadas à membrana, como a Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase e a adenilciclase; e diversas outras proteínas de pequeno peso molecular que podem desempenhar papel regulador na modulação da contração muscular<sup>1</sup>.

Proteínas macromoleculares que atravessam a dupla camada lipídica delimitam espaços, ou canais, através dos quais os íons podem mover-se seletivamente de um lado ao outro do sarcolema em contraste com os canais rápidos de íon Na<sup>+</sup>, os portões dos canais de íon Ca<sup>++</sup> abrem-se e fecham-se mais lentamente e a cinética da corrente iônica é muito menor, donde o termo canal lento. Conhece-se mais sobre as propriedades fisiológicas dos canais de íons sensíveis à voltagem do sarcolema, do que sobre sua estrutura física. Porém, como eles são altamente seletivos para determinado íon, presume-se que cada canal contém um filtro seletivo que determina o tipo de íon que pode passar através do mesmo. A movimentação dos íons que cruzam a membrana é controlada por estruturas carregadas dos canais, designadas portões, cuja abertura ou fechamento é determinada por sensores de voltagem, ativados por alterações dos potenciais de ação transmembrana<sup>16,24,25</sup> (fig. 3).

Quando uma onda de despolarização se aproxima da região da membrana que contém os canais de Ca<sup>++</sup>, a redução do potencial transmembrana, isto é, a diminuição da negatividade elétrica no interior da célula, provoca a ativação e abertura dos portões, permitindo ao Ca<sup>++</sup> atravessar a membrana e penetrar nas células. O portão fecha-se quando o interior da célula se torna novamente eletronegativo, ou seja, quando se restaura o nível de repouso do potencial transmembrana.

É provável que existam ao menos dois diferentes tipos de canais de Ca<sup>++</sup>. Um, o canal dependente de

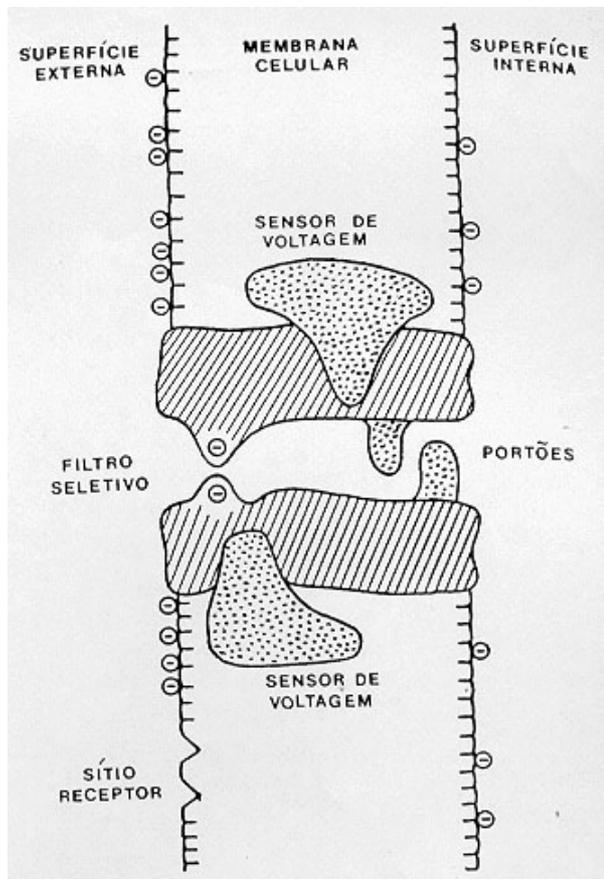


Fig. 3 - Representação esquemática de um "canal de cálcio".

voltagem ou potencial, no qual o movimento do Ca<sup>++</sup> é controlado por potenciais elétricos, é ativado pelo declínio do potencial transmembrana e responsável pela geração do PA. O outro, canal operado por receptores, é controlado por receptores do sarcolema, e permite o influxo de Ca<sup>++</sup> sem a despolarização da membrana ou com discretas alterações de seu potencial<sup>16,25,26</sup>.

Diversos cátions, como Co<sup>++</sup>, Mn<sup>++</sup>, Ni<sup>++</sup> e La<sup>+++</sup>, podem bloquear os canais de cálcio dependentes de voltagem e, conseqüentemente, um grande número de processos ativados pelo cálcio. Embora esses íons sejam considerados bloqueadores dos canais de cálcio, o interesse clínico em seu uso é limitado, devido aos potentes efeitos gerais. Importantes, clinicamente, são os bloqueadores orgânicos, que constituem objeto deste artigo.

Os agonistas beta-adrenérgicos no músculo cardíaco aumentam o influxo de Ca<sup>++</sup> através dos canais operados por receptores e, conseqüentemente, aumentam a contratilidade, a frequência cardíaca e a velocidade de condução do impulso. O mesmo ocorre com os agonistas alfa adrenérgicos na musculatura lisa dos vasos, que provocam constrição das arteríolas.

**REGULAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DO CÁLCIO NO SARCOPLASMA**

A concentração de  $Ca^{++}$  no citoplasma miocárdico é controlada por diversos mecanismos que regulam a entrada e saída desse íon e os movimentos do mesmo dentro da célula. Entre esses mecanismos devem ser destacados<sup>15,16</sup> (fig. 4):

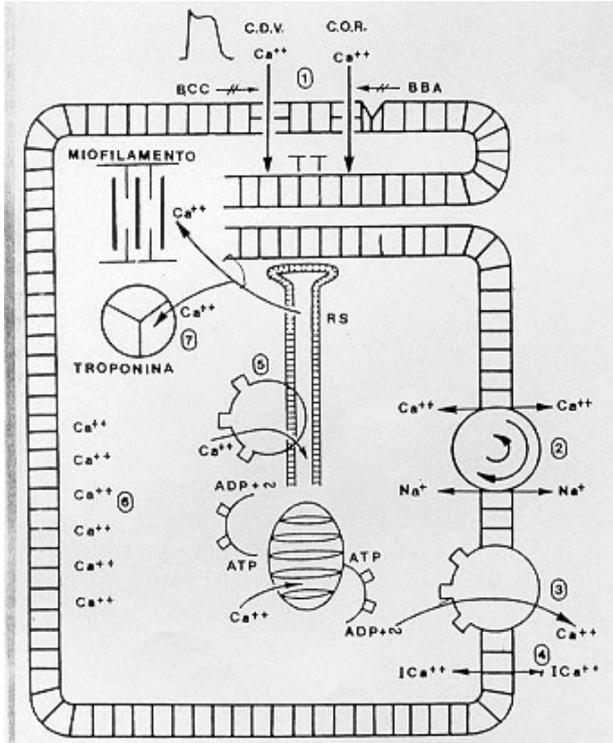


Fig. 4 - Mecanismos que controlam a concentração do  $Ca^{++}$  intracelular (vide texto). Modificado de Braunwald<sup>16</sup>. CDV - canal dependente de voltagem. COR - canal operado por receptor. TT - túbulo transverso. RS - retículo sarcoplasmático. ATP - trifosfato de adenosina. ADP - difosfato de adenosina. Os números em círculo correspondem aos diferentes mecanismos, conforme descrito no texto.

1. Influxo de cálcio na célula, a favor de seu gradiente de concentração, através dos canais lentos do sarcolema, seja dos canais dependentes de voltagem (corrente de influxo lento eletrogênica), seja dos canais operados por receptores (corrente ativada por agonistas beta-adrenérgicos).

2. Efluxo de cálcio da célula, por um mecanismo de troca acoplada, ou seja, um sistema de troca bidirecional  $Na^{+}-Ca^{++}$ , que medeia o movimento de  $Ca^{++}$  através do sarcolema<sup>8</sup>. A energia requerida por esse sistema, para expulsar o  $Ca^{++}$  da célula contra seu gradiente de concentração, parece ser fornecida pelo influxo de  $Na^{+}$ , ao longo de seu gradiente eletroquímico<sup>15,16</sup>. A direção da troca, num determinado momento, depende das concentrações extra e intracelulares relativas do  $Na^{+}$  e do  $Ca^{++}$ . Quando a concentração intracelular de  $Na^{+}$  aumenta, o  $Ca^{++}$  entra na célula; quando a concentração

intracelular de  $Ca^{++}$  aumenta, ou a de  $Na^{+}$  declina, o  $Ca^{++}$  move-se para fora da célula e vice-versa. Os glicosídeos cardiotônicos inibem a  $Na^{+}, K^{+}$ -ATPase e, portanto, a bomba responsável pela troca  $Na^{+}-K^{+}$ , elevando a concentração intracelular de  $Na^{+}$ . O  $Ca^{++}$  entra na célula como conseqüência da troca  $Na^{+}-Ca^{++}$ , resultando em efeito inotrópico positivo<sup>27</sup>

3. Expulsão de cálcio da célula, por um mecanismo que requer energia, envolvendo a  $Ca^{++}$ -ATPase do sarcolema.

4. Movimentos seletivos de cálcio, a favor de seu gradiente de concentração, diretamente através do sarcolema e não pelos canais lentos, e que podem ser estimulados por diversos ionóforos.

5. Transporte de cálcio para dentro do retículo sarcoplasmático e seu seqüestro nessa estrutura, contra um alto gradiente de concentração. Esse é um processo que requer energia, mediado pela  $Ca^{++}, Mg^{++}$ -ATPase da membrana do retículo sarcoplasmático.

6. Captação e liberação do cálcio por outras estruturas intracelulares, especialmente as mitocôndrias e a superfície interna do sarcolema.

7. Tamponamento do  $Ca^{++}$  por proteínas intracelulares, como calmodulina, troponina-C e cadeias leves da fosforilase da miosina.

Como a concentração e o relaxamento miocárdico dependem essencialmente de variações cronológicas precisas da concentração de  $Ca^{++}$  sarcoplasmático, alterações em qualquer dos mecanismos acima podem interferir com o desempenho cardíaco<sup>16</sup>. Essas alterações medeiam os efeitos de intervenções físicas, iônicas e farmacológicas que alteram a contratilidade miocárdica.

**NOMENCLATURA E ESTRUTURA QUÍMICA**

Compostos atualmente catalogados como bloqueadores dos canais de cálcio estão em uso clínico há mais de 20 anos, rotulados de "vasodilatadores". Contudo, somente após os trabalhos clássicos de Fleckenstein<sup>3,28</sup>, o mecanismo de ação dessas drogas, seus efeitos farmacológicos e potencial de aplicação clínica foram adequadamente avaliados. Os bloqueadores dos canais de cálcio, constituem uma das grandes conquistas da terapêutica cardiológica nos últimos anos, à semelhança do observado com os bloqueadores beta-adrenérgicos.

Essas substâncias não antagonizam os efeitos celulares do íon ativador, porém o seu transporte transmembrana. Em conseqüência, nomes como "antagonistas do cálcio" e "bloqueadores do cálcio", embora largamente utilizados, são cientificamente incorretos<sup>21</sup>. Outrossim, não obstante os canais lentos transportem predominantemente correntes de  $Ca^{++}$ , podem transportar correntes de  $Na^{+}$ , de modo que a expressão "bloqueadores dos canais lentos" é também sujeita a limitações. Ultimamente, as designações "bloqueadores dos canais de cálcio" ou "bloqueadores da entrada de cálcio" têm sido propostos

como melhor exprimindo seu mecanismo de ação fundamental<sup>7,21,24</sup>.

Os bloqueadores dos canais de cálcio são compostos quimicamente heterogêneos, isto é, apresentam estruturas moleculares muito variadas, possivelmente responsáveis por suas diferentes especificidades tissulares e ações farmacológicas (quadro 1, fig. 5).

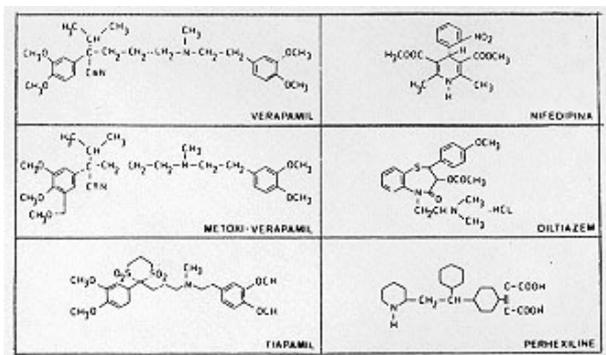


Fig. 5 - Fórmulas estruturais de alguns bloqueadores dos canais de cálcio.

Portanto, é improvável que a propriedade de bloquear os canais de cálcio, subjacente à utilidade clínica desses compostos, se restrinja a uma configuração química altamente específica, como é o caso dos bloqueadores beta-adrenérgicos<sup>29</sup>. Os estudos mais recentes evidenciaram que a heterogeneidade dos bloqueadores dos canais de cálcio se refere não apenas a sua estrutura química, como também à localização e identidade dos locais específicos de ligação e aos efeitos precisos no funcionamento dos canais de cálcio<sup>29</sup>.

#### QUADRO I - Classificação química dos bloqueadores dos canais de cálcio.

DERIVADOS DA PAPAVERINA
Verapamil
D-600, metoxiverapamil ou galopamil
Tiapamil
Fendilina
DERIVADOS DA DIHIDROPERIDINA
Nifedipina
Niludipina
Nitrendipina
DERIVADOS DA BENZOTMAZIPINA
Diltiazem
DERIVADOS DA PMPERAZINA
Lidoflazina
Cinartizina
Flunarizina
OUTROS
Prenilamina
Perhexilina
Molsidomine

#### MECANISMO DE AÇÃO FUNDAMENTAL - BASES SUBCELULARES

O mecanismo de ação fundamental dos bloqueadores dos canais de cálcio é o bloqueio dos canais lentos da membrana dependentes de voltagem ou potencial nas células miocárdicas contráteis, em algu-

mas células musculares lisas vasculares, inibindo o influxo de  $Ca^{++}$  e, conseqüentemente, reduzindo a concentração intracelular de  $Ca^{++}$  e a disponibilidade de  $Ca^{++}$  livre no citoplasma.

Esses compostos atuam predominantemente nos canais de cálcio dependentes de voltagem<sup>30</sup>; as concentrações necessárias para bloquear os canais operados por receptores são muito maiores do que as utilizadas na prática clínica<sup>16</sup>. Igualmente, em doses terapêuticas, outros eventos envolvendo o  $Ca^{++}$ , como a captação e liberação pelo retículo sarcoplasmático, a interação com as miofibrilas e a calmodulina, e o mecanismo de troca  $Na^{+}-Ca^{++}$ , provavelmente não seja afetados<sup>29</sup>.

A dose-dependência e a estereoespecificidade das ações eletrofisiológicas e farmacológicas dos bloqueadores dos canais de cálcio, que freqüentemente se manifestam em concentrações nanomolares, indicam que essas substâncias podem interagir, direta e especificamente, com receptores localizados na membrana, associados aos canais seletivos de cálcio sensíveis à voltagem, possivelmente de maneira análoga à ligação dos agonistas e antagonistas beta-adrenérgicos em relação aos seus receptores<sup>15,29</sup>.

Estudos recentes com o emprego de isótopos radioativos evidenciaram que, para os derivados da dihidroperidina (nifedipina, nitrendipina), existem locais de ligação altamente específicos, tanto nas membranas das células miocárdicas como das células musculares lisas<sup>31</sup>. Essa interação é saturável, reversível, estereo-seletiva e específica para a membrana celular<sup>29</sup>. Outros bloqueadores dos canais de cálcio podem interagir com a membrana celular de forma geral e não específica, causando uma alteração configuracional que resulta em alteração do funcionamento dos canais  $Ca^{++}$  e/ou da disponibilidade de  $Ca^{++}$  para transporte interno<sup>29</sup>.

De outra parte, a interação dos bloqueadores dos canais de cálcio com os receptores apropriados pode modificar o funcionamento dos canais de cálcio de diferentes maneiras: reduzindo o número de canais funcionantes num determinado momento, inibindo a indutância dos canais individualmente, ou alterando a cinética dos canais.

O verapamil, especialmente seu *levo*-isômero ou isômero óptico negativo, que é muito mais potente que o *dextro*-isômero, altera o número de canais disponíveis para o transporte, mas, também, a cinética dos canais, exercendo acentuada influência na velocidade de ativação, inativação e recuperação, particularmente aumentando o tempo necessário para recuperação do canal após cada despolarização<sup>32</sup>. Em conseqüência, seus efeitos são dependentes da freqüência cardíaca. Ademais, o verapamil afeta o efluxo de  $K^{+}$  na fase tardia da repolarização e, em altas doses, o influxo de  $Na^{+}$  (corrente rápida), especialmente seu *dextro*-isômero ou isômero óptico positivo<sup>32,33</sup>. O diltiazem afeta também a corrente rápida de  $Na^{+}$  em altas concentrações<sup>33</sup>.

A nifedipina reduz a corrente de influxo lento de maneira dose-dependente, diminuindo o número de canais lentos funcionantes, porém sem afetar a cinética dos canais<sup>33</sup>. A nifedipina não influencia a corrente rápida de sódio.

#### EFEITOS FARMACOLÓGICOS ELETROFISIOLÓGICOS E HEMODINÂMICOS

O grau variável de seletividade tecidual dos bloqueadores dos canais de cálcio determina diferenças quantitativas em suas ações sobre o miocárdio contrátil, o tecido específico de condução e a musculatura lisa vascular. Em animais intactos e no homem, tais diferenças são responsáveis por variações nos efeitos farmacológicos, eletrofisiológicos e hemodinâmicos, nas propriedades terapêuticas e nas reações potencialmente adversas.

Para os compostos mais comumente empregados, a seletividade tecidual poderia ser assim esquematizada<sup>29</sup>: nifedipina: vascular > miocárdica > nodal; verapamil: nodal > miocárdica = vascular; diltiazem: vascular > miocárdica = nodal.

#### Tecido específico de condução

**Nódulo sinoatrial** - Os bloqueadores dos canais de cálcio, como um grupo, deprimem a fase quatro da despolarização, isto é, reduzem a velocidade de despolarização diastólica, das células automáticas do NSA<sup>34</sup>. Esses efeitos são facilmente demonstrados em preparações isoladas, pela injeção dos agentes diretamente nas artérias que suprem o NSA<sup>35</sup> e não parecem ser mediados via sistema nervoso autônomo, porque ocorrem em presença de bloqueio autonômico com atropina e propranolol<sup>34</sup>. Entretanto, os agonistas beta-adrenérgicos, que aumentam a magnitude da corrente de influxo lento através dos canais operados por receptores, pela elevação do AMPc, podem antagonizar essa propriedade inibitória.

“In vitro”, os efeitos finais nem sempre correspondem aos observados nas preparações “In vitro” e são variáveis para os diversos bloqueadores dos canais de cálcio. Essas variações dependem de: a) diferenças quantitativas na propriedade depressora direta sobre a geração de impulsos do NSA (fase quatro da despolarização dos tecidos automáticos); b) diferenças na atividade vasodilatadora periférica e, conseqüentemente, no ajuste reflexo do tono simpático; c) potência variável em inibir a liberação de neurotransmissores nas terminações nervosas simpáticas, ou seja, em antagonizar a excitação simpática não competitivamente<sup>22,36</sup>.

O verapamil e outros agentes, como galopamil, diltiazem, prenilamina, e perhexiline, exercem efeito cronotrópico negativo, com tendência a baixar a frequência cardíaca, devido à potente ação depressora direta do NSA, enquanto as substâncias desprovidas de tal ação, como a nifedipina, apresentam tendência a elevar a frequência cardíaca, por preponderar em seu efeito final a atividade reflexa simpática.

**Nódulo atrioventricular** - Essas diferenças refletem-se, também nos efeitos diversos que os bloqueadores dos canais de cálcio exercem sobre a condução atrioventricular (AV) “In vitro”. O verapamil deprime a condução AV<sup>37,38</sup>. O diltiazem, o galopamil e o tiapamil exibem efeitos similares, qualitativamente, com diferenças quantitativas, porém o mesmo não ocorre com a nifedipina, que pode encurtar o período refratário efetivo do NAV e aumentar a velocidade de condução<sup>38</sup>. Entretanto, em corações desnervados, a nifedipina pode também retardar a condução no NAV<sup>38</sup>.

Diferentemente do mecanismo de depressão da condução AV observado com os bloqueadores beta-adrenérgicos e as intervenções parassimpaticomiméticas, que alteram o tráfego de impulsos autonômicos através do NAV, o verapamil parece prolongar a refratariedade do NAV, por ação direta nos canais lentos de suas fibras<sup>34</sup>, reduzindo a amplitude do PA nas regiões juncionais superiores e médias<sup>35,39</sup>.

Verapamil e diltiazem aumentam os períodos refratários efetivo e funcional do NAV e podem prolongar o intervalo P-R, devido a aumento do intervalo A-H, enquanto a nifedipina reduz essas variáveis, provavelmente por aumento reflexo do tono simpático conseqüente à vasodilatação periférica<sup>38,40</sup>.

#### Células miocárdicas contráteis

Ao inibir o influxo de Ca<sup>++</sup> nas fibras miocárdicas contráteis, os bloqueadores dos canais de cálcio reduzem a concentração intracelular de Ca<sup>++</sup> e a disponibilidade de Ca<sup>++</sup> livre no sarcoplasma. Em conseqüência, diminui a mobilização desse íon para a região das miofibrilas, reduz-se a ligação do Ca<sup>++</sup> com a troponina-C e há menor ativação do complexo troponina-tropomiosina. Simultaneamente, diminui a atividade da ATPase Ca<sup>++</sup>-ativada miofibrilar, com menor hidrólise de ATP e menor liberação de energia. Resultam inibição parcial do acoplamento excitação - contração e declínio da contratilidade miocárdica, com diminuição do consumo de energia e de oxigênio<sup>3,41</sup>.

**Proteção do miocárdio isquêmico** - O papel do Ca<sup>++</sup> como mediador da lesão celular irreversível, independentemente da agressão inicial primária, tem recebido crescente atenção nos estudos sobre o miocárdio, fígado e outros tecidos. A interação entre isquemia miocárdica e concentração de Ca<sup>++</sup> no sarcoplasma é complexa (fig. 6).

A isquemia, resultante da redução crítica do fluxo coronário, freqüentemente associada a aumento do consumo de oxigênio miocárdico, depleta os estoques de ATP do músculo cardíaco. A depleção de ATP inibe a atividade das bombas responsáveis pela captação do Ca<sup>++</sup> pelo retículo sarcoplasmático e pela extrusão do Ca<sup>++</sup> das células, além de interferir com a troca transmembrana Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>, o que ele-va a concentração intracelular de Na<sup>+</sup>, aumentando ainda mais a concentração intracelular de Ca<sup>++</sup>, atra-

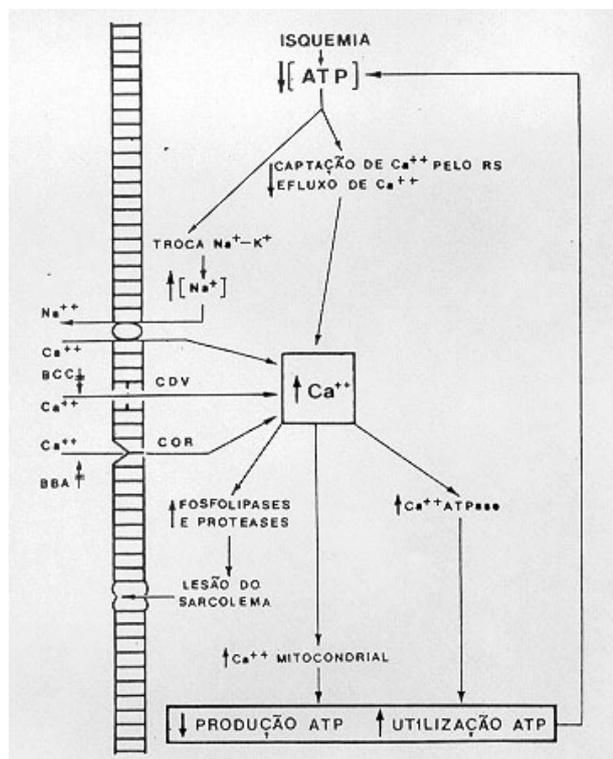


Fig. 6 - Interação entre isquemia miocárdica e concentração de  $\text{Ca}^{++}$  intracelular (Apud Braunwald<sup>16</sup>). ATP - trifosfato de adenosina. CDV - canal dependente de voltagem. COR - canal operado por receptor. BCC - bloqueadores dos canais de cálcio. BBA - bloqueadores beta-adrenérgicos.

vés do aumento da troca  $\text{Na}^{+}-\text{Ca}^{++}$ . O aumento da concentração intracelular de  $\text{Ca}^{++}$  inicia um círculo vicioso depletoando adicionalmente os estoques de ATP, porque provoca<sup>16</sup> a) sobrecarga de  $\text{Ca}^{++}$  nas mitocôndrias, associada a modificações estruturais indicativas de depósito de corpos densos ricos em  $\text{Ca}^{++}$  no interior dessas organelas, comprometendo ainda mais a produção de ATP, e maior utilização de ATP para expulsar o  $\text{Ca}^{++}$  das mesmas; b) ativação das  $\text{Ca}^{++}$ -ATPases intracelulares, as quais aumentam a utilização de ATP; c) ativação das fosfolipases e proteases do sarcolema, que afetam a estrutura da membrana celular, comprometendo sua integridade.

O aumento da concentração intracelular de  $\text{Ca}^{++}$  causa, pois, queda da produção e aumento da utilização de ATP, com a conseqüente depressão dos estoques celulares de fosfatos altamente energéticos, indispensáveis à manutenção da viabilidade celular, efeitos esses aditivos em relação ao seu potencial de mediar a injúria das células isquêmicas. Inibindo a entrada de  $\text{Ca}^{++}$  na célula e reduzindo a concentração intracelular e intramiocárdica do íon, os bloqueadores dos canais de cálcio interferem com esses processos e protegem o miocárdio isquêmico<sup>16,33,42</sup>.

Em decorrência da elevação do  $\text{Ca}^{++}$  citoplasmático e da redução dos níveis de ATP intracelular, com-

promete-se o desempenho mecânico ventricular. O relaxamento miocárdico é incompleto, a curva pressão-volume diastólico é deslocada para cima isto é, a qualquer nível de volume ventricular a pressão intraventricular é mais elevada, e o ventrículo torna-se menos complacente<sup>16,43</sup>. Demonstrou-se relação direta entre a quantidade de  $\text{Ca}^{++}$  acumulado nas mitocôndrias e o grau de rigidez ventricular após episódio isquêmico<sup>33</sup>. Os bloqueadores dos canais de cálcio favorecem o relaxamento diastólico e reduzem a pressão diastólica ventricular esquerda e a pressão capilar pulmonar, durante isquemia miocárdica.

### Musculatura vascular lisa

A maior uniformidade das ações eletrofisiológicas dos bloqueadores dos canais de cálcio observa-se em relação aos efeitos na musculatura vascular lisa. Bloqueando o influxo de  $\text{Ca}^{++}$  e a mobilização do íon dos depósitos celulares, esses compostos reduzem a concentração intracelular do  $\text{Ca}^{++}$  nas células musculares lisas dos vasos, inibem a contração da actomiosina e a atividade miogênica dessas células, provocando vasodilatação<sup>44,45</sup>.

Artérias coronárias - Em concentrações equimoleculares, os bloqueadores dos canais de cálcio são mais potentes inibidores do acoplamento excitação-contracção dos vasos coronários do que nos tecidos miocárdicos<sup>41,46</sup>. Entre os diversos compostos, a nifedipina apresenta a mais potente atividade vasodilatadora, coronária e periférica, e a mais intensa resposta reflexa simpática. Doses de verapamil e diltiazem que provocam o mesmo grau de vasodilatação da nifedipina ocasionam efeitos cronotrópicos e dromotrópicos negativos maiores e menor atividade simpática reflexa.

Os estudos eletrofisiológicos "In vitro" de Harder e col.<sup>47</sup> mostraram que o verapamil, em concentração  $10^{-6}\text{M}$ , bloqueia o PA dependente do  $\text{Ca}^{++}$  e abole a resposta lenta, tanto dos grandes vasos coronários, como pequenos, enquanto a adenosina bloqueia o PA somente nos pequenos vasos e a nitroglicerina, preferencialmente, nos grandes vasos coronários.

Investigações experimentais e em pacientes com angina de peito e obstrução crítica de artéria coronária demonstraram que o verapamil e a nifedipina: dilatam significativamente tanto os vasos normais como os segmentos estenosados de artéria coronária e tanto os grandes ramos epicárdicos como os ramos menores (componente de resistência da circulação coronária) e os vasos colaterais; provocam redução da resistência vascular coronária total e aumento do fluxo coronário; aumentam preferencialmente a perfusão às zonas isquêmicas, não induzindo ao fenômeno do "roubo"; e previnem as manifestações metabólicas e funcionais da isquemia miocárdica induzidas por "pacing"<sup>42,48-54</sup>.

Ademais, evidências experimentais, em preparações isoladas de artérias coronárias epicárdicas, e, no homem, durante cinecoronariografia, indicaram

que os bloqueadores dos canais de cálcio inibem a constricção causada por diversos agentes mediados do vasoespasm coronário, incluindo substâncias endógenas - catecolaminas, angiotensina, acetilcolina, histamina, 5-hidroxitriptamina, prostaglandinas e tromboxane A -e pelo maleato de ergonovina, utilizado em laboratório com fins diagnósticos<sup>21,22,5558</sup>.

Segundo Ginsburg e col.<sup>59</sup>, os bloqueadores dos canais de cálcio são eficazes em inibir a constricção causada por todos esses agentes porque atuam em local situado além dos receptores.

**Artérias, arteríolas e veias sistêmicas** - Na maioria das artérias e arteríolas e nas veias esplâncnicas, os bloqueadores dos canais de cálcio inibem as respostas vasoconstrictoras provocadas pela estimulação nervosa simpática e pelos agonistas alfa adrenérgicos. Isso sugere que, nas células musculares lisas dos vasos, as catecolaminas ativam o processo contrátil por aumentar a permeabilidade da membrana celular ao Ca<sup>++</sup> extracelular.

A dilatação dos vasos pré-capilares (artérias e arteríolas) reduz a resistência vascular periférica, um dos principais determinantes da impedância circulatória e, portanto, a pós-carga e a pressão arterial, efeitos hemodinâmicos que resultam em diminuição do trabalho cardíaco e do consumo de oxigênio miocárdico<sup>52,60</sup>. Esses efeitos são mais pronunciados com a nifedipina e o verapamil, o que explica seu emprego potencial como agentes anti-hipertensivos<sup>22</sup>.

Embora dilatando preferencialmente os vasos pré-capilares e com atividade venodilatadora bem menor do que a dos nitratos<sup>3</sup>, os bloqueadores dos canais de cálcio atuam também em nível pós-capilar e dilatam as veias esplâncnicas<sup>22</sup>. Em consequência, diminuem o retorno venoso, o volume e a pressão de enchimento ventriculares, reduzindo a pré-carga, a tensão parietal ventricular e o consumo de oxigênio miocárdico<sup>22,61</sup>. As veias cutâneas e musculares são menos sensíveis a esses compostos, o que resulta em pequena interferência com os ajustes termorregulares e ortostáticos do sistema venoso periférico<sup>21,22</sup>.

### Desempenho ventricular esquerdo

“In vitro”, todos os bloqueadores dos canais de cálcio exercem efeito inotrópico negativo, reduzindo significativamente a contratilidade miocárdica, por interferirem com o acoplamento excitação contração<sup>8,22,36</sup>. A depressão da contratilidade miocárdica pelo verapamil, diltiazem e nifedipina tem sido demonstrada em várias preparações isoladas de músculo cardíaco<sup>45,52,62</sup>.

Entretanto, no animal intacto e no homem, os efeitos inotrópicos negativos dos bloqueadores dos canais de cálcio são minimizados ou completamente antagonizados pela redução de pós-carga e da pré-carga e pelos reflexos homeostáticos simpáticos, conseqüentes à queda da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial, que tendem a melhorar o desempenho cardíaco<sup>14,36</sup>. Ademais, a potente ação va-

sodilatadora coronária, aumentando a perfusão ao miocárdio isquêmico, contribui para melhorar a contratilidade miocárdica. O efeito final dessas drogas no desempenho cardíaco é, pois, a resultante final de uma complexa interação de ações farmacológicas diretas, efeitos indiretos e fenômenos reflexos, induzindo alterações simultâneas da contratilidade, pré-carga, pós-carga, frequência cardíaca e perfusão coronária<sup>14,36</sup>.

Ferlinz e col.<sup>60</sup> demonstraram que a injeção intravenosa de verapamil (0,1 mg/kg) em “bolus”, seguida de infusão contínua (0,005 mg/kg/min), em pacientes com aterosclerose coronária submetidos a estudo hemodinâmico, reduziu acentuadamente a pressão aórtica média e a resistência vascular sistêmica, com melhora dos índices de desempenho ventricular esquerdo: fração de ejeção, índice cardíaco e velocidade média de encurtamento circunferencial da fibra. As modificações da frequência cardíaca não foram significantes.

Diversos trabalhos de autores nacionais, empregando verapamil via intravenosa (10 mg) e nifedipina via sublingual (10 a 20mg), evidenciaram redução consistente da resistência vascular periférica, pressão aórtica e pressão sistólica do ventrículo esquerdo, aumento do volume sistólico, índice cardíaco e fração de ejeção e diminuição da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, com efeitos variáveis sobre a dp/dt VE e frequência cardíaca<sup>63-67</sup>.

Os efeitos diretos e finais dos bloqueadores dos canais de cálcio, em humanos, foram demonstrados pela administração intracoronária e sistêmica, respectivamente<sup>68,69</sup>. A injeção seletiva de nifedipina (0,1mg) na artéria coronária esquerda revela dois dos efeitos diretos, vasodilatação coronária e inotropismo negativo, com aumento da saturação de oxigênio do seio coronário, aumento da pressão diastólica final e redução da pressão sistólica do ventrículo esquerdo, da dp/dt VE e da Vmáx. Em contraste, a administração intravenosa de nifedipina, em doses que aumentam a saturação de oxigênio do seio coronário a níveis similares, revela os efeitos hemodinâmicos diretos e reflexos, observando-se queda da pressão sistólica do ventrículo esquerdo, em consequência da vasodilatação periférica, com os efeitos inotrópicos negativos sendo contrabalançados por mecanismos reflexos e pela redução das resistências vasculares periférica e coronária.

Em pacientes com infarto miocárdico agudo não complicado, verapamil, nifedipina e diltiazem, administrados por via oral, não provocaram efeitos hemodinâmicos indesejáveis<sup>70-72</sup>.

As evidências indicam, pois, que o débito cardíaco e o índice cardíaco não se reduzem e podem mesmo elevar-se, com os bloqueadores dos canais de cálcio, quando a função ventricular esquerda é normal ou apenas moderadamente comprometida. Contudo, cautela deve ser observada no emprego dessas drogas em pacientes com função ventricular esquerda severamente comprometida, pela possibilidade de

agravarem-se os distúrbios hemodinâmicos. Recentemente, entretanto, Manfroi e col.<sup>73</sup> sugeriram que, mesmo nessa condição, a utilização adequada dos bloqueadores dos canais de cálcio, ao lado das medidas clássicas, pode contribuir para a melhora das manifestações de insuficiência cardíaca congestiva.

As respostas hemodinâmicas ao exercício, após administração de bloqueadores dos canais de cálcio a pacientes com insuficiência coronária, são similares às observadas no estado de repouso<sup>14</sup>. Verifica-se redução da pressão arterial, da pressão sistólica do ventrículo esquerdo e da resistência vascular periférica total, com aumentos reflexos do volume sistólico e do índice cardíaco. Nesses pacientes, o aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo provocado pelo exercício, em comparação com os níveis basais de repouso, é menor que o observado durante o exercício controle<sup>74</sup>. Em relação à nifedipina, o verapamil, o diltiazem e o perhexiline determinam menor aumento da frequência cardíaca e menor declínio da pressão arterial<sup>75,76</sup>.

Trabalhos recentes evidenciaram, também, que esses agentes podem prevenir a queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo induzida tanto pelo exercício como pelo "pacing" atrial, bem como as anormalidades do metabolismo do lactato, em pacientes com aterosclerose coronária<sup>77</sup>. Outrossim, a nifedipina abole ou atenua a elevação da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e da curva pressão-volume do ventrículo esquerdo, induzida pelo "pacing" atrial, em pacientes com angina estável<sup>78</sup>.

## FARMACOLOGIA CLÍNICA

As ações farmacológicas, eletrofisiológicas e hemodinâmicas dos bloqueadores dos canais de cálcio já foram analisadas. Neste item, trataremos apenas da farmacocinética, posologia efeitos colaterais e contra-indicações dos compostos mais empregados na clínica.

### Verapamil

**Farmacocinética** - A absorção do verapamil no trato gastrointestinal é superior a 90%. Entretanto, a biodisponibilidade após administração oral é de apenas 10 a 20%, indicando importante metabolismo de primeira passagem no fígado. Essa degradação hepática é responsável pela necessidade de doses orais 8 a 10 vezes maiores do que as endovenosas (EV), para conseguir níveis plasmáticos e efeitos farmacológicos comparáveis<sup>79</sup>.

O início da ação ocorre imediatamente após administração EV e cerca de 2h após ingestão oral. O efeito máximo manifesta-se em 10 a 15 min por via EV e em cerca de 5h por via oral<sup>80,80-b</sup>. Os níveis terapêuticos oscilam entre 100 e 200 ng/ml de sangue. A meia-vida plasmática varia de 3 a 7h e a duração dos efeitos pode prolongar-se por 8 a 12h<sup>79</sup>. Mais de 70% da dose são excretados pelos rins e 15% eliminados através do tubo digestivo. Aproximadamente

90% da droga encontram-se ligados a proteínas plasmáticas<sup>14</sup>.

Após injeção EV, os efeitos hemodinâmicos do verapamil dissipam-se em 20 a 30 min, enquanto o efeito dromotrópico negativo pode ser detectado por um período de 6h<sup>80,80-b</sup>. Esse fenômeno seria devido à captação e à ligação preferenciais do verapamil pelos tecidos nodais AV<sup>81</sup>.

**Posologia** - Na terapêutica das arritmias, a dose de verapamil é 0,1 a 0,15 mg/kg, ou seja, 5 a 10 mg, via EV, administrada em 1 a 2 min, de preferência com o paciente monitorizado. Essa dose pode ser repetida após 30 min. Na insuficiência coronária, em qualquer de suas modalidades, a posologia, via oral, é 80 a 120 mg, três vezes ao dia, podendo-se chegar a 480mg/dia.

**Efeitos colaterais e contra-indicações** - O verapamil é habitualmente bem tolerado por via oral. Os efeitos colaterais, raros, incluem: náuseas, obstipação, cefaléia e rubor facial. Reações adversas importantes, como hipotensão, bradicardia acentuada, parada sinusal, BAV avançado e arritmias ventriculares têm sido ocasionalmente relatadas após administração EV da droga, em geral no período de transição entre o ritmo ectópico e o ritmo sinusal. Na maioria dos casos, essas reações adversas ocorreram em pacientes com doença do nó sinusal, bloqueios AV, função ventricular muito comprometida, intoxicação digitalica ou sob tratamento com bloqueadores beta-adrenérgicos<sup>36,82,83</sup>, condições que constituem contra-indicação ao uso de verapamil.

O verapamil, não deve ser usado concomitantemente com os bloqueadores beta-adrenérgicos, porque ambos exercem efeitos inotrópicos, cronotrópico e dromotrópico negativos, com propriedades cardiodepressoras aditivas, podendo precipitar insuficiência cardíaca, bradicardia excessiva e BAV avançado. Em verdade, os mais sérios efeitos colaterais do verapamil foram relatados em pacientes sob tratamento simultâneo com beta-bloqueadores<sup>62,81</sup>.

A associação de verapamil com digital pode ser útil para reduzir a frequência cardíaca na taquicardia sinusal e a frequência ventricular no "flutter" e na fibrilação atrial. Entretanto, a droga deve ser evitada em presença de intoxicação digitalica<sup>80</sup>.

Os efeitos inotrópicos positivos dos glicosídeos cardiotônicos, do glucagon e das catecolaminas podem ser atenuados inespecificamente, porém não abolidos, pelo verapamil. De outra parte, esses agentes, bem como o Ca<sup>++</sup> (gluconato de cálcio, 1 a 2g, via EV) e a estimulação elétrica pareada podem reverter os efeitos depressores miocárdicos dos bloqueadores dos canais de cálcio<sup>36,80</sup>. A atropina e os agonistas beta-adrenérgicos podem acelerar a condução AV prolongada por esses compostos<sup>80</sup>.

### Nifedipina

**Farmacocinética** - A nifedipina é quase que completamente absorvida (> 90%) após administração

sublingual ou oral. O início da ação é imediato por via EV, manifesta-se em menos de 3 min por via sublingual e em menos de 20 min por via oral. O efeito máximo é atingido em 15 min por via sublingual, em 1 a 2h após uso oral. A meia-vida plasmática é de 4 a 5h; a duração dos efeitos pode prolongar-se por 8 a 12h<sup>14,80,80-b</sup>. Mais de 90% da droga circulante encontram-se ligadas às proteínas plasmáticas. A nifedipina é completamente metabolizada em produtos inertes. Cerca de 75% da droga metabolizada são eliminados pelos rins e até 15% através do tubo digestivo<sup>14</sup>.

**Posologia** - No tratamento da insuficiência coronária, a dose inicial de nifedipina é 10mg, três vezes ao dia, a qual pode ser aumentada para 20mg, três vezes ao dia, ou mais, até que se obtenham os efeitos terapêuticos colimados, ou ocorram efeitos colaterais indesejáveis. A posologia máxima recomendada é 120mg/dia<sup>14</sup>.

**Efeitos colaterais e contra-indicações** - Os efeitos colaterais da nifedipina resultam, em geral, de sua potente atividade vasodilatadora, a mais intensa entre os diversos bloqueadores dos canais de cálcio<sup>36,80</sup>.

Cefaléia, rubor facial tonturas, hipotensão e/ou palpitações podem ocorrer em cerca de 20% dos casos<sup>80,84</sup>. Sintomas digestivos altos, fadiga, sedação, retenção de líquidos e edema dos membros inferiores são queixas raras. A supressão do tratamento por causa de efeitos colaterais intoleráveis verifica-se em 5% dos casos, no tratamento crônico<sup>84</sup>. Em casos excepcionais, exacerbação dos sintomas isquêmicos pode ocorrer após administração da droga, provavelmente devido a hipotensão significativa, em pacientes com aterosclerose coronária obstrutiva severa<sup>14</sup>.

A nifedipina é primariamente um vasodilatador, com discretos efeitos eletrofisiológicos e inotrópicos<sup>33,80-b</sup>. No homem, a droga não deprime a função do NSA, nem a condução AV ou a contratilidade miocárdica. Em consequência, pode ser associada aos beta-bloqueadores, com relativa segurança, para obtenção de efeitos terapêuticos adicionais, tanto no tratamento da angina, como da hipertensão arterial<sup>84-87</sup>.

### Diltiazem

O diltiazem é quase completamente absorvido por via oral. O início da ação ocorre após 15 min e o efeito máximo em 30 min. A meia-vida plasmática é aproximadamente 4h; a duração dos efeitos pode prolongar-se por 8h ou mais<sup>88</sup>. Cerca de 80% da droga ligam-se às proteínas plasmáticas; aproximadamente 60% são metabolizados pelo fígado e o restante é excretado pelos rins<sup>88</sup>.

A posologia habitual do diltiazem, no tratamento da angina, é 30 a 60mg, três vezes ao dia.

Os efeitos colaterais são relativamente raros, incluindo cefaléia, tontura, rubor facial e sintomas gastrintestinais leves. Distúrbios da condução AV podem ocorrer após administração EV da droga<sup>89</sup>.

### Perhexiline

Como os demais compostos do grupo, a absorção do perhexiline por via oral é muito boa. O início da ação verifica-se em menos de uma hora e os efeitos máximos em cerca de 12h. A meia-vida plasmática é longa (3 a 7 dias) e aproximadamente 90% da droga ligam-se às proteínas plasmáticas<sup>90</sup>. O perhexiline é intensamente metabolizado pelo fígado; 40% dos metabólitos são excretados pelos intestinos e 60% pelos rins<sup>90</sup>.

A posologia varia de 100 a 400mg /dia, devendo ser utilizada a dose mínima efetiva.

Os efeitos colaterais e as reações adversas são muito freqüentes no uso do perhexiline, incluindo: cefaléia, tontura, astenia, ataxia, impotência, aumento da diurese, natriurese e clorurese, perda de peso, disfunção hepática (com elevações reversíveis das enzimas TGO, TGP, DHL e fosfatase alcalina) e neuropatia periférica<sup>14,80</sup>.

O perhexiline tem ações complexas. Classificado como bloqueador dos canais de cálcio, apresenta, também, efeitos quinidino-símile e diurético leve. Não é efetivo na angina vasoespástica. Embora eficaz no tratamento da angina estável e da extra-sístolia ventricular na cardiopatia isquêmica, o emprego da droga tem sido restrito nos últimos anos, devido aos efeitos colaterais e reações adversas.

### APLICAÇÕES CLÍNICAS

Os efeitos terapêuticos dos bloqueadores dos canais de cálcio resultam de uma complexa interação de modificações simultâneas na perfusão coronária, pré-carga, pós-carga, contratilidade, freqüência cardíaca e condução AV. Sua utilidade tem sido demonstrada no tratamento de diversas condições cardiovasculares (quadro 2).

#### QUADRO II - Aplicações terapêuticas dos bloqueadores dos canais de cálcio

---

INSUFICIÊNCIA CORONÁRIA
Angina de Prinzmetal e outras formas de angina vasoespástica
Angina estável
Angina instável
Proteção do miocárdio isquêmico
infarto agudo do miocárdio (?)
ARRITMIAS CARDIACAS
Taquicardia paroxística, supraventricular
Fibrilação atrial
"Flutter" atrial
Extra-sístolia ventricular na cardiopatia isquêmica
HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA
Crises hipertensivas
Hipertensão crônica
INSUFICIÊNCIA CARDIACA CONGESTIVA
CARDIOMOPATIA HIPERTRÓFICA

---

### Angina vasoespástica

Entre as diversas modalidades clínicas de insuficiência coronária, o efeito mais evidente dos blo-

queadores dos canais de cálcio relaciona-se ao tratamento da angina de Prinzmetal, na qual o espasmo coronário desempenha papel patogênico primário. A introdução dos bloqueadores dos canais de cálcio representou, em verdade, contribuição fundamental à terapêutica dessa condição, modificando sua história natural.

Vários estudos demonstraram a eficácia do verapamil, nifedipina e diltiazem no tratamento da angina de Prinzmetal, abolindo ou reduzindo significativamente as crises de angina em repouso e, também, as arritmias de alto risco que comumente acompanham os episódios isquêmicos<sup>59,91-94</sup>. As observações a longo prazo confirmaram a utilidade desses agentes.

Sabe-se, atualmente, que o espasmo coronário participa importantemente da patogênese de outras formas de angina vasospástica, além da angina variante típica, tais como: angina de repouso; angina de limiar variável, que ocorre tanto em repouso como durante exercício<sup>95</sup>, angina precipitada pelo frio ou emoção; angina clássica, induzida pelo esforço, associada à elevação do segmento S-T<sup>39,96,97</sup>; angina que ocorre no período precoce pós-infarto agudo do miocárdio. Os bloqueadores dos canais de cálcio mostraram-se efetivos em todas essas condições<sup>16,94</sup>.

A evidência, durante o cateterismo cardíaco, de que a injeção intracoronária de nifedipina ou verapamil alivia prontamente o espasmo coronário, abolindo as manifestações clínicas e as elevações do segmento S-T, na maioria dos pacientes com angina variante, reforça as conclusões desses ensaios clínicos. Outrossim, a nifedipina previne a vasoconstrição coronária anormal em resposta ao teste pressor do frio, em pacientes com aterosclerose coronária obstrutiva e que estejam em uso de propranolol<sup>98</sup>.

### Angina estável

Diversos estudos, duplo-cegos, randomizados e controlados com placebo, têm demonstrado a utilidade dos bloqueadores dos canais de cálcio no tratamento da angina de esforço clássica, estável, associada à aterosclerose coronária obstrutiva. Esses ensaios clínico-ergométricos evidenciaram, nos grupos tratados, redução significativa da frequência das crises de angina e do consumo de nitratos sublinguais e aumento da tolerância ao esforço, caracterizada por maior duração e intensidade do exercício antes do aparecimento das manifestações isquêmicas e menores desníveis do segmento S-T em cargas comparáveis.

Os agentes mais amplamente estudados foram o verapamil<sup>44,77,99-105</sup> e a nifedipina<sup>97,103,105-108</sup>. Entretanto, resultados similares foram relatados com o diltiazem<sup>16,36,44,105</sup>, a fendilina<sup>28,109,110</sup>, o perhexiline<sup>111,112</sup> e a lidoflazine<sup>113,116</sup>.

Os efeitos benéficos dos bloqueadores dos canais de cálcio na terapêutica da angina estável resultam tanto da diminuição do consumo de oxigênio, por

redução da pré-carga, pós-carga, contratilidade e, com alguns agentes, da frequência cardíaca, como do aumento da oferta de oxigênio ao miocárdio, por dilatação dos vasos coronários, aumento do fluxo colateral e melhor perfusão das áreas isquêmicas<sup>117</sup>. Ademais, mecanismos vasoconstritores neurogênicos podem contribuir para o desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio, também na angina estável associada à aterosclerose coronária obstrutiva<sup>95,118</sup>. Nessa condição clínica observou-se resposta vasoconstritora coronária, durante o teste do gelo, traduzida pela ocorrência de angina do peito, aumento da resistência vascular coronária e da diferença arteriovenosa de oxigênio, além da produção de lactato. Essas alterações foram abolidas pela administração prévia de nifedipina<sup>98</sup>.

Os possíveis mecanismos de ação dos bloqueadores dos canais de cálcio na angina estável e, de um modo geral, na insuficiência coronária, em qualquer de suas modalidades, estão esquematizados na figura<sup>7</sup>.

Na maioria dos estudos ergométricos verificou-se que, sob a ação dos bloqueadores dos canais de cálcio, o duplo-produto diminuiu em relação a qualquer carga dada, porém permaneceu inalterado em relação ao início da angina e ao exercício máximo tolerado, indicando a importância fundamental da redução do consumo de oxigênio em prevenir ou retardar o desenvolvimento da isquemia miocárdica durante o exercício.

Admite-se, atualmente, que os efeitos desses agentes no tratamento da angina estável sejam ao menos similares aos obtidos com os nitratos de ação prolongada e com os bloqueadores beta-adrenérgicos<sup>119-120</sup>. Embora avaliações precisas sejam difíceis de obter, porque os efeitos de todas as drogas antianginosas são dose-dependentes<sup>14</sup>, os estudos comparativos, globalmente considerados, não demonstraram vantagens definidas de um grupo sobre o outro.

Entretanto, os bloqueadores dos canais do cálcio têm indicação preferencial quando o sistema predominante é angina de repouso, ou quando há evidências sugestivas de espasmo coronário. Igualmente, em presença de contra-indicação ao uso de bloqueadores beta-adrenérgicos, como asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva, vasculopatia periférica, insuficiência cardíaca, bradiarritmia sinusal e distúrbio da condução AV, os nitratos e os bloqueadores dos canais de cálcio devem ser preferidos. Entre esses, a nifedipina seria a primeira escolha, nas três últimas condições acima referidas. A presença de taquiarritmias supraventriculares favorece a indicação do verapamil.

Teoricamente, a combinação nifedipina e nitratos não é ideal, pois ambos são potentes vasodilatadores, com tendência a aumentar reflexamente a frequência cardíaca; a associação do verapamil ou diltiazem com os nitratos parece mais lógica<sup>119</sup>. Na prática, porém ambas as associações são úteis, apresentando efeitos farmacológicos sinérgicos. De outra parte,

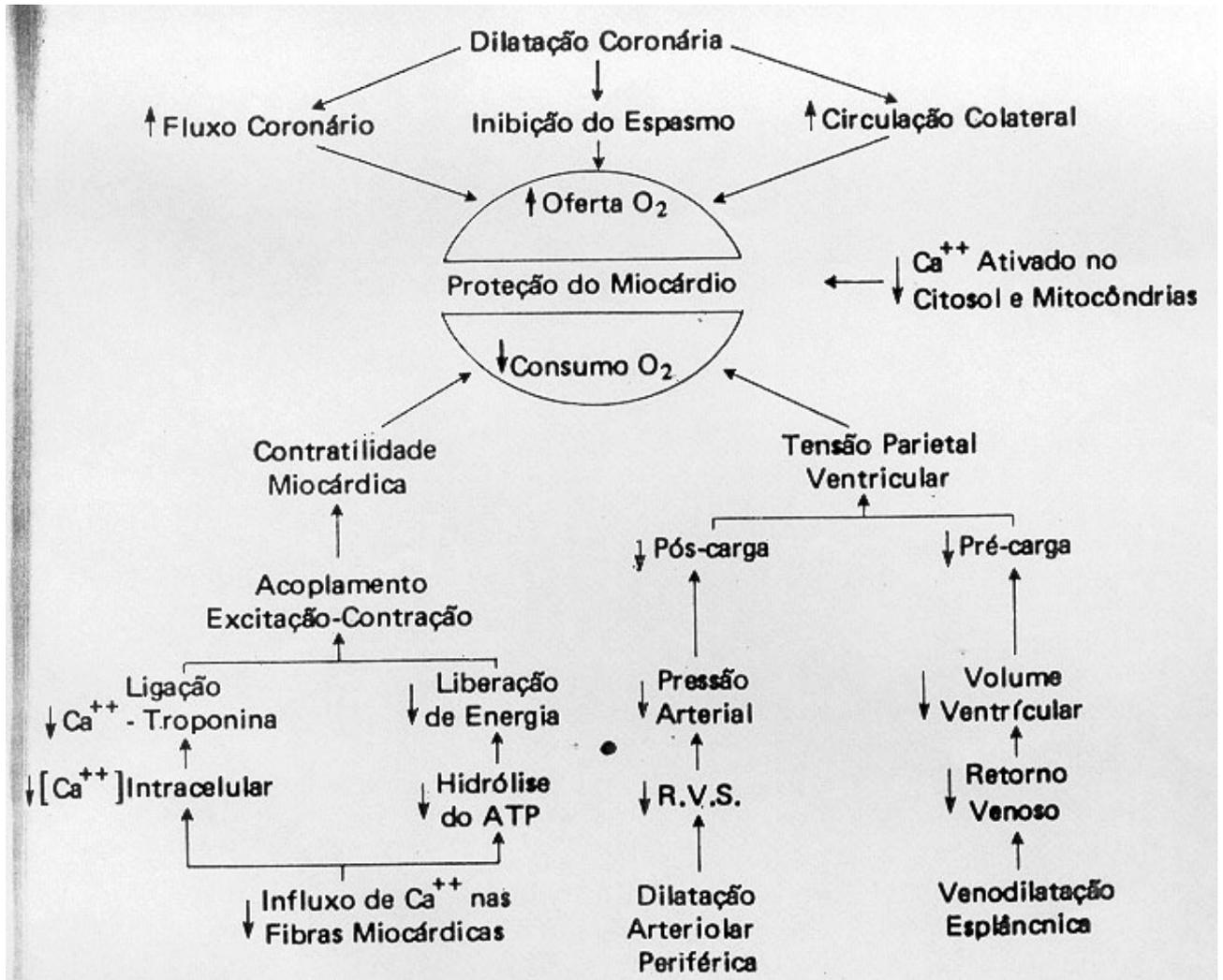


Fig. 7 - Mecanismos de ação dos bloqueadores dos canais de cálcio na insuficiência coronária. ATP – trifosfato de adenosina. RVS - resistência vascular sistêmica.

enquanto o uso concomitante de verapamil ou diltiazem com bloqueadores beta-adrenérgicos é potencialmente perigoso, pelos efeitos aditivos sobre o cronotropismo, dromotropismo e inotropismo, a nifedipina tem sido empregada em associação com esses agentes, visando a resultados terapêuticos adicionais, sem efeitos adversos significantes<sup>16,84,85,87,121</sup>.

### Angina instável

A eficácia dos bloqueadores dos canais de cálcio no tratamento da angina instável foi evidenciada em alguns estudos randomizados e controlados com placebo. Parodi e col.<sup>122</sup> relataram os efeitos benéficos do verapamil (480mg/dia) em pacientes com freqüentes crises de angina em repouso e alterações reversíveis do segmento S-T, tratados em UTI. Em pacientes com angina instável por aterosclerose coronária obstrutiva, refratária ao tratamento com nitratos e betabloqueadores, a adição de nifedipina, (30 a 120mg/dia) ao esquema terapêutico contribuiu importante-mente para o controle de sintomatologia na maioria dos

pacientes<sup>56,123</sup>. Previtali e col.<sup>124</sup> observaram significativa redução da freqüência de episódios isquêmicos espontâneos em pacientes com aterosclerose coronária obstrutiva, dor em repouso e alterações reversíveis do segmento S-T, tratados com nifedipina. A maioria tinha também história de angina de esforço e teste ergométrico positivo, embora sete, de oito pacientes submetidos ao teste da ergonovina, houvessem apresentado resposta positiva.

Uma das possíveis causas para o agravamento da sintomatologia na angina instável parece ser a superimposição de fatores coronários funcionais, que interferem transitoriamente com o suprimento sangüíneo. Em verdade, cuidadosas observações sugeriram que um contínuo espectro de vasoespasmo coronário pode ser responsável pela angina instável, infarto agudo do miocárdio e morte súbita, em pacientes com e sem lesão aterosclerótica crítica<sup>96,118</sup>, embora se desconheça a real proporção de tais pacientes, nos quais o fator precipitante do episódio isquêmico seja a vasoconstrição.

Um importante subgrupo de angina instável é constituído por pacientes que apresentam angina imediatamente pós-infarto do miocárdio. Esses pacientes apresentam risco particularmente elevado, tanto em relação ao tratamento clínico, como ao cirúrgico, no período precoce pós-infarto. Alguns estudos mostraram que a adição de bloqueadores dos canais de cálcio ao esquema terapêutico, nesses casos, acompanhou-se de resultados nitidamente favoráveis, contribuindo ao controle da sintomatologia na maioria deles, mesmo em presença de lesões ateroscleróticas obstrutivas multiarteriais<sup>123,125</sup>.

### Proteção do miocárdio isquêmico

A hipótese de que o acúmulo de cálcio nas células miocárdicas isquêmicas contribua importantemente para as alterações irreversíveis que levam à morte celular constitui a base racional para o emprego dos bloqueadores dos canais de cálcio na proteção do miocárdio isquêmico. Além da melhora da perfusão às áreas isquêmicas e da redução do consumo de oxigênio, esses agentes podem conferir proteção direta ao miocárdio isquêmico, por suas ações biológicas primárias, reduzindo a concentração de Ca<sup>++</sup> intracelular e nas mitocôndrias e, conseqüentemente, aumentando a probabilidade de sobrevivência das células expostas a um determinado nível de isquemia<sup>8,33,42,126</sup>.

O papel potencial dos bloqueadores dos canais de cálcio em minimizar a injúria miocárdica isquêmica foi demonstrado em diversos experimentos animais, nos quais esses agentes foram administrados antes ou logo após a oclusão coronária.

Em corações de cobaia, submetidos à isquemia miocárdica por 90 min e, posteriormente, reperfundidos ou tornados totalmente isquêmicos, a administração profilática de verapamil, durante vários dias, diminuiu acentuadamente a concentração de cálcio intracelular e intramitocondrial, com melhor desempenho do coração e significativa preservação da estrutura miocárdica à microscopia eletrônica<sup>110</sup>. Ademais, demonstrou-se efeito protetor da droga na vulnerabilidade à fibrilação ventricular durante a isquemia e a reperfusão<sup>127,128</sup>.

Em corações isolados de cães, submetidos a 15 min de isquemia, seguidos de igual período de reperfusão, a administração de verapamil reduziu a incidência de fibrilação ventricular e proporcionou melhor recuperação da capacidade contrátil no período de reperfusão; em comparação às do grupo controle, as preparações do grupo tratado mostraram-se mais complacentes durante a isquemia e menos rígidas durante a reperfusão<sup>129</sup>.

Administração EV de verapamil, em doses variáveis de 0,2 a 0,8mg/kg, imediatamente antes, ou na primeira hora após oclusão coronária, provocou redução de 25 a 70% no tamanho final do infarto experimental e na magnitude da necrose miocárdica, sem efeitos hemodinâmicos significantes<sup>51,130,131</sup>.

Efeitos protetores do miocárdio isquêmico em animais de experimentação, foram relatados também com o metoxiverapamil<sup>132</sup> e com o diltiazem<sup>133</sup>. Igualmente, a nifedipina, administrada imediatamente antes ou até 30 min após oclusão coronária em cães, aumentou o fluxo colateral às áreas isquêmicas, preservou a função ventricular esquerda, prevenindo a elevação da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e reduziu o tamanho do infarto<sup>134-136</sup>.

Estudos no homem são, contudo, muito limitados e necessitam confirmação.

### Arritmias

Dos diversos compostos do grupo, o verapamil tem sido o mais largamente empregado na terapêutica das arritmias. A droga é altamente eficaz nas taquicardias paroxísticas supraventriculares (TPSV) devidas a mecanismo de reentrada, induzindo à conversão ao ritmo sinusal em mais de 90% dos casos, poucos minutos após a administração EV de 0,1 a 0,15 mg/kg, ou seja, 5 a 10 mg<sup>62,81-83</sup>. Em verdade, constitui a droga de escolha para o rápido controle dessa arritmia<sup>82,83</sup>. Na TPSV, devida a hiperautomatismo (foco ectópico atrial), a resposta à droga é menos regular<sup>62</sup>.

O verapamil pode reduzir a frequência cardíaca na taquicardia sinusal, bem como converter alguns casos de taquicardia juncional a ritmo sinusal<sup>82</sup>. Na fibrilação e no “flutter” atriais, a administração EV da droga reduz a frequência ventricular com “regularização” do ritmo em alguns casos<sup>81-83</sup>. Esse composto, na dose de 360 mg/dia, via oral, mostrou-se útil na terapêutica da extra-sístolia supraventricular de etiologia variada<sup>137</sup>.

O verapamil inibe o PA das regiões nodais superiores e médias, nas quais a corrente lenta de cálcio contribui à despolarização, prolonga a refratariedade do NAV e deprime a velocidade de condução nodal. Em conseqüência, a droga bloqueia a condução em um ramo do circuito de reentrada envolvendo o NAV, subjacente à maioria das TPSV<sup>35</sup>. O aumento do BAV explica, também, a redução da frequência ventricular no “flutter” e fibrilação atriais.

Na síndrome de pré-excitação, os efeitos do verapamil sobre a via acessória são muito discretos. Porém, quando o circuito de reentrada inclui o NAV, independentemente de qual via participe do mesmo (feixe de James, intranodal, Kent ou Mahaim), a droga é eficaz em suprimir a taquicardia, pois o bloqueio é efetuado na parte nodal do circuito e não dentro do “bypass”<sup>82</sup>.

Em concentrações terapêuticas, os bloqueadores dos canais de cálcio exercem efeito negligenciável na velocidade de despolarização das fibras atriais, ventriculares ou de Purkinje, que apresentam PA de resposta rápida. Entretanto, a despolarização espontânea nas fibras atriais doentes, mediada por PA de resposta lenta, pode ser suprimida pelo verapamil.

Embora os PA de resposta lenta possam participar da gênese das arritmias ventriculares associadas

cardiopatia isquêmica, o valor clínico dos bloqueadores dos canais de cálcio no controle dessas arritmias é questionável. Os resultados com o verapamil são conflitantes. Contudo, alguns estudos mostraram que o perhexiline, cujas propriedades antiarrítmicas parecem resultar da inibição das correntes de influxo rápido e lento, reduziu a frequência de extra-sístoles ventriculares, em pacientes com cardiopatia isquêmica<sup>138</sup>.

### Hipertensão arterial

O aumento da concentração de  $\text{Na}^{++}$  nas células musculares lisas vasculares pode induzir a aumento do  $\text{Ca}^{++}$  intracelular e, em conseqüência, a aumento sustentado do tono da musculatura lisa dos vasos. Alterações da cinética do  $\text{Ca}^{++}$  dentro da parede dos vasos podem ser importantes na patogênese da hipertensão arterial<sup>139</sup>.

Em modelo experimental de hipertensão, os efeitos hemodinâmicos da nifedipina mostraram-se semelhantes aos da hidralazina: reduzem a resistência vascular periférica, diminuem as pressões arteriais sistólica e diastólica, aumentam o débito cardíaco e provocam aumentos reflexos da frequência cardíaca e da atividade da renina plasmática<sup>140</sup>. Diferentemente da hidralazina, porém, a nifedipina reduz a resistência vascular coronária, aumenta o fluxo coronário e diminui o consumo de oxigênio miocárdico<sup>140</sup>. A intensidade do efeito anti-hipertensivo dos bloqueadores dos canais de cálcio é proporcional à magnitude dos níveis prévios da pressão arterial e da resistência vascular periférica<sup>141</sup>, característica útil na prática clínica.

Estudos clínicos demonstraram a eficácia desses agentes no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. Nas crises hipertensivas, resultados nitidamente favoráveis foram relatados com o emprego do verapamil via EV, na dose de 0,15 a 0,25 mg/kg, ou seja, 10 a 15 mg, injetados lentamente, ou ainda, 25 mg em 100 ml de soluto de glicose a 5%, em gotejamento contínuo<sup>142-145</sup>. Resposta anti-hipertensiva eficaz foi observada também com a nifedipina, na posologia de 10 a 20 mg, via sublingual, mantendo-se o efeito por várias horas<sup>146-147</sup>.

No tratamento crônico da hipertensão arterial, embora os resultados não sejam tão evidentes, propriedade anti-hipertensiva leve ou moderada da nifedipina (30 a 60 mg/dia) e do verapamil (360 a 480 mg/dia) foi demonstrada, tanto em relação aos níveis tensionais em repouso; como durante esforço, isoladamente e em associação com outras drogas<sup>148-154</sup>.

### Insuficiência cardíaca

Os efeitos vasodilatadores sistêmicos dos bloqueadores dos canais de cálcio justificam seu emprego na insuficiência cardíaca congestiva, com o objetivo de reduzir a sobrecarga ventricular. Dos compostos disponíveis presentemente, a nifedipina apresenta a mais potente atividade vasodilatadora periférica e a me-

nor potencialidade de deprimir a contratilidade do coração normal ou insuficiente, "In vitro".

Administrada por via sublingual, a nifedipina mostrou-se útil no tratamento do edema pulmonar agudo, em pacientes com hipertensão arterial, regurgitação mitral e/ou aórtica e miocardiopatia congestiva<sup>155,156</sup>. Como outros vasodilatadores periféricos, essa droga reduz a resistência vascular sistêmica, as pressões vasculares aórtica e pulmonar, a tensão parietal do ventrículo esquerdo e os volumes finais diastólico e sistólico, com aumento do débito cardíaco. Assim como ocorre na hipertensão arterial, a redução da resistência vascular sistêmica pela nifedipina parece relacionar-se diretamente ao nível basal da resistência, isto é, os efeitos mais consistentes são observados nos pacientes que a apresentam mais elevada<sup>16</sup>. Efeitos benéficos do verapamil no tratamento a longo prazo da miocardiopatia congestiva foram relatados por Manfroi e col.<sup>73</sup>.

A definição do real valor dos bloqueadores dos canais de cálcio na terapêutica da insuficiência cardíaca congestiva, em comparação com outras drogas vasodilatadoras, requer estudos adicionais. A propriedade de dilatar as artérias coronárias e de melhorar o relaxamento miocárdico torna seu emprego atrativo em doentes com insuficiência cardíaca associada à cardiopatia isquêmica.

### Miocardiopatia hipertrófica

Estudos clínicos e hemodinâmicos indicam que os bloqueadores dos canais de cálcio podem constituir alternativa eficaz aos bloqueadores beta-adrenérgicos no tratamento da cardiomiopatia hipertrófica. Esses agentes provocam melhora no relaxamento, refletido por aumento da velocidade de enchimento do ventrículo esquerdo, redução da pressão diastólica, final e desvio para baixo da curva pressão-volume do ventrículo esquerdo<sup>157</sup>; e reduzem os gradientes sistólicos na via de saída, tanto em repouso, como provocado<sup>158</sup>. O débito cardíaco permanece inalterado ou aumenta ligeiramente, indicando que a queda do gradiente se deve a real aumento do orifício efetivo da via de saída do ventrículo esquerdo.

No tratamento a longo prazo com verapamil (360 a 480 mg/dia), observou-se acentuada melhora da sintomatologia, similar à obtida com os betabloqueadores, e redução dos sinais eletrocardiográficos de hipertrofia ventricular esquerda e da área cardíaca avaliada radiologicamente<sup>159-161</sup>. Há também evidências de que, após tratamento crônico, a obstrução da via de saída e a massa ventricular esquerda são reduzidas na maioria dos pacientes<sup>161</sup>.

Com base em investigações experimentais, especula-se que há melhora no relaxamento ventricular, isto é, a redução da pressão diastólica a qualquer nível de volume diastólico ventricular, observada no tratamento da cardiomiopatia hipertrófica com os bloqueadores dos canais de cálcio, esteja relacionada à diminuição da concentração do  $\text{Ca}^{++}$  sarcoplasmático<sup>16</sup>.

Em conclusão, os dados disponíveis até o momento indicam que os bloqueadores dos canais de cálcio representaram significativo avanço na terapêutica cardiológica e têm um largo espectro de aplicação clínico bem definida em algumas condições, e, em outras, necessitando estudos adicionais.

#### REFERÊNCIAS

- Adams, R. J.; Schwartz, A. - Comparative mechanisms of contraction of cardiac and skeletal muscle. *Chest*, 79 (Suppl.): 123, 1980.
- Fozzard, H.A.; Beeler, G. W. - The voltage clamp and cardiac electrophysiology. *Circ. Res.* 37: 403, 1976.
- Fleckenstein, A. - Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 17: 149, 1977.
- Hauswirth, O.; Singh, B. N. - Ionic mechanisms in heart muscle in relation to the genesis and the pharmacological control of cardiac arrhythmias. *Pharmac. Rev.* 30: 5, 1978.
- Fabiato, A.; Fabiato, F. - Calcium and cardiac excitation-contraction coupling. *Annu. Rev. Physiol.* 41: 473, 1979.
- Coraboeuf, E. - Ionic basis of electrical activity in cardiac tissues. *Am. J. Physiol.* 234: H101, 1978.
- Reuter, H. - Properties of two inward membrane currents in the heart. *Annu. Rev. Physiol.* 41: 413, 1979.
- Antman, E. M.; Stone, P. H.; Muller, J.; Braunwald, E. - Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part I: Basic and clinical electrophysiologic effects. *Ann. Internal Med.* 93: 875, 1980.
- Morad, M.; Maylie, J. - Calcium and cardiac electrophysiology: Some experimental considerations. *Chest*, 78: 166, 1980.
- Schlant, R. C.; Sonnenblick, E. H.; Gorlin, R. - Normal physiology of the cardiovascular system. In: Hurst, J. W.; Logue, R. B. (eds) - *The Heart*, 5th ed. McGraw-Hill, New York, 1982. p. 75.
- Fabiato, A.; Fabiato, F. - Calcium release from the sarcoplasmic reticulum: a brief review. *Circ. Res.* 40: 119, 1977.
- Lehninger, A. L. -  $Ca^{2+}$  transport by mitochondria and its possible role in the cardiac contraction-relaxation cycle. *Circ. Res.* 34: III, 89, 1974.
- Langer, G. A. - Events at the cardiac sarcolemma: Localization and movement of contractile-dependent calcium. *Fed. Proc.* 35: 1274, 1976.
- Stone, P. H.; Antman, E. M.; Muller, J. E.; Braunwald, E. - Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part II: Hemodynamic effects and clinical applications. *Ann. Int. Med.* 93: 886, 1980.
- Braunwald, E. - Calcium-channel blockers: Pharmacological considerations. *Am. Heart J.* 104: 665, 1982.
- Braunwald, E. - Mechanism of action of calcium-channel-blocking agents. *N. Engl. J. Med.* 307: 1618, 1928.
- Adelstein, R. S.; Hathaway, D. R. - Role of calcium and cyclic adenosine 3'5 monophosphate in regulating smooth muscle contraction: Mechanisms of excitation-contraction coupling in smooth muscle. *Am. J. Cardiol.* 44: 783, 1979.
- Adelstein, R. S.; Eisenberg, E. - Regulation and kinetics of actin-myosin-ATP interaction. *Ann. Rev. Biochem.* 49: 921, 1980.
- Braunwald, E.; Sonnenblick, E. H.; Ross, J., Jr. - Contraction of the normal heart. Inotropic effects of calcium kinetics. In: Braunwald, E. (ed). - *Heart Disease: A Text-book of Cardiovascular medicine*, W. B. Saunders, Philadelphia, 1980, p. 413.
- Johansson, B. - Processes involved in vascular smooth muscle contraction and relaxation. *Circ. Res.* 34 (suppl. I): I-14, 1978.
- Vanhoutte, P. M. - Calcium-entry blockers and vascular smooth muscle. *Circulation*, 65 (suppl. I): I-11, 1982.
- Vanhoutte, P. M. - Calcium-entry blockers and cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 52: 99A, 1983.
- De Mey, J.; Vanhoutte, P. M. - Uneven distribution of postjunctional alpha, and alpha-like adrenoceptors in canine arterial and venous smooth muscle. *Circ. Res.* 48: 875, 1981.
- Katz, A. M.; Messineo, F. C.; Herbert, L. - Ion channels in membranes. *Circulation*, 65 (suppl. I): I-2, 1982.
- Triggle, D. J.; Swamy, V. C. - Pharmacology of agents that affect calcium: Agonists and antagonist. *Chest*, 78 (suppl.): 174, 1980.
- Bolton, T. B. - Mechanism of action of transmitters and other substances in smooth muscle. *Physiol. Rev.* 59: 606, 1979.
- Barry, W. H.; Biedert, S.; Miura, D. S.; Smith, T. W. - Changes in cellular  $N^+$ ,  $K^+$  and  $Ca^{2+}$  contents, monovalent cation transports rate, and contractile state during washout of cardiac glycosides from cultured chick heart cells. *Circ. Res.* 49: 141, 1981.
- Fleckenstein, A.; Fleckenstein-Grün, G.; Byon, Y. K. - Efeitos cardiovasculares do antagonista do cálcio - fendilina (Sensit). Reimpresso do *Arzneimittel-Forschung/Drug. Res.* 27: 562, 1977.
- Nayler, W. G. - The heterogeneity of the slow channel blockers (calcium antagonists). *Intern. J. Cardiol.* 3: 391, 1983.
- Van Breemen, C.; Aaronso, P.; Leutenhiser, R. - Sodium-calcium interactions in mammalian smooth muscle. *Pharmacol. Rev.* 30: 167, 1978.
- Bolger, G. T.; Gengo, P. J.; Luchowski, E. M.; Siegel, H.; Triggle, D. J.; Janis, R. A. - High affinity binding of a calcium channel antagonist to smooth and cardiac muscle. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 104: 1604, 1982.
- Bayer, R.; Kalusche, D.; Kaufmann, R.; Manhold, R. - Inotropic and electrophysiological actions of verapamil and D-600 in mammalian myocardium: III. Effects of the optical isomers on transmembrane action potentials. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 81: 290, 1915.
- Henry, P. D. - Calcium ion antagonists. Mechanisms of action and clinical applications. *Pract. Cardiol.* 5: 145, 1979.
- Zipes, D. P.; Fischer, J. C. - Effects of agents which inhibit the slow channel on sinus node automatically and atrioventricular conduction in the dog. *Circ. Res.* 34: 184, 1974.
- Wit, A. L.; Cranfield, P. F. - Effect of verapamil on the sinoatrial and atrioventricular nodes of the rabbit and the mechanism by which it arrests reentrant atrioventricular nodal tachycardia. *Circ. Res.* 35: 413, 1974.
- Singh, B. N. - An overview of slow channel blocking drugs: Pharmacological basis for therapeutic applications. *Cardiology*, 69 (suppl. 1): 2, 1982.
- Henry, P. D. - Comparative pharmacology of calcium antagonist: Nifedipine, verapamil and diltiazem. *Am. J. Cardiol.* 46: 1047, 1980.
- Kaway, C.; Konishi, T.; Matsuyama, E.; Okazaki, H. - Comparative effects of three calcium antagonists, diltiazem, verapamil and nifedipine on the sino-atrial and atrioventricular nodes. *Experimental and clinical stud. Circulation*, 63: 1035, 1981.
- Trithart, H. A. - Pharmacology and electrophysiology of calcium antagonists. *Clin. Invest. Med.* 3: 1, 1980.
- Rowland, E.; Evans, T.; Krikler, D. - Effect of nifedipine on AV conduction as compared with verapamil: intracardiac electrophysiologic study. *Br. Heart J.* 22: 124, 1979.
- Fleckenstein, A. - Specific inhibitors and promoters of calcium action in the excitation-contraction coupling of heart muscle and their role in the prevention or production of myocardial lesions. In: Opie, L.; Harris, P. (ed.). *Calcium and the Heart*, Academic Press, London, 1971. p. 135.
- Sobel, B. E. - Ischemic heart disease in the 1980s. Part III. Mechanisms of action and clinical implications of calcium antagonists. *Pract. Cardiol.* 7: 31, 1981.
- Grossman, W.; Barry, W. H. - Diastolic pressure-volume relations in the diseased heart. *Fed. Proc.* 39: 148, 1980.
- Ellrodt, G.; Chew, C. Y. C.; Singh, B. N. - Therapeutic implication of slow channel blockade in cardiocirculatory disorders. *Circulation*, 62: 669, 1980.
- Himori, N.; Ono, H.; Taira, N. - Simultaneous assessment of effects of coronary vasodilators on the coronary blood flow and the myocardial contractility by using the blood perfuse canine papillary muscle. *Jap. J. Pharmacol.* 26: 427, 1976.

46. Kolhardt, M.; Fleckenstein, A. - Inhibition of the slow inward current by nifedipine in mammalian ventricular myocardium. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 298: 267, 1977.
47. Harder, D. R.; Belardinelli, L.; Sperelakis, N.; Rubio, R.; Berne, R. M. - Differential effects of adenosine and nitroglycerin on the action potential of large and small coronary arteries. *Circ. Res.* 44: 176, 1979.
48. Chew, C. Y. C.; Brown, B. G.; Singh, B. N.; Hecht, N. S.; Schnugg, S. J.; Wong, M.; Shah, P. M.; Dodge, H. T. - Mechanisms of action of verapamil in ischemic heart disease: observations on changes in systemic and coronary hemodynamics and coronary vasomobility. *Clin. Invest. Med.* 3: 151, 1980.
49. Chew, C. Y. C.; Hecht, H. S.; Collett, J. T.; Brown, B. G.; McAllister, R. G.; Singh, B. N. - Influence of the severity of ventricular dysfunction on the hemodynamic responses to intravenously administered verapamil in ischemic heart disease. *Am. J. Cardiol.* 47: 917, 1981.
50. Ferlinz, J.; Turbow, M. E. - Antianginal and myocardial metabolic properties of verapamil in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 46: 1019, 1980.
51. Luz, P. L.; Barros, L. F. M.; Leite, J. J.; Pillegi, F.; Décourt, L. V. - Effect of verapamil on regional coronary and myocardial perfusion during acute coronary occlusion. *Am. J. Cardiol.* 45: 269, 1980.
52. Singh, B. N.; Roche, A. H. G. - Effects of intravenous verapamil on hemodynamics in patients with heart disease. *Am. Heart J.* 94: 493, 1977.
53. Vatner, S. F.; Hintze, D. H. - Effects of a calcium-channel antagonist on large and small coronary arteries in conscious dogs. *Circulation*, 66: 579, 1982.
54. Warltier, D. C.; Meils, C. M.; Gross, G. J.; Brooks, H. L. - Blood flow in normal and acutely ischemic myocardium after verapamil, diltiazem and nisoldipine (Bayk 5552), a new dihydropyridine calcium antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 218: 296, 1981.
55. Ginsburg, R.; Bristow, M. R.; Harrison, D. C.; Stenson, E. B. - Studies with isolated human coronary arteries. Some general observations, potential mediators of spasms, role of calcium antagonist. *Chest*, 78 (suppl.): 180, 1980.
56. Hugenholz, P. G.; Michels, H. R.; Serruys, P. W.; Brower, R. W. - Nifedipine in the treatment of unstable angina, coronary spasm and myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.* 47: 163, 1981.
57. Van Nueten, J. M.; Vanhoutte, P. M. - Calcium-entry blockers and vascular smooth muscle function. *Fec. Proc.* 40: 2862, 1961.
58. Waters, D. D.; Thérout, P.; Szlachcic, - Provocative testing with ergonovine to assess the efficacy of treatment with nifedipine, diltiazem and verapamil in variant angina. *Am. J. Cardiol.* 48: 123, 1981.
59. Ginsburg, R.; Lamb, I.; Schroeder, J. S. - Randomized doubleblind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate therapy in variant angina pectoris due to coronary artery spasm. *Am. Heart J.* 103: 44, 1982.
60. Ferlinz, J.; Easthope, J. L.; Aronow, W. S. - Effects of verapamil on myocardial performance in coronary disease. *Circulation*, 59: 313, 1979.
61. Shepperd, J. T.; Vanhoutte, P. M. - Role of the venous system in circulatory control. *Mayo Clin. Proc.* 53: 247, 1978.
62. Singh, B. N.; Ellrodt, G.; Peter, C. T. - Verapamil A review of its pharmacological properties and therapeutic uses. *Drugs*, 15: 169, 1978.
63. Piegas, L. S.; Paes Neto, F.; Konstadinidis, T.; Magalhães, H. M.; Souza, J. E. M. R.; Jatene, A. D. - Evaluación hemodinámica de una nueva, droga contra la angina: nifedipina (BAY 1040). In: Jatene, A. D.; Lichtlem, P. R. (eds.), *Ver. Simpósio Internacional sobre el Adalat. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford*, 1976. p. 78.
64. Lamounier, E. N.; Martinez, F.º, E. E.; Herrmann, J. L. V.; Guimarães, R. F.; Martinez, T. L. R.; Portugal, O. P. - Ação hemodinâmica do verapamil em pacientes portadores de insuficiência coronária. *Arq. Bras. Cardiol.* 31: 11, 1978.
65. Studart, P. C. C.; Amino, J. G. C.; Duarte, E. P.; Abrão, C.; Peixoto, E. S.; Vilela, R. A.; Maia, I. G.; Brito, A. H. X.; Dohmann, H. J. F. - Ação hemodinâmica do verapamil: efeitos na pré-carga, pós-carga e estado contrátil. *Repercussão sobre a performance ventricular. Arq. Bras. Cardiol.* 32: 273, 1979.
66. Horta, P. E.; Carvalho, V. B.; Arié, S.; Macruz, R.; Pillegi, F. J. C.; Décourt, L. V. - Ação da nifedipina sobre a função ventricular e sistema vascular periférico no homem normal e coronariopata. *Arq. Bras. Cardiol.* 38: 25, 1982.
67. Faraco, E. Z.; Freitas, F. M.; Manfroi, W. C.; Goldim, J. R. - Efeitos agudos da nifedipina sobre a dinâmica ventricular esquerda, em normais e em portadores de cardiopatia isquêmica. *Arq. Bras. Cardiol.* 41: 405, 1983.
68. Kaltenbach, M.; Schulz, W.; Kober, G. - Effects of nifedipine after intravenous and intracoronary administration. *Am. J. Cardiol.* 44: 832, 1979.
69. Serruys, P. W.; Van Den Brand, M. - Effects of nifedipine on left ventricular isovolumic contraction following intravenous or intracoronary administration. *Circulation*, 60 (suppl. II): 82, 1979. Abstract.
70. Hagenmeyer, E. - Verapamil in the management of supra-ventricular tachyarrhythmia occurring after a recent myocardial infarction. *Circulation*, 57: 751, 1978.
71. Piegas, L. S.; Timerman, A.; Benbom, J. C.; Egitto, E. S. T.; Magalhães, H. M. - Efeitos hemodinâmicos da nifedipina no infarto agudo do miocárdio. *Resumo n.º 342, Congresso Inter. Americano de Cardiologia. Porto Rico*, 1980.
72. Thérout, P.; Waters, D. D.; Debaisieux, J. C.; Szlachcic, J.; Mizgala, H. G.; Bourassa, M. G. - Hemodynamic effects of calcium ion antagonists after acute myocardial infarction. *Clin. invest. Med.* 3: 81, 1980.
73. Manfroi, W. C.; Ludwig, R. T. F.; Vieira, S. R. R.; Goldim, J. R.; Das, S. K.; Freitas, F. M.; Faraco, E. Z. - Efeito do uso crônico do verapamil, por via oral, em pacientes portadores de miocardia primária da forma dilatada: novo enfoque terapêutico? *Arq. Bras. Cardiol.* 1985 (no prelo).
74. Lichtlen, P. - The influence of nifedipine on left ventricular and coronary dynamics at rest and during exercise in patients with coronary artery disease. In: *Adalat, New Experimental and Clinical Results. Excerpta Medica, Amsterdam*, 1979. p. 114.
75. Morgan, C. M.; Rees, Jr. - The action of perhexiline in patients with angina. *Am. Heart J.* 86: 329, 1973.
76. Debaisieux, J. C.; Thérout, P.; Waters, D. D.; Mzgal, F.; Bourassa, M. G. - Hemodynamic effects of nifedipine and diltiazem after an acute myocardial infarction. *Circulation*, 60 (suppl. II): 82, 1979. Abstract.
77. Hecht, H. S.; Chew, C. Y. C.; Burnam, M. H.; Hopkins, J.; Schnugg, S.; Singh, B. N. - Verapamil in chronic stable angina. Amelioration of pacing-induced abnormalities of left ventricular ejection fraction, regional Wall motion, lactate metabolism and hemodynamics. *Am. J. Cardiol.* 48: 536, 1981.
78. Lorell, B. H.; Turi, Z.; Grossman, W. - Modification of left ventricular response to pacing tachycardia by nifedipine in patients with coronary artery disease. *Am. J. Med.* 71: 667, 1981.
79. Shomerus, M.; Spiecelhalder, B.; Stieren, B.; Eichelbaum, M. - Physiological disposition of verapamil in man. *Cardiovasc. Res.* 10: 605, 1976.
80. Opie, L. H. - Drugs and they heart. III. Calcium antagonist. *Lancet*, 12: 806, 1980.
80. Ebner, F.; Donath, M.; Ränseb, K. D. - Clinical differentiation of nifedipine and other calcium antagonists. *Arq. Bras. Cardiol.* 43: 5, 1984.
81. Singh, B. N.; Collet, J. T.; Chew, C. Y. C. - New perspectives in the pharmacologic therapy of cardiac arrhythmias. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 22: 243, 1980.
82. Schamroth, L. - The clinical use of intravenous verapamil. *Am. Heart J.* 100: 1070, 1980.
83. Brito, F. S.; Besen, D.; Ianhez, L. E.; Frederico, W.; Nunes, L. A.; Rios, M. A. - Taquiarritmias paroxísticas supraventriculares. Tratamento pelo verapamil por via intravenosa. *Arq. Bras. Cardiol.* 34: 499, 1980.

84. Terry, R. W. - Nifedipine therapy in angina pectoris: Evaluation of safety and side effects. *Am. Heart J.* 104: 681, 1982.
85. Dargie, H. J.; Lynch, P. G.; Krikler, D. M.; Harris, L.; Krikler, S. - Nifedipine and propranolol: a beneficial drug interaction. *Am. J. Med.* 71: 676, 1981.
86. Benchimol, A. B.; Sbissa, A. S.; Benchimol, C. M.; Saad, E. A.; Barbosa, E. T.; Albanesi F.º, S. M.; Pillegi, F.; Cunha, G. P.; Maranhão, M. F. C.; Batlouni, M.; Schlesinger, P.; Duprat, R.; Maciel, R. - Labetalol no tratamento da hipertensão arterial. Estudo multicêntrico brasileiro. *Arq. Bras. Cardiol.* 38: 421, 1982.
87. Giannini, S. D.; Forti, N.; Campanari, J. C.; Di Rienko, F.; Adler, R.; Ziliotto, E.; Kern, P. - Efeitos da associação nifedipina-acebutolol em portadores de angina de peito estável. Estudo comparativo duplo-cego com as mesmas drogas usadas isoladamente. *Arq. Bras. Cardiol.* 41: 411, 1983.
88. Kohno, K.; Takenchi, Y.; Etoh, A.; Noda, K. - Pharmacokinetics and bioavailability of diltiazem (CRD-401) in dog. *Arzneim. Forsch.* 27: 1424, 1977.
89. Tabau, J. F.; Côté, P.; Bourassa, M. G. - Systemic and coronary hemodynamic effects of intravenous diltiazem, in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 45: 439, 1980. Abstract.
90. Wright, G. J.; Leeson, G. A.; Zeiger, A. V.; Lang, J. F. - The absorption, excretion and metabolism of perhexiline maleate by the human. *Postgrad. Med. J.* 49 (suppl. 3): 8, 1973.
91. Antman, E.; Muller, J.; Goldberg, S.; MacAlpin, R.; Rubenfire, M.; Tabatznik, B.; Chang-Sang, L.; Heupler, F.; Achuff, S.; Reichek, N.; Geltman, E.; Zerlin, N. Z.; Neff, R. K.; Braunwald, E. - Nifedipine therapy for coronary artery spasm. Experience in 127 patients. *N. Engl. J. Med.* 302: 1267, 1980.
92. Severi, S.; Davies, G.; Maseri, A. - Long-term prognosis of variant angina with medical treatment. *Am. J. Cardiol.* 46: 226, 1980.
93. Johnson, S. M.; Mauretson, D. R.; Willerson, J. T.; Hillis, L. D. - A controlled trial of verapamil for Prinzmetal's variant angina. *N. Engl. J. Med.* 304: 862, 1981.
94. Schick, E. C., Jr.; Liang, C.; Heupler, F. A.; Kahl, F. R.; Kant, K. M.; Zerlin, N. Z.; Noble, R. J.; Rubenfire, M.; Tabatznik, B.; Terry, R. W. - Randomized withdrawal from nifedipine: Placebo controlled study in patients with coronary artery spasm. *Am. Heart J.* 104: 690, 1982.
95. Braunwald, R. - Coronary spasm as a cause of myocardial ischemia. *J. Lab. Clin. Med.* 97: 299, 1981.
96. Maseri, A.; Severi, S.; DeDes, M. - "Variant" angina. One aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.* 42: 1029, 1978.
97. Stone, P. H.; Turi, Z. G.; Muller, J. E. - Efficacy of nifedipine therapy for refractory angina pectoris. *Am. Heart J.* 104: 672, 1982.
98. Gunther, S.; Green, L.; Muller, J. E.; Mudge, G. H., Jr.; Grossman, W. - Prevention by nifedipine of abnormal coronary vasoconstriction in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 63: 849, 1981.
99. Meneghelo, R. S.; Duprat, R.; Batlouni, M.; Severino, C. A.; Armaganijan, D.; Magalhães, H. M.; Feher, J. - Avaliação por cicloergometria, dos efeitos do verapamil na insuficiência coronária crônica. *Arq. Bras. Cardiol.* 30 (suppl. 1): 59, 1977.
100. Maranhão M. F. C.; Lopes, M.; Toledo, M. T. R.; Rojas, R. I. R.; Michelotto, P. V.; Lacerda, S. F., Jr.; Furlan, L.; Cunha, G. P.; Oliveira, P. F. - Verapamil no tratamento da angina do peito. Estudo duplo-cego com correção clínico-cicloergométrico. *Arq. Bras. Cardiol.* 30 (supl. 1): 95, 1977.
101. Brito, F. S.; Pereira, M. H. B. - Verapamil no tratamento do angina do peito. Estudo duplo-cego com avaliação clínica e ergométrica. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 415, 1979.
102. Bala-Subramanian, V.; Paramavisan, R.; Lahiri, A.; Raftery, E. B. - Verapamil in chronic stable angina: a controlled study with computerized multistage treadmill exercise. *Lancet*, 1: 841, 1980.
103. Dawson, J. R.; Whitaker, N. H. G.; Sutton, G. C. - Calcium antagonist drugs in chronic stable angina. Comparison of verapamil and nifedipine. *Br. Heart J.* 46: 508, 1991.
104. Sandler, G.; Clayton, C. A.; Thornicroft, S. G. - Clinical evaluation of verapamil in angina pectoris. *Br. Med. J.* 3: 224, 1168.
105. Yasue, H.; Omote, S.; Takizawa, A.; Nagao, M.; Miwa, K.; Tanaka, S. - Exertion angina pectoris caused by coronary arterial spasm. Effects of various drugs. *Am. J. Cardiol.* 43: 647, 1979.
106. Moskowitz, R. M.; Piccini, P. A.; Nacarelli, G.; zellis, R. - Nifedipine therapy for stable angina pectoris: preliminary results of effects on angina frequency and treadmill exercise response. *Am. J. Cardiol.* 44: 811, 1979.
107. Mueller, H. S.; Chahine, R. A. - Interim report of multi-center double-blind, placebo-controlled studies of nifedipine in chronic stable angina. *Am. J. Med.* 71: 645, 1981.
108. Stone, P. H.; Muller, J. E.; Turi, Z. G.; Geltman, E.; Jaffe, A. S.; Braunwald, E. - Efficacy of nifedipine therapy in patients with refractory angina pectoris: Significance of the presence of coronary vasospasm. *Arq. Bras. Cardiol.* 41: 469, 1983.
109. Armaganijan, D.; Batlouni, M.; Araújo, J. R. N. L. - Avaliação cicloergométrica do fendilina na insuficiência coronária crônica. *Arq. Bras. Cardiol.* 33: 225, 1979.
110. Vichi, F. L. - O cloridrato de fendilina como agente terapêutico na insuficiência coronária. *Arq. Bras. Cardiol.* 34: 327, 1980.
111. Afzal Mir, M.; Katetzakis, E. M. - Assessment of perhexiline maleate in angiographically proven intractable angina: a double-blind trial. *Am. Heart J.* 96: 350, 1978.
112. Bozza, A.; Britto, A. H. X.; Malagrino, A.; Nogueira, A.; Besen, D.; D; Piero, E. F.; Ferreira, F. M.; Gomes, F. J. A.; Brito, F. S.; Dohmann, H.; Arroyo, J. B.; Batlouni, M.; Wagner, M.; Studart, P. C. C.; Duprat, R.; Federico, W. - Maleato de perhexiline em estudo multicêntrico no Brasil. Um novo modelo de protocolo clínico e mecanismo de ação da droga. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 263, 1979.
113. Batlouni, M.; Bertolami, V.; Duprat, R. - Lidoflazina na angina do peito. I. Ensaio duplo-cego. *Arq. Bras. Cardiol.* 21: 321, 1968.
114. Batlouni, M.; Schwartz, H. J.; Duprat, R.; Bertolami, V.; Feher, J. - Lidoflazina na angina do peito. II. Efeitos eletrocardiográficos. Correlação clínica. *Arq. Bras. Cardiol.* 22: 221, 1969.
115. Piessens, J.; De Geest, H. - Long term evaluation of lidoflazina in angina pectoris based on exercise tolerance. *Cardiology*, 57: 135, 1972.
116. Shapiro, W.; Narahara, K. A.; Park, J. - The effects of lidoflazina on exercise performance and thallium stress scintigraphy in patients with stable angina pectoris. *Circulation*, 65 (suppl. I): I-43, 1982.
117. Engle, H. J.; Lichtlen, P. R. - Beneficial enhancement of coronary blood flow by nifedipine: comparison with nitroglycerin and beta blocking agents. *Am. J. Med.* 71: 658, 1981.
118. Maseri, A. - Pathogenetic mechanisms of angina pectoris: Expanding views. *Br. Heart J.* 43: 648, 1980.
119. Frishman, W. H.; Somber, J. - Comparative effects of calcium entry blockers and long-acting nitrates in the therapy for angina pectoris. *Cardiovasc. Reviews & Reports, Symposium*, October, 1982, p. 31.
120. Frishman, W. H.; Klein, N. A.; Strom, J. A.; Willens, H.; LeJemttel, J.; Siegel, L.; Klem, P.; Kirschen, N.; Silverman, R.; Pollack, S.; Doyle, R.; Kirsten, E.; Sonnenblick, E. H. - Superiority of verapamil to propranolol in stable angina pectoris: A double-blind randomized cross-over trial. *Circulation*, 65 (suppl. I): I-51, 1982.
121. Krikler, D. M.; Harris, L. H.; Rowland, E. - Calcium-channel blockers and beta blockers: advantages and disadvantages of combination therapy in chronic stable angina pectoris. *Am. Heart J.* 104: 702, 1982.
122. Parodi, O.; Maseri, A.; Stmonetti, I. - Management of unstable angina at rest by verapamil. A double-blind cross-over study in coronary care unit. *Br. Heart J.* 41: 167, 1979.

123. Helfant, R. H. - Impatient treatment of unstable angina: Clinical perspective and sequential management. *Am. Heart J.* 104: 697, 1982.
124. Previtali, M.; Salerno, J. A.; Tavazzi, L. - Treatment of angina at rest with nifedipine: a short term controlled study. *Am. J. Cardiol.* 45: 825, 1980.
125. Stone, P. H.; Muller, J. E. - Nifedipine therapy for recurrent ischemic pain following myocardial infarction. *Clin. Cardiol.* 5: 223, 1982.
126. Katz, A. M.; Reuter, H. - Cellular calcium and cardiac cell death (Editorial). *Am. J. Cardiol.* 44: 188, 1979.
127. Brooks, W. W.; Verrier, R. L.; Lown, B. - Protective effect of verapamil on vulnerability to ventricular fibrillation during myocardial ischemia and reperfusion. *Cardiovasc. Res.* 14: 295, 1980.
128. Ribeiro, L. G. T.; Brandon, T. A.; Debauche, T. L. - Antiarrhythmic and hemodynamic effects of calcium channel blocking agents during coronary arterial reperfusion: Comparative effects of verapamil and nifedipine. *Am. J. Cardiol.* 48: 69, 1981.
129. Tucci, P. J. F.; Bregagnollo, E. A.; Garcia, R. M. R. - Influência do verapamil sobre os efeitos eletrofisiológicos e mecânicos da isquemia e da reperfusão. *Arq. Bras. Cardiol.* 39: 141, 1982.
130. Reimer, K. A.; Lowe, J. E.; Jennings, R. B. Effect of the calcium antagonist verapamil on necrosis following temporary artery occlusion in dogs. *Circulation*, 55: 5181, 1977.
131. Ribeiro, L. G. T.; Maroko, P. R. - Redução do tamanho do infarto miocárdico pelo uso do verapamil. *Arq. Bras. Cardiol.* 36: 1, 1981.
132. Ribeiro, L. G. T.; Spadaro, J.; Brandon, T. A.; Kim, H. S.; Titus, J. L.; Maroko, P. R.; Miller, R. R. - Efeitos do D-600 (metoxiverapamil) na mortalidade e tamanho do infarto após oclusão coronariana em ratos. *Arq. Bras. Cardiol.* 37: 85, 1981.
133. Nagao, T.; Matlib, M. A.; Franklin, D.; Millard, R. W.; Schwartz, A. - Effects of diltiazem, a calcium antagonist, on regional myocardial function and mitochondria after brief coronary occlusion. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 12: 29, 1980.
134. Clark, R. E.; Christlieb, I. Y.; Henry, P. D. - Nifedipine: a myocardial protective agent. *Am. J. Cardiol.* 44: 825, 1979.
135. Selwin, A. P.; Welman, E.; Fox, K.; Horlock, P.; Pratt, T.; Klein, M. - The effects of nifedipine on acute experimental myocardial ischemia and infarction in dogs. *Circ. Res.* 44: 16, 1979.
136. Sant'Anna, J. R. M.; Lucchesi, F. A.; Mattos, E. C.; Wagner, E. R. M.; Rodrigues, R. - Redução do infarto agudo experimental pela nifedipine. *Arq. Bras. Cardiol.* 34: 197, 1980.
137. Rocha, P. J.; Albanesi, F. M.; Albuquerque, D. C.; Benchimol, C. B.; Schlesinger, P.; Benchimol, A. B. - Efeitos do verapamil na extra-sístolia supraventricular. Avaliação pela eletrocardiografia dinâmica (sistema Holter). *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 347, 1979.
138. Pickering, T. G.; Goulding, L. - Suppression of ventricular extrasystoles by perhexiline. *Br. Heart J.* 40: 851, 1978.
139. Blaustein, M. P. - Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation, and hypertension: a reassessment and a hypothesis. *Am. J. Physiol.* 232, C165, 1977.
140. Hiwatari, M.; Satoh, K.; Taira, N. - Antihypertensive effect of nifedipine on conscious renal-hypertensive dogs. *Arzneim. Forsch.* 29: 256, 1979.
141. Aoki, K.; Kondo, S.; Mochizuk, A. - Antihypertensive effect of cardiovascular Ca<sup>2+</sup>-antagonists in hypertensive patients in the absence and presence of beta adrenergic blockade. *Am. Heart J.* 96: 218, 1978.
142. Gushi, N.; Mateos, F.º, D. A.; Magaldi, J. D. - Uso clínico do verapamil nas crises hipertensivas. *Arq. Bras. Cardiol.* 29: 67, 1976.
143. Manfro, W. C.; Vieira, S. R. R.; Ludwig, R.; Hemb, R.; Azevedo, D. F.; Freitas, F. M.; Faraco, E. Z. - Efeito agudo do verapamil na cardiopatia hipertensiva. *Arq. Bras. Cardiol.* 39: 417, 1982.
144. Zanolli, M. B.; Herdoiza, G. L.; Padolan, E.; Mulinari, A. S.; Lassitte, A.; Branco, B. P.; Marks, S. C.; Carvalho, J. G. R. - Eficácia do verapamil em hipertensão grave e emergências hipertensivas. *Arq. Bras. Cardiol.* 39: 193, 1982.
145. Chamma Neto, M.; Pinto, M. J.; Rojas, R. I. R.; Santos, L. M. C.; Glitz, T. et al. - Verapamil na crise hipertensiva. *Arq. Bras. Cardiol.* 44: 135, 1985.
146. Guazzi, M.; Olivari, M. T.; Polese, A.; Fiorentini, C.; Magrini, F.; Moruzzi, P. - Nifedipine, a new anti-hypertensive with rapid action. *Clin. Pharmacol. Ther.* 522: 28, 1977.
147. Jabur, P.; Sens, Y. A. S.; Reple, M. S.; Miorin, L. A.; Golin, V. - Efeito anti-hipertensivo imediato da nifedipine. *Arq. Bras. Cardiol.* 42: 373, 1984.
148. Carrasco, R. M.; Luna, R. L. - Avaliação do efeito anti-hipertensivo do verapamil estudado a longo prazo. *Arq. Bras. Cardiol.* 36: 41, 1981.
149. Lederballe Pederson, O.; Mikkelsen, E. - Acute and chronic effects of nifedipine in arterial hypertension. *Euro. J. Clin. Pharmacol.* 14: 375, 1978.
150. Talberg, J.; Fernandes, E. O.; Chequer, C. V.; Lareca, C. E. P.; Reis, N. B. - Verapamil como hipotensor. Estudo clínico, laboratorial, eletro e ecocardiográfico. *Arq. Bras. Cardiol.* 36: 36, 1981.
151. Gelman, A.; Albuquerque, E. M. R.; Stella, S. R.; Drache, S. A.; Ajzen, H. - Avaliação clínica, do efeito do verapamil em pacientes hipertensos. *Arq. Bras. Cardiol.* 40: 69, 1983.
152. Maranhão, M. F. C.; Constantini, C. R.; Souza F.º, N. S.; Rojas, R. I. R. - Eficácia anti-hipertensiva da nifedipina. Avaliação clínica a ergométrica. *Arq. Bras. Cardiol.* 41: 417, 1983.
153. Mendonça, J. V.; Castro F.º, J. - Estudo comparativo duplo-cego cruzado e randomizado da atividade anti-hipertensiva da nifedipina na hipertensão arterial primária. *Arq. Bras. Cardiol.* 43: 219, 1984.
154. Achutti, A.; Viana, R. R.; Carvalho, J. A. M. - Avaliação comparativa, aberta e randomizada da atividade anti-hipertensiva da nifedipina e do cloridrato de prazosin. *Arq. Bras. Cardiol.* 44: 73, 1985.
155. Matsumoto, S.; Ito, T.; Sada, T. - Hemodynamic effects of nifedipine in congestive heart failure. *A. J. Cardiol.* 46: 476, 1980.
156. Polese, A.; Fiorentini, C.; Olivari, M. T.; Guazzi, M. D. - Clinical use of a calcium antagonistic agent (nifedipine) in acute pulmonary edema. *Am. J. Med.* 66: 825, 1979.
157. Lorell, B. H.; Paulus, W. J.; Grossman, W.; Wynne, J.; Cohn, P. F. - Modification of abnormal left ventricular diastolic properties by nifedipine in patients with hypertrophy cardiomyopathy. *Circulation*, 65: 499, 1982.
158. Rosing, D. R.; Kent, K. M.; Borer, J. S.; Seides, S. F.; Maron, D. J.; Epstein, S. E. - Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophy cardiomyopathy. I. Hemodynamic effects. *Circulation*, 60: 1201, 1979.
159. Rosing, D. R.; Kent, K. M.; Borer, J. S.; Epstein, S. E. - Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophy cardiomyopathy. II. Effects on exercise capacity and symptomatic status. *Circulation*, 60: 1208, 1979.
160. Rosing, D. R.; Condit, J. R.; Maron, B. J.; Epstein, S. E. - Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophy cardiomyopathy. III. Effects of long-term administration. *Am. J. Cardiol.* 48: 545, 1981.
161. Kaltenbach, M.; Hoff, R.; Kober, G.; Bussman, W. D.; Keller, M.; Peterson, Y. - Treatment of hypertrophy obstructive cardiomyopathy with verapamil. *Br. Heart J.* 42: 35, 1979.