

NITRATOS: FARMACOLOGIA CLÍNICA E APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

MICHEL BATLOUNI

Os nitratos constituem o grupo mais antigo de vasodilatadores e incluem-se entre os fármacos centenários de plena atualidade. Vêm sendo utilizados em cardiologia desde 1867, quando Brunton¹ relatou alívio imediato da angina de peito pelo nitrito de amilo em inalação. Em 1879, Murrel² mostrou que os efeitos da nitroglicerina eram semelhantes aos do nitrito de amilo, empregando-a, por via sublingual, para a terapêutica aguda das crises de angina e, como agente profilático, antes de esforços precipitantes das crises.

O primeiro relato sobre os efeitos do dinitrato de isosorbitol na insuficiência coronária foi publicado em 1939, por Krantz; e col.³ A nitroglicerina sob a forma de unguento, para absorção transdérmica, foi introduzida em 1955, por Davis e Weisel⁴.

A aplicação intravenosa da nitroglicerina iniciou-se em 1969, com Christensson e col.⁵ e, posteriormente, seu uso difundiu-se nas unidades coronárias e durante cirurgia de revascularização miocárdica⁶. Alguns ésteres de nitratos, ensaiados clinicamente, foram abandonados, como o tetranitrato de eritritol e o hexanitrato de manitol. Outros são ainda ocasionalmente empregados, como o tetranitrato de pentaeritritol. Na atualidade, utilizam-se extensamente a nitroglicerina, o dinitrato de isosorbitol e o propatilnitrato. Recentemente, foi introduzido em terapêutica um metabólito do dinitrato de isosorbitol, o 5-mononitrato de isosorbitol.

Embora inúmeras pesquisas clínicas e experimentais sobre os efeitos farmacológicos dos nitratos tenham sido realizadas nas duas últimas décadas⁷, dúvidas ainda existem em relação a alguns aspectos de sua farmacologia e à importância dos efeitos, coronários e sistêmicos, no alívio da isquemia miocárdica. Entretanto, com base nesses trabalhos, já é possível estruturar com relativa precisão os esquemas sobre seu complexo mecanismo de ação e definir a posição dos nitratos no tratamento das diversas modalidades clínicas de insuficiência coronária e da insuficiência cardíaca.

ESTRUTURA QUÍMICA

Os nitratos orgânicos são ésteres do ácido nítrico e contêm grupos nitroxi (-C-O-NO₂), enquanto os nitritos orgânicos são ésteres do ácido nitroso (-C-O-NO). Os ésteres de nitrato e os ésteres de nitrito caracterizam-se por uma seqüência de ligações carbono-oxigênio-nitrogênio e têm propriedades vasodilatadoras, enquanto os nitroderivados, que não são vasodilatadores, possuem ligações carbono-nitrogênio (C-NO₂)⁸. As fórmulas estruturais de alguns nitritos e nitratos estão representadas na **figura 1**.

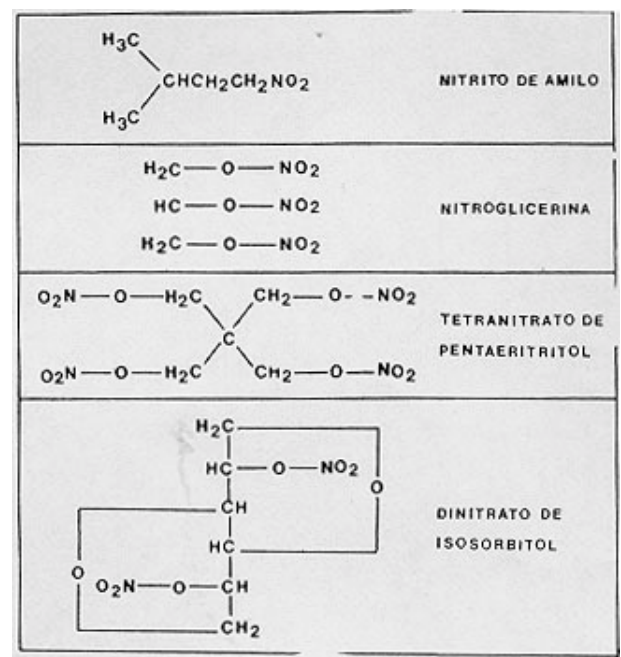


Fig. 1 - Fórmulas estruturais do nitrito e de alguns nitratos.

Apesar das diferenças químicas, existem muitas semelhanças entre nitratos e nitritos e durante longo tempo se supôs que a ação vasodilatadora dos nitratos fosse devida a sua redução a nitritos⁹. Posteriormente, verificou-se que os nitritos são me-

Trabalho realizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

* 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.

nos ativos que os nitratos orgânicos e que a atividade destes não dependia de sua redução no organismo.

O único nitrito clinicamente útil é o nitrito de amilo, líquido altamente volátil, administrado por inalação. Foi muito utilizado nos países anglo-saxões, porém, encontra-se atualmente em desuso. Os nitratos orgânicos de baixo peso molecular, como a nitroglicerina, são líquidos oleosos, moderadamente voláteis; os nitratos de alto peso molecular, como o dinitrato de isosorbíto, o tetranitrato de pentaeritritol e o propatilnitrato, são sólidos⁸.

Os nitratos de polialcoóis são lipossolúveis; a hidrossolubilidade aumenta quando são denitrados. A absorção sublingual somente é eficaz com os nitratos lipossolúveis sem grupos alcoólicos livres, como a nitroglicerina, o dinitrato de isosorbíto e o propatilnitrato, enquanto os derivados parcialmente denitrados, como o dinitrato de glicerina e o mononitrato de isosorbíto, por sua maior hidrossolubilidade, somente se absorvem no intestino. Os nitratos orgânicos fortemente lipófilos (nitroglicerina e dinitrato da isosorbíto) são absorvidos através da pele, propriedade aproveitada nos preparados sob a forma de unguento e discos.

MECANISMO DE AÇÃO FUNDAMENTAL

A ação farmacológica básica dos nitratos é o relaxamento da musculatura lisa vascular. Os nitratos são potentes dilatadores arteriais e venosos e tanto dos vasos coronários como sistêmicos.

O mecanismo íntimo da ação vasodilatadora dos nitratos não está completamente esclarecido. Investigações em segmentos arteriais e venosos indicaram que essas substâncias atuam diretamente na musculatura lisa vascular; a ação relaxante não depende da inervação, nem de receptores adrenérgicos ou colinérgicos^{10,11}.

Como os nitratos são rapidamente metabolizados no fígado pela enzima glutathion-reductase dos nitratos orgânicos, resultando na formação do íon nitrito¹², admitiu-se inicialmente que os nitratos atuariam através da liberação hepática desse íon¹³. Posteriormente, Needleman e Johnson¹⁴ postularam a existência de receptores de nitratos específicos na musculatura lisa dos vasos sanguíneos, envolvendo grupos sulfidríla (SH). De acordo com seus estudos em aorta de ratos e cobaias, os nitratos oxidam esses grupos sulfidríla específicos, provocando o relaxamento vascular. É provável que tanto a interação dos nitratos com seus receptores, dependente da estrutura molecular especial, como o íon nitrito formado localmente, induzam ao relaxamento da musculatura lisa vascular¹⁵.

Recentes estudos sugeriram que a ação vasodilatadora dos nitratos e seus efeitos sobre a resistência coronária e periférica poderiam ser mediados, ao menos parcialmente, pelo sistema das prostaglandinas. Em cães, a nitroglicerina produziu aumento significativo da

concentração de prostaglandina E no selo coronário e esse aumento correlacionou positivamente com a elevação da frequência cardíaca, queda da pressão arterial média, redução da resistência coronária e aumento do fluxo sanguíneo coronário¹⁶. Após administração de indometacina, agente antiplaquetário que inibe a síntese das prostaglandinas, a infusão de nitroglicerina provocou redução significativamente menor da resistência vascular coronária e da pressão arterial sistêmica e não ocorreu aumento da concentração de prostaglandina e no seio coronário.

Outras pesquisas indicaram que a nitroglicerina estimula a produção de prostaciclina, potente vasodilatador coronário e sistêmico, pelas células endoteliais^{17,18}. Aumentos da concentração de nitroglicerina induziram a elevações dose-dependentes da 6-ceto-PGF α , produto metabólico da prostaciclina. Esses dados apóiam a hipótese de que as prostaglandinas desempenham algum papel na vasodilatação causada pelos nitratos.

EFEITOS NA CIRCULAÇÃO CORONÁRIA

Os nitratos exercem efeitos diretos na circulação coronária e, também, efeitos indiretos no coração, secundários a suas ações na circulação sistêmica. A dilatação dos vasos coronários pelos nitratos tem sido repetidamente demonstrada em várias espécies animais e no homem.

Os efeitos dilatadores são mais intensos e prolongados nas grandes artérias epicárdicas, ou vasos de condutância, e nas colaterais^{19,20} e menos nítidos nas pequenas artérias e arteríolas coronárias, predominantemente controladas pelo estado metabólico do miocárdio circulante, as quais parecem responder somente a altas concentrações de nitratos ou à injeção intracoronária dos mesmos^{19,20,26-30}. Esses efeitos contrastam com os da adenosina e do dipiridamol, que pouca influência exercem sobre o tonus das grandes artérias coronárias, porém diminuem importantemente ou mesmo abolem o tonus arteriolar^{19,21,31}. Ademais, os nitratos previnem e inibem o espasmo das grandes artérias coronárias, tanto normais como, ateroscleróticas³²⁻³⁴.

Recordemos que, embora na circulação coronária normal, a contribuição dos grandes vasos à resistência coronária total seja pequena, em presença de aterosclerose obstrutiva crítica esses vasos passam a constituir o componente mais importante da resistência coronária e alterações no seu diâmetro podem ser cruciais em regular a perfusão às áreas isquêmicas. A dilatação das artérias coronárias epicárdicas e das colaterais pode aumentar significativamente o fluxo sanguíneo às regiões isquêmicas do coração. Em contraste, a dilatação predominante dos vasos de resistência seria de pequeno benefício às áreas isquêmicas, nas quais as arteríolas pré-capilares já estão dilatadas ao máximo, ou quase. Ainda, a dilatação dos vasos de resistência do miocárdio normal poderia ser deletéria, induzindo ao fenô-

meno do “roubo coronário”³⁵. Investigações experimentais diversas demonstraram que os nitratos melhoram, realmente, a perfusão regional às áreas miocárdicas isquêmicas, por aumento do fluxo colateral, ainda que o fluxo coronário global permaneça inalterado^{19,20,28,29,31,36,37}.

As pesquisas sobre os efeitos dos nitratos no fluxo coronário global apresentaram alguns resultados conflitantes, em função da técnica empregada. A utilização de procedimentos que permitem detectar alterações rápidas do fluxo demonstraram que, inicialmente, devido à ação vasodilatadora direta e queda da resistência vascular coronária, ocorre aumento transitório (1 a 3 minutos) do fluxo coronário, seguido de volta aos valores normais e posterior redução, em conseqüência da diminuição do volume diastólico final do ventrículo esquerdo, do débito cardíaco e da pressão arterial^{38,39}.

Outro aspecto polêmico da ação dos nitratos relaciona-se à dilatação das artérias coronárias com lesões ateroscleróticas. Prevaleceu, durante muito tempo, o conceito de que artérias coronárias doentes não poderiam dilatar-se, porque o lúmen do segmento estenosado seria totalmente revestido por placa aterosclerótica calcificada, rígida. Em verdade, a morfologia das estenoses é variável. Alguns segmentos arteriais, com lesões ateromatosas concêntricas, enquadram-se na descrição acima e apresentam reduzida suscetibilidade aos estímulos vasodilatadores; porém, a maioria é afetada por ateromas localizados numa só parte da circunferência do lúmen arterial (lesões excêntricas), mantendo suas potencialidades vasoativas⁴⁰.

Os estudos cinecoronariográficos, com opacificação seletiva dos vasos coronários, antes e após administração de nitratos, permite visibilizar o aumento do calibre das artérias e seu melhor enchimento, tanto em normais como em pacientes com aterosclerose. Entretanto, a demonstração visual de maior calibre das artérias não significa necessariamente aumento do fluxo coronário²⁶. Nos últimos anos, com a melhora substancial da qualidade das angiografias coronárias e com a introdução de métodos objetivos para a análise dos angiogramas, foi possível avaliar os efeitos dilatadores dos nitratos sobre os segmentos estenosados.

Brown e col.⁴⁰, utilizando técnica angiográfica quantitativa computadorizada, demonstraram que a nitroglicerina sublingual, dilata tanto os segmentos normais como ateroscleróticos das artérias coronárias epicárdicas, em pacientes com cardiopatia isquêmica. A análise comparativa dos dados obtidos antes e após administração da droga mostrou que, nos segmentos normais, a área luminal (secção transversa) aumentou em média 1,27 mm², correspondendo a aumento de 18% em relação aos valores controles. A dilatação dos segmentos estenosados resultou em aumento médio da área luminal. de 0,35 mm² nas lesões moderadas e de 0,14 mm² nas lesões graves, correspondendo, respectivamente, a aumento médio da área de 22% e 36% e a redução média da resistência ao fluxo através da

estenose de 25% e 38%. Embora o aumento absoluto da área luminal, seja menor nos segmentos arteriais com lesões ateroscleróticas graves do que nos segmentos com lesões moderadas, esse aumento é mais significativo em termos de porcentagem, em relação à área original. Não obstante a magnitude da dilatação do segmento estenosado seja pequena em termos de aumento do diâmetro do lumen, é substancial em relação à diminuição da resistência ao fluxo, o verdadeiro índice fisiológico para avaliar a vasodilatação.

Concluíram os autores que a ação vasodilatadora direta dos nitratos sobre os segmentos estenosados das grandes artérias coronárias epicárdicas com aterosclerose contribui importantemente para os efeitos benéficos dessas drogas na isquemia miocárdica. Outrossim, a injeção intracoronária de baixas doses de nitroglicerina provocou dilatação dos segmentos coronários normais e ateroscleróticos, reduziu a resistência estimada através da estenose, reduziu a pressão capilar pulmonar e melhorou a complacência do ventrículo esquerdo isquêmico, sem afetar as pressões da aorta e do átrio direito, nem o índice cardíaco⁴⁰. Os efeitos dos nitratos na circulação coronária estão esquematizados na **figura 2**.

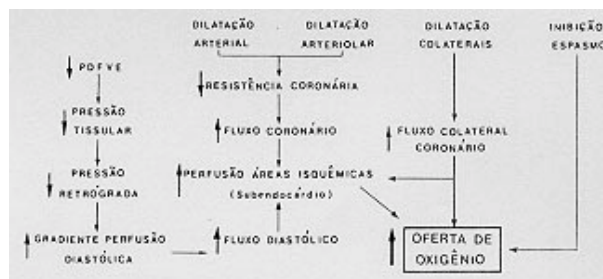


Fig. 2 - Efeitos dos nitratos na circulação coronária, resultado em aumento da oferta de oxigênio às áreas isquêmicas. PDFVE = pressão diastólica final do ventrículo esquerdo.

Um aspecto peculiar da ação dos nitratos é a melhora da perfusão do subendocárdio, a região miocárdica que mais sofre os efeitos de isquemia. Os nitratos melhoram o índice de perfusão endocárdio/ epicárdio anormal⁴¹ e aumentam a oxigenação subendocárdica⁴². Estudos com microesferas radioativas evidenciaram que a nitroglicerina aumenta o fluxo sanguíneo às regiões subendocárdicas do ventrículo esquerdo isquêmico, que são as mais severamente comprometidas quando o fluxo coronário se reduz^{36,42,43}. A melhora da perfusão subendocárdica pelos nitratos parece resultar de três ações simultâneas^{40,44}: redistribuição do fluxo a essa região, redução do volume diastólico final (VDF) e da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE), com melhora da complacência, e diminuição das necessidades de suprimento sanguíneo, devido à redução do consumo de oxigênio (vide adiante).

Lembremos que a pressão de perfusão coronária ao subendocárdio é determinada pela pressão aórtica menos a pressão retrógrada. Essa, em relação ao subendocárdio, é representada pela soma das for-

ças que colapsam os pequenos vasos, incluindo a pressão tissular, o tônus, e a elasticidade vascular. A pressão tissular, por sua vez, reflete as pressões intracavitárias (especialmente nas camadas subendocárdicas), as elevações acentuadas da pressão venosa e o edema intersticial.

EFEITOS NA CIRCULAÇÃO PERIFÉRICA E HEMODINÂMICOS

A ação vasodilatadora mais potente dos nitratos é observada no sistema venoso periférico (vasos de capacitância). Em doses equivalentes, a magnitude da dilatação venosa é maior do que a da dilatação arterial sistêmica^{15,45}.

A venodilatação aumenta a distensibilidade do sistema venoso, com acúmulo de sangue nas veias periféricas, diminuição do retorno de sangue ao coração e da pressão de enchimento ventricular, reduzindo o volume ventricular e a área cardíaca, a pressão diastólica ventricular e a tensão diastólica ventricular (lei de Laplace). Em consequência, diminuem a pré-carga e o consumo de oxigênio miocárdico^{15,45-46} (figura 3). Reduzem-se, também, a pressão capilar pulmonar e a pressão na artéria pulmonar⁴⁶. Por esse efeito venodilatador, o volume sistólico tende a baixar.



Fig. 3 - Efeitos hemodinâmicos consequentes à venodilatação induzida pelos nitratos. PDFVE = pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. AD = átrio direito. AE = átrio esquerdo. PCP = pressão capilar pulmonar.

Reduzindo mais a pressão do que o volume, os nitratos melhoram a relação pressão-volume diastólico do ventrículo esquerdo, ou complacência, deslocando a curva correspondente para baixo e para a esquerda, especialmente no miocárdico isquêmico rígido⁴⁹.

Os efeitos venodilatadores dos nitratos e sua repercussão sobre a pré-carga parecem constituir o mais importante mecanismo dessas drogas na redução do consumo de oxigênio miocárdico e no alívio da angina do peito^{7,50,51}.

A vasodilatação arteriolar periférica induz à diminuição da resistência vascular sistêmica, da pressão

arterial, da pressão sistólica intraventricular e da resistência à ejeção ventricular. Em consequência, reduz-se a pós-carga, ou tensão parietal sistólica, e o consumo de oxigênio miocárdico^{45,52,53} (figura 4). Pelos efeitos arteriolares, o volume sistólico, o débito e a frequência cardíaca tendem a elevar-se.

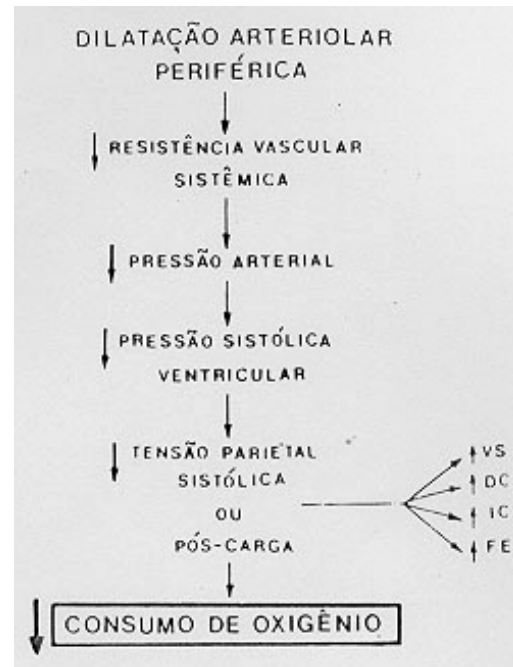


Fig. 4 - Efeitos hemodinâmicos consequentes à dilatação arteriolar periférica induzida pelos nitratos. VS = volume sistólico. DC = débito cardíaco. IC = índice cardíaco. FE = fração de ejeção.

Os nitratos não exercem efeito direto sobre a frequência cardíaca e a contratilidade miocárdica. Porém, devido à queda da pressão arterial, há estímulo reflexo dos barorreceptores e da atividade simpática, com aumento da frequência cardíaca e da contratilidade miocárdica, o que tende a aumentar o consumo de oxigênio miocárdico^{45,54}. Entretanto, esses efeitos são amplamente sobrepujados pelos anteriormente descritos e o resultado final é uma real diminuição das necessidades de oxigênio da fibra miocárdica. Outrossim, sabe-se que, com a continuidade do tratamento, esses aumentos da frequência cardíaca e da contratilidade miocárdica tendem a decrescer.

Os bloqueadores beta-adrenérgicos, administrados em combinação com os nitratos, previnem o aumento reflexo da frequência cardíaca e da contratilidade, tornando a associação altamente vantajosa na terapêutica da angina do peito.

FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA

Estudos diversos realizados nos últimos anos utilizando técnicas de ecocardiografia, radionuclídeos e angiografia, confirmaram que os nitratos provocam

redução significativa do volume sanguíneo central, do VDF da PDF e do volume sistólico final do VE, com melhora da função ventricular esquerda, tanto em repouso como durante esforço, em pacientes com angina do peito^{52,53,55,56}.

Recentemente, Harris e col.⁵⁷ investigaram os efeitos de altas doses de nitroglicerina intravenosa em algumas variáveis hemodinâmicas e na função ventricular esquerda, em pacientes com angina de esforço. Em condições de repouso, a nitroglicerina reduziu significativamente a pressão de enchimento do VE, o VDFVE, a área cardíaca, o volume sistólico e a pressão arterial média. O débito cardíaco manteve-se inalterado, por aumento da frequência cardíaca. A fração de ejeção do VE aumentou, porque o volume sistólico diminuiu proporcionalmente menos do que o volume diastólico final. Durante o exercício (carga máxima atingida), a pressão capilar pulmonar diminuiu importantemente, bem como o VDF e a pressão arterial média. O volume sistólico e a frequência cardíaca não se alteraram significativamente e a fração de ejeção aumentou, indicando que a droga diminuiu a isquemia miocárdica e melhorou a tolerância ao exercício. O aumento da fração de ejeção durante o exercício associou-se a aumento do índice pressão sistólica/volume sistólico final, sugerindo melhora da performance contrátil.

Sabe-se que a isquemia, por si só, pode levar à falência do ventrículo esquerdo. Característica importante do mecanismo de ação dos nitratos é sua capacidade de romperem o círculo vicioso que se estabelece entre isquemia miocárdica e insuficiência ventricular esquerda. Ambas tendem a aumentar a PDFVE, o que leva a aumento da pressão tissular intramiocárdica e da pressão retrógrada, reduzindo a pressão de perfusão coronária, sobretudo durante a diástole (**figura 5**). Os nitratos ao melhorarem, de um lado, a isquemia miocárdica e, de outro, a PDFVE, interrompem esse círculo vicioso e podem reverter o processo^{58,59}.

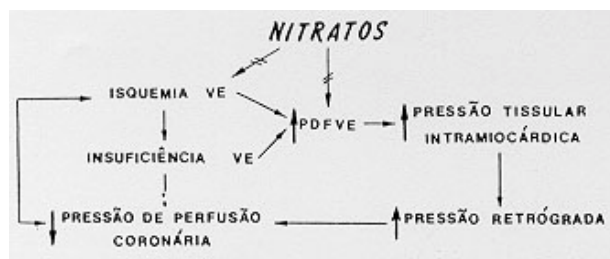


Fig. 5 - Diagrama ilustrado o círculo vicioso pelo qual a miocárdica induz à insuficiência ventricular esquerda e esta pode acentuar aquela. Os nitratos, reduzindo a isquemia e a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE), interrompem o círculo vicioso.

Ademais, as anomalias da motilidade parietal do VE, frequentes em pacientes com cardiopatia isquêmica, podem ser melhoradas pelos nitratos⁶⁰⁻⁶³. As áreas hipocinéticas respondem mais favoravelmente, podendo contribuir ao aumento do volume sistólico e da fração de

ejeção, enquanto as áreas acinéticas respondem precariamente.

A melhora da motilidade parietal segmentar causada pelos nitratos levou investigadores a empregar a nitroglicerina como teste diagnóstico para identificar anomalias reversíveis da contração ventricular esquerda^{60,63} e também a correlacionar positivamente esses resultados com a melhora da motilidade parietal observada após cirurgia de revascularização miocárdica⁶⁰⁻⁶².

Os mecanismos pelos quais os nitratos melhoram as anormalidades da contratilidade miocárdica não estão completamente esclarecidos. Entretanto, a redução da pré-carga e da pós-carga e a conseqüente diminuição da tensão parietal e do trabalho ventricular, o aumento da perfusão às áreas isquêmicas, especialmente das regiões subendocárdicas, e a melhora do balanço de oxigênio miocárdico, certamente contribuem para a melhora da função ventricular esquerda⁴⁴.

FARMACOCINÉTICA

Os dados precisos sobre a farmacocinética dos nitratos somente se tomaram disponíveis após 1973, com a introdução de técnicas para a quantificação dos níveis de nitratos plasmáticos em humanos e sua correlação com os efeitos hemodinâmicos⁶⁴.

A **nitroglicerina** é bem absorvida pela mucosa oral e através da pele e mais lentamente pelo tubo digestivo. Por via sublingual, os efeitos iniciam-se rapidamente. A concentração sanguínea máxima e os efeitos clínicos mais acentuados ocorrem em 2 a 3 minutos. A meia-vida plasmática é 7 minutos aproximadamente e os efeitos podem persistir por até uma hora⁶⁵. Por via oral, a biodisponibilidade é 40 %, os efeitos iniciam-se em 20 a 30 minutos e podem persistir por 8 horas ou mais, com as cápsulas de liberação prolongada⁶⁶.

Alguns nitratos orgânicos de baixo peso molecular são, também, absorvidos através da pele, via de administração clinicamente útil e de considerável importância toxicológica na manufatura de explosivos. A nitroglicerina mostrou ser a melhor molécula para absorção transdérmica. Tem baixo peso molecular, é lipófila, neutra, ativa em pequenas doses e apresenta meia-vida de eliminação muito rápida. Por via percutânea ou transdérmica, os efeitos iniciam-se, em média, 30 minutos após a aplicação e persistem por 4 a 8 horas com o unguento de nitroglicerina^{67,66} e por 24 horas, aproximadamente, com os discos de liberação sustentada⁶⁹⁻⁷². Quando se utiliza esse último sistema, a droga é detectada no plasma em cerca de uma hora, a concentração máxima é atingida em 4 a 8 horas, após o que permanece relativamente constante, por cerca de 24 horas⁷³.

O **dinitrato de isosorbitol** é bem absorvido pela mucosa oral e digestiva. Por via sublingual, os efeitos iniciam-se rapidamente (1 a 2 minutos) e persistem por mais de uma hora. Por via oral, a biodisponibilidade é 60%, os efeitos iniciam-se em 20 minutos, aproximadamente, e persistem por 2 a 3 horas

com a dose de 10 mg e por até 4 horas com a dose de 20 mg^{65,67,74,75}. As cápsulas de liberação prolongada provêm efeitos por 8 horas ou mais^{74,76}. As concentrações plasmáticas da nitroglicerina e do dinitrato de isosorbíto são diretamente proporcionais à dose administrada, nos estudos agudos; porém, não está estabelecido se relação dose-resposta linear seja preservada durante a administração crônica^{77,78}.

A farmacocinética do **propatilnitrato** é semelhante à do dinitrato de isosorbíto, com efeitos relativamente menos rápidos e intensos. O **tetranitrato de pentaeritritol** não é prontamente absorvido por via oral, os efeitos manifestam-se em cerca de 50 minutos, têm duração de 4 a 5 horas e são nitidamente menos intensos do que os dos outros medicamentos do grupo (**quadro I**).

QUADRO I - Preparações, via de administração, posologia, início, pico e duração da ação e intensidade dos efeitos, dos nitratos utilizados clinicamente.

Composto	Via de administração	Posologia	Ação			Intensidade dos efeitos
			Início	Pico	Duração	
Nitroglicerina	Sublingual	0,3 a 0,6 mg q.n.	1 min	3 min	60 min	+++
	Oral (LP)	6,5 mg, 8/8 h	30 min	?	6 a 8 h	++
	Percutânea ou transdérmica - Unguento a 2%	7,5 a 30 mg 6/6 ou 8/8 h	30 min	?	4 a 8 h	++
	Discos Intravenosa	5 a 10 mg/dia 10 a 200 µg/min	60 min Imediato	4 a 8 h Imediato	24 h Até 30 min pós-infusão	+++ +
Dinitrato de isosorbíto	Sublingual	2,5 a 10 mg q.n.	1 a 2 min	3 a 5 min	1 a 2 h	+++
	Oral	10 a 20 mg 4/4 h	20 a 30 min	60 min	2 a 4 h	++
	Oral (LP)	20 a 40 mg 8/8 h	30 min	1 a 2 h	6 a 8 h	++
Propatil-Nitrato	Sublingual	10 mg q.n.	2 a 3 min	5 min	1 a 2 h	++/++++
	Oral	10 a 20 mg 4/4 h	30 min	60 min	2 a 4 h	++
Tetranitrato de Pentaeritritol	Oral	40 mg - 5/5 h	50 min	?	4 a 5 h	+
	Oral (LP)	80 mg - 12/12 h	60 min	?	8 a 12 h	+
5-mononitrato de Isosorbíto	Oral	20 mg - 8/8 h	20 a 30 min	1 a 2 h	8 h	++

Administrados por via oral, os nitratos são rapidamente metabolizados no fígado (alto metabolismo de primeira passagem). A biotransformação é catalizada por uma enzima hepática, a glutatíon-redutase dos nitratos orgânicos, e processa-se por denitração progressiva, que conduz inicialmente a derivados com menos grupos nitroxi e, em seguida a polialcoóis⁷⁹. No caso da nitroglicerina (trinitrato de glicerila) produzem-se inicialmente dinitratos de glicerila e em seguida, mononitratos. A glicerina que resulta da denitração do mononitrato é metabolizada pela via habitual. O dinitrato de isosorbíto produz dois metabolitos ativos, o 2-mononitrato de isosorbíto e, sobretudo, o 5-mononitrato de isosorbíto⁷⁹. Cerca de 50% de uma dose oral de dinitrato de isosorbíto circulam como o metabolito 5-mononitrato, cuja concentração plasmática é 7 vezes mais alta que a do 2-mononitrato, e é responsável por grande parte dos efeitos da substância-mãe⁸⁰. Por ulterior denitração produz-se isosorbíto. Tanto este, como os derivados nitrados, podem formar glucoronatos (figura 6).

A eliminação destes compostos é renal, encontrando-se na urina os metabolitos parcialmente denitrados,

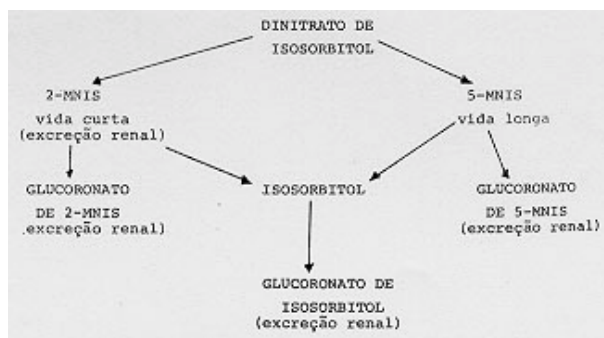


Fig. 6 - Metabolização do dinitrato de isosorbíto. Corresponde ao padrão geral de metabolização dos nitratos orgânicos, com denitrações sucessivas que aumentam a hidrossolubilidade e facilitam a eliminação renal. MNIS = Mononitrato de isosorbíto.

glucoronatos de mononitrato ou de isosorbíto e polialcoóis livres. A eliminação renal dos metabolitos de nitratos orgânicos é rápida e completa, razão pela qual não há perigo de acúmulo. Evidentemente, quando administramos um metabolito, como o 5-mononitrato, o processo de metabolização começa já nessa fase.

O **5-morionitrato de isosorbitol** é completamente absorvido por via oral e não sofre o metabolismo de primeira passagem no fígado. Em conseqüência, a biodisponibilidade é praticamente 100%, ou seja, os níveis sanguíneos obtidos por via oral são semelhantes aos obtidos após administração endovenosa de dose igual⁸⁰⁻⁸². O início da ação é gradual (cerca de 20 min) e a concentração sanguínea atinge o máximo em 1 a 2 horas. A meia-vida plasmática de eliminação é aproximadamente 5 horas e os efeitos persistem por até 8 horas⁸⁰⁻⁸². A cinética dose-resposta é linear, mesmo em administração crônica. Ademais, a concentração sanguínea da droga apresenta pequena variação interpacientes, o que permite prever com segurança os níveis sanguíneos e os efeitos de acordo com a dose administrada⁸¹⁻⁸². Os efeitos farmacológicos do 5-mononitrato de isosorbitol são semelhantes aos da substância-mãe, o dinitrato de isosorbitol. Entretanto, por ser hidrossolúvel, o 5-mononitrato não é eficaz por via sublingual⁸³.

PREPARAÇÕES E POSOLOGIA

Nitroglicerina

Via Sublingual - Comprimidos de 0,3 e 0,6 mg. A dose inicial recomendada é 0,3 mg, em geral suficiente para aliviar as crises agudas de angina do peito, sem efeitos colaterais importantes. O alívio é habitualmente imediato, ocorrendo em menos de três minutos após a administração da droga. Se a crise não for debelada com um único comprimido, doses adicionais poderão ser administradas com intervalo de cinco minutos, sem ultrapassar três comprimidos de nitroglicerina sublingual no período de 15 minutos.

A nitroglicerina sublingual é, também, extremamente útil como agente antianginoso, quando administrada minutos antes de atividades que comumente precipitem crises num determinado paciente.

Devem ser utilizados comprimidos frescos de nitroglicerina. A droga é inativada por exposição à luz, calor, ar, umidade e armazenamento por longos períodos. Os comprimidos devem ser conservados em frasco de vidro escuro hermeticamente fechado, para evitar deterioração. Colocados sob a língua, os comprimidos potentes de nitroglicerina provocam ligeira sensação picante ou urente; se isto não ocorrer, os comprimidos devem ser substituídos. Igualmente, se o comprimido se desintegrar facilmente, não deverá ser consumido. Os frascos que não estejam sendo utilizados, devem ser conservados na geladeira, porém não no compartimento congelador.

Via Oral - Cápsulas de liberação prolongada, contendo 6,5 mg de droga ativa. Posologia: 6,5 mg a cada 6 ou 8 horas. Doses maiores podem ser necessárias para produzir efeitos terapêuticos.

Via Percutânea ou Transdérmica - O unguento de nitroglicerina a 2%, em bisnagas de 20 e 60 g, contém 6 mg de droga ativa por centímetro, ou 15 mg por polegada. A aplicação, em fina camada uniforme, deve ser feita

numa área de 15 X 15 cm, na região anterior ou dorsal do tórax, ou no abdome, em doses crescentes, de 7,5 mg até 30 mg, por vez. Os efeitos persistem por 4 a 8 horas após cada aplicação, de modo que são necessárias três aplicações diárias, no mínimo. Essa preparação farmacêutica apresenta problemas de ordem prática, como variabilidade da dosagem, habilidade do paciente para a aplicação, higiene local e intolerância cosmética, em alguns casos.

Nos discos de nitroglicerina com bandagem adesiva, a mais recente preparação para uso tópico, a droga é dispersa em um polímero de silicone, em microcompartimentos que funcionam como minúsculos reservatórios, provendo a liberação da substância ativa por um período de 24 horas^{70,71}. Esse sistema de liberação transdérmica assemelha-se a uma lenta infusão do medicamento; minimiza as variações da absorção; reduz o metabolismo hepático e diminui a possibilidade de super ou subdosagem, provendo níveis sanguíneos relativamente constantes; elimina a necessidade de repetidas doses diárias; permite, quando necessário, suspender rapidamente a administração e os efeitos do medicamento, pela remoção de dispositivo da superfície da pele; e possui alta aceitabilidade⁷⁰⁻⁷².

O disco deve ser aplicado na pele, em local isento de pêlos, uma vez ao dia, variando-se o local da aplicação, para evitar irritação. Nos Estados Unidos e Europa existem diferentes dispositivos de liberação transdérmica, com quantidades variáveis de nitroglicerina. Para o médico, a informação mais importante é a quantidade de droga que o dispositivo libera em 24 horas. O disco disponível em nosso meio provê, em suas duas apresentações, a liberação de 5 ou 10 mg de nitroglicerina em 24 horas.

Via Intravenosa - A nitroglicerina para uso intravenoso é disponível em frascos de 5 ml contendo 5 mg/ml. A droga deve ser diluída em glicose a 5% ou soro fisiológico, sem misturá-la com outros medicamentos. A infusão venosa contínua inicia-se com a dose de 10 a 20 µg/min, aumentada de 5 a 10 µg/min, a cada 5 ou 10 minutos, até obtenção da resposta terapêutica desejada (alívio da angina, redução da pressão capilar pulmonar e/ou manutenção da pressão arterial próxima do normal). Ocasionalmente, é necessário aumentar a velocidade de infusão até 200 µg/min. Pressão arterial e frequência cardíaca devem ser monitorizadas continuamente.

A nitroglicerina intravenosa é indicada na terapêutica das seguintes condições^{44,84}: angina instável e síndrome intermediária; infarto agudo do miocárdio associado a insuficiência ventricular esquerda e potencialmente para reduzir a área isquêmica; insuficiência ventricular esquerda secundária h regurgitação mitral ou comunicação interventricular pós-infarto; edema pulmonar agudo das miocardiopatias congestivas; episódios hipertensivos agudos durante anestesia ou no pós-operatório imediato de cirurgia

de revascularização miocárdica; hipertensão pulmonar e insuficiência aórtica aguda.

Dinitrato de Isosorbitol

Via sublingual - Comprimidos, pérolas e comprimidos mastigáveis de 2,5 e 5 mg. Mesmas indicações da nitroglicerina via sublingual. Maior duração dos efeitos (até 2 horas) e mais fáceis de conservar que a nitroglicerina.

Via oral - Comprimidos de 10 mg. Posologia: 10 a 20 mg de 4/4 horas. Por vezes, durante a terapêutica crônica, as doses devem ser administradas a cada 2 ou 3 horas, para a obtenção de efeito benéfico contínuo⁷⁸. Cápsulas de liberação prolongada: 20 ou 40 mg de 8/8 horas.

Propatilnitrato - Comprimidos de 10 mg, administrados de 4/4 horas, via sublingual ou oral.

Tetranitrato de pentaeritritol - Comprimidos de 20 mg. Posologia: 40 mg, 4 vezes ao dia. Cápsulas de liberação prolongada: 80 mg, 2 vezes ao dia

5-mononitrato de isosorbitol - Comprimidos de 20 mg. A posologia habitual é 20 mg, de 8/8 horas. Doses individuais acima de 30 mg não evidenciaram ser mais eficazes, porém os efeitos colaterais foram mais acentuados⁸⁵.

EFEITOS COLATERAIS E CONTRA-INDICAÇÕES

Cefaléia é o efeito colateral mais comumente observado na terapêutica com nitratos. De tipo vascular, tende a desaparecer ou tornar-se discreta, após duas a três semanas de tratamento, embora em alguns pacientes possa ser tão intensa e prolongada, que impõe a necessidade de reduzir as doses e, eventualmente, suprimir a droga. Analgésicos comuns, como o ácido acetilsalicílico e a dipirona, podem ser utilizados para aliviar esse parafefeito.

Episódios transitórios de tontura, lipotímia e, raramente, síncope podem ser causados por hipotensão postural acentuada, taquicardia e queda da pressão de perfusão coronária e cerebral. A hipotensão postural é mais suscetível de ocorrer com doses maiores ou repetidas, e em pacientes idosos. Adoção da posição supina, com elevação dos membros inferiores, é suficiente, em geral, para controlar essas reações adversas. Os efeitos hipotensores dos nitratos tendem a ser exacerbados pelas bebidas alcoólicas. Os nitratos podem provocar também palpitações, taquicardia, dilatação cutânea, rubor facial e astenia.

Todos os efeitos colaterais costumam ser atenuados pelo emprego de doses iniciais pequenas, aumentadas progressivamente, até a obtenção dos efeitos terapêuticos desejados.

Acentuação ou precipitação de edema periférico, bem como dermatite alérgica de contato (nitroglicerina tópica), podem ocorrer ocasionalmente. Anemia hemolítica e distúrbios imunológicos têm sido descritos após uso indevido do nitrito de amilo.

A superdosagem de nitroglicerina, via sublingual ou intravenosa, e a intoxicação industrial podem causar

metaemoglobinemia^{86,87}. O antídoto é o azul de metileno a 1%, via intravenosa.

Na cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, os nitratos podem agravar a obstrução da via de saída do VE e são contraindicados, exceto com finalidade diagnóstica. Essas drogas são habitualmente contra-indicadas em pacientes com glaucoma⁴⁸, porém não há evidências objetivas de que aumentem a pressão intraocular, com a possível exceção do nitrito de amilo^{88,89}.

TOLERÂNCIA E DEPENDÊNCIA

A possibilidade de que a terapêutica prolongada com nitratos induza à tolerância e dependência tem sido considerada há muitos anos.

A **tolerância** (redução dos efeitos farmacológicos durante uso crônico) aos nitratos foi documentada pela primeira vez, "in vitro", em segmentos vasculares animais¹³. O mecanismo da tolerância aos nitratos não é conhecido; as seguintes possibilidades foram sugeridas⁹⁰: depleção dos grupos sulfidril nos sítios receptores, reduzindo a afinidade (sensibilidade) da droga aos receptores vasculares específicos; redução da disponibilidade ou da atividade do intermediário ativo S-nitrosothiol; e alterações da farmacocinética, induzindo à diminuição da concentração de nitratos nos tecidos vasculares.

A importância clínica do desenvolvimento da tolerância aos nitratos tem sido objeto de grande controvérsia, com resultados conflitantes nesse campo. Alguns estudos evidenciaram que a administração crônica de dinitrato de isosorbitol induziu a certo grau de tolerância cruzada ou taquifilaxia à nitroglicerina, traduzida por menor redução da pressão arterial e atenuação do efeito vasodilatador^{91,92}. Os resultados das investigações de Thadani e col.⁹² e de Abrams⁹³ sugeriram que tolerância parcial possa desenvolver-se rapidamente, tanto para os efeitos circulatórios como antianginosos, durante a administração crônica, embora os níveis plasmáticos fossem mais elevados do que durante a terapêutica aguda.

De outra parte, Danahy e Aronow⁹⁴ estudaram os efeitos do dinitrato de isosorbitol em altas doses (média: 116 mg/dia), durante período médio de 5,6 meses e observaram que, embora houvesse ocorrido tolerância hemodinâmica parcial, avaliada pelas respostas da frequência cardíaca e pressão arterial, a eficácia antianginosa não foi comprometida. Lee e col.⁹⁵ não constataram tolerância própria ao dinitrato de isosorbitol, administrado na dose de 40 mg de 8/8 horas, durante um mês, nem tolerância cruzada à nitroglicerina. Igualmente, em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, aos quais foram administrados 120 mg diários de dinitrato de isosorbitol, durante 3 meses, Franciosa e Cohn⁹⁶ não observaram tolerância aos efeitos hemodinâmicos da droga.

Um aspecto especial da tolerância é observada entre indivíduos expostos à nitroglicerina ou ao nitroglicol, em fábrica de munição. Durante os pri-

meios dias de trabalho, os operários sofrem, freqüentemente, cefaléia intensa, tontura e hipotensão postural. Posteriormente, desenvolve-se a tolerância e esses sintomas cessam. Entretanto, cefaléia e outros sintomas podem reaparecer quando os indivíduos retornam ao trabalho, após alguns dias de afastamento.

Na prática clínica, muitos pacientes utilizam nitratos nas doses habituais, por longos períodos, sem desenvolver tolerância. É possível que em alguns casos se manifeste tolerância parcial, durante o tratamento clínico, porém sem influenciar significativamente a resposta terapêutica, pois sempre se conserva certa eficácia.

O problema da **dependência** aos nitratos também não está ainda esclarecido. Trabalhadores em fábrica de munição, expostos cronicamente a altos níveis de nitroglicerina, podem desenvolver dependência aos nitratos, segundo Lange e col.⁹⁷. Crises de angina do peito e, raramente, infarto do miocárdio e morte súbita, possivelmente devidos a espasmo coronário, ocorreram em alguns desses indivíduos, com artérias coronárias normais, após afastamento súbito do local de trabalho.

Clinicamente, a dependência aos nitratos não é comum, porém alguns casos fatais foram relatados, após supressão abrupta da droga. Essas observações sugerem que, em pacientes que utilizam nitratos em doses elevadas, por longos períodos, a interrupção do tratamento deva ser feita lentamente, com redução progressiva das doses⁹³. Entretanto, o “fenômeno da retirada” não é considerado um problema signficante na prática clínica, com as doses habitualmente utilizadas⁹⁰.

APLICAÇÕES CLÍNICAS

Há mais de um século os nitratos são utilizados no tratamento da angina do peito. Sua eficácia terapêutica tem sido demonstrada nas diversas modalidades clínicas da insuficiência coronária, na insuficiência cardíaca aguda e crônica, nas crises hipertensivas e em algumas outras condições cardiovasculares.

Insuficiência Coronária

Os efeitos benéficos dos nitratos na insuficiência coronária resultam de complexos mecanismos de ação envolvendo a circulação coronária, a circulação periférica, as alterações hemodinâmicas, a perfusão do subendocárdio e a função ventricular esquerda. Não obstante o grande número de trabalhos publicados sobre o tema, dúvidas persistem quanto à importância relativa desses mecanismos, no alívio da isquemia miocárdica. Sabe-se, entretanto, que os nitratos induzem, em última análise, a aumento da oferta de oxigênio (figura 2) e a redução do consumo de oxigênio miocárdico (figura 7), melhorando o balanço de oxigênio do músculo cardíaco isquêmico, tanto em repouso, como durante exercício.

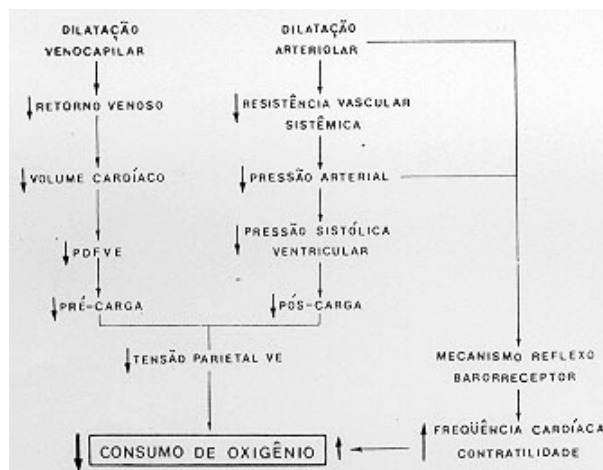


Fig. 7 - Mecanismos de ação periférica dos nitratos na insuficiência coronária, resultando em diminuição do consumo de oxigênio miocárdico.

Em relação à oferta de oxigênio, evidências experimentais e clínicas indicam que os nitratos aumentam a perfusão miocárdica regional às áreas isquêmicas, através dos seguintes mecanismos: dilatação das artérias coronárias epicárdicas, normais e com lesões ateroscleróticas; relaxamento do tonus arterial coronário aumentado e inibição do espasmo; dilatação das colaterais e conseqüente aumento do fluxo colateral coronário; redistribuição do fluxo às áreas subendocárdicas, com melhora do gradiente de perfusão e da oxigenação subendocárdicos, devido a redução do VDF, da PDF e da complacência do VE. A diminuição do tempo de perfusão diastólica (por aumento da freqüência cardíaca) e da pressão aórtica diastólica são fatores que atuam em sentido oposto, porém, amplamente superados pelos efeitos acima descritos (**Quadro II**).

QUADRO II - Efeitos dos nitratos nos fatores determinantes da oferta de oxigênio ao miocárdio.

Dilatação das artérias coronárias epicárdicas, normais e com aterosclerose
Aumento da pressão de perfusão
Dilatação dos vasos colaterais
Inibição do espasmo arterial coronário
Redução da PDFVE, da pressão tissular miocárdica e da pressão retrógrada - Aumento do gradiente de perfusão subendocárdica
Redução do tempo de perfusão diastólica (por aumento da freqüência cardíaca)
Redução da pressão aórtica diastólica
Todos esses efeitos, com exceção dos dois últimos, melhoram a perfusão às áreas isquêmicas.

Em relação ao consumo de oxigênio, os mecanismos principais são: redução do volume ventricular, da pressão arterial e da pressão sistólica intraventricular, com a conseqüente diminuição da pré-carga, da pós-carga e da tensão parietal ventricular esquerda (**Quadro III**).

Contudo, os mecanismos pelos quais os nitratos aliviam a isquemia miocárdica variam de acordo com as circunstâncias clínicas ou experimentais, sendo impróprio generalizar de uma situação para to-

QUADRO III - Efeitos dos nitratos nos fatores determinantes do consumo de oxigênio miocárdico.

Redução do volume ventricular (R)
Redução da pressão arterial
Redução da pressão sistólica ventricular (P)
Redução da tensão parietal ventricular
P X R = T
Aumento (reflexo) da frequência cardíaca
Aumento (reflexo) da contratilidade miocárdica

Todos esses efeitos, com exceção dos dois últimos, diminuem o consumo de oxigênio miocárdico.

das as outras. Na angina primária, na qual o componente vasospástico é importante, e em todas as condições nas quais o aumento do tônus coronário desempenha papel significativo na precipitação da isquemia, os efeitos vasodilatadores sobre a circulação coronária parecem primordiais. Provavelmente, isso também se verifica em presença de oclusão crítica de artéria coronária epicárdica, quando o fluxo sanguíneo distal à estenose depende da circulação colateral. De outra parte, na angina secundária, quando a isquemia miocárdica é precipitada basicamente por aumento do trabalho cardíaco e do consumo de oxigênio, em presença de estenoses fixas limitantes do fluxo coronário, os efeitos periféricos e hemodinâmicos (redução da pressão arterial, da pré-carga, da pós-carga e da tensão parietal ventricular) parecem preponderar no mecanismo de ação antianginoso.

Alívio das Crises de Angina - É universalmente aceito que a nitroglicerina (0,3 a 0,6 mg) e o dinitrato de isosorbitol (2,5 mg), via sublingual, são eficazes em aliviar rapidamente as crises de angina do peito, primárias ou secundária, e em prevenir o seu aparecimento, quando administrados antes de atividades que presumivelmente precipitariam o ataque, por um período de até 60 minutos.

Como referido anteriormente, um comprimido de nitroglicerina ou de dinitrato de isosorbitol, dissolvido na mucosa oral é, em geral, suficiente para debelar a maioria das crises. Por vezes, doses adicionais são necessárias, não se devendo utilizar mais do que três comprimidos em 15 minutos. A dor prolongada e refratária pode, eventualmente, ser expressão de infarto agudo do miocárdio, cujo quadro clínico seria agravado por taquicardia e hipotensão exageradas, induzidas por doses elevadas de nitratos sublinguais.

De outra parte, o emprego profilático dos nitratos sublinguais, antes de atividades que habitualmente precipitam crise de angina num determinado paciente, aumenta a tolerância ao exercício e retarda o aparecimento das manifestações isquêmicas.

Angina Estável - Os efeitos benéficos dos nitratos de ação prolongada na terapêutica crônica da angina do peito estável - reduzindo a frequência e intensidade das crises e aumentando a tolerância ao esforço - são amplamente reconhecidos na atualidade pela eficácia, efeitos colaterais pouco significantes e baixo custo, os nitratos de ação prolongada, por via oral ou percutânea, constituiriam a medicação de primeira escolha no

tratamento da insuficiência coronária crônica com angina estável⁹⁸.

Entretanto, o emprego terapêutico dos nitratos de ação prolongada, por via oral, foi objeto de controvérsias durante os anos 60 e início dos anos 70. Os resultados de alguns estudos preliminares nesse período, não evidenciaram efeitos sustentados dessas drogas na performance de exercício de pacientes anginosos^{99,100}, provavelmente por terem sido utilizadas doses inadequadas^{50,89}. Ademais, as investigações de Needleman e col.^{13,101}, sobre a farmacocinética dos nitratos, demonstraram alto metabolismo de primeira passagem no fígado, após administração oral, e sugeriram que a biotransformação hepática da droga impediria que fossem atingidos níveis sanguíneos eficazes de nitratos, para produzir efeitos significantes. Esses autores questionaram, mesmo, a utilidade dos nitratos, por via oral, na prática clínica.

Atualmente, essa controvérsia está superada. Nitratos administrados por via oral, em doses adequadas, sobrepujam a atividade da enzima hepática redutora dos nitratos orgânicos¹⁰², alcançam a circulação sistêmica e produzem efeitos sustentados^{48,50, 67,77,78,89}.

A obtenção laboratorial e a investigação das propriedades farmacológicas dos metabolitos do dinitrato de isosorbitol, sobretudo do 5-MNIS, responsável por grande parte dos efeitos da substância original, contribuíram à melhor compreensão do problema.

Resultados clínicos, ergométricos e hemodinâmicos favoráveis foram relatados com o emprego da nitroglicerina por via oral, em preparação de, liberação prolongada, no tratamento da angina do peito, com manutenção dos efeitos por 4, 6 e até, 8 horas^{66, 103,104}.

Resultados semelhantes foram obtidos com a nitroglicerina por via percutânea ou transdérmica. Embora o unguento de nitroglicerina esteja disponível há mais de 25 anos⁴, seu emprego difundiu-se apenas nos últimos anos; entre nós, essa preparação não é utilizada. Os efeitos da nitroglicerina em administração tópica assemelham-se aos observados por via sublingual, porém o início da ação é mais demorado e a duração dos efeitos mais sustentada^{67, 68,105}.

Embora a nitroglicerina sob a forma de unguento seja preparação ativa, com efeitos prolongados, a relação dose-resposta é muito variável¹⁰⁵ e essa preparação farmacêutica envolve alguns problemas, mencionados no item farmacologia clínica. Uma nova e recente apresentação, os discos de nitroglicerina com bandagem adesiva, que provêm liberação gradual da droga por período de 24 horas, eliminou esses problemas e vem sendo cada vez mais empregada. A eficácia dos discos de nitroglicerina, em dose diária única, na terapêutica da angina do peito, foi demonstrada em alguns estudos^{70,72}, porém não em outros^{106,107}.

Os resultados clínicos e ergométricos de um estudo multicêntrico brasileiro, utilizando discos de nitroglicerina para liberação prolongada de absorção

transdérmica, em dose diária única de 5 ou 10 mg, na angina estável, evidenciaram redução significativa das crises de angina e do consumo de nitratos sublinguais, da depressão máxima do segmento S-T e do duplo-produto ao final do exercício e, de outra parte, aumento da distância percorrida para o mesmo desnível do S-T e da distância total percorrida, em comparação com os valores controles¹⁰⁸.

Ensaio clínico-ergométrico documentaram que o **dinitrato de isosorbitol**, por via oral, na dose de 10 a 20 mg, provoca aumento sustentado da tolerância ao exercício, redução da depressão do segmento ST e alterações da frequência cardíaca e da pressão arterial, por períodos de 2 a 4 horas^{74,75}, e até 6 horas, com a dose de 40 mg, em cápsulas de liberação prolongada¹⁰⁹. Outros estudos demonstraram a persistência dos efeitos hemodinâmicos, incluindo redução da pressão arterial sistêmica e pulmonar, da resistência vascular sistêmica, da pressão de enchimento do VE e do VDFVE, por períodos de até 4 horas, em repouso e durante exercício, em pacientes com cardiopatia, isquêmica, associada ou não a insuficiência cardíaca^{110,111}. Em trabalho realizado nesta Instituição, demonstramos efeitos benéficos do dinitrato de isosorbitol (40 mg), em cápsulas de liberação prolongada, na prevenção das manifestações isquêmicas induzidas pelo exercício, em pacientes com insuficiência coronária crônica e angina estável, observando-se boa correlação entre resposta clínica e níveis sanguíneos de nitratos⁷⁶.

A eficácia do **propatilnitrato**, via sublingual, em aliviar rapidamente as crises de angina do peito e, via oral, em reduzir o número e intensidade das crises, em pacientes com insuficiência coronária crônica, foi relatada em alguns ensaios clínicos^{112,113}. Em estudo controlado com placebo, demonstramos que o propatilnitrato, administrado por via sublingual a pacientes com angina estável, na dose de 10 mg, 5 minutos antes de teste ergométrico submáximo, atenuou as manifestações clínicas e eletrocardiográficas da isquemia induzida pelo exercício¹¹⁴. Recentemente, Savioli e col.¹¹⁵ documentaram, através de teste ergométrico e cineventriculografia radioisotópica, em pacientes com coronariopatia crônica e angina estável, que o propatilnitrato (10 mg) diminuiu os desníveis do segmento ST, a ocorrência de dor precordial e de arritmia extrasistólica, aumentou os valores médios da fração de ejeção do VE durante o esforço e melhorou a hipocontratibilidade regional e o conseqüente desempenho segmentar em comparação com placebo.

As investigações clínicas com o **5-mononitrato de isosorbitol** são recentes e ainda escassos¹¹⁶⁻¹¹⁹. Essas primeiras avaliações demonstraram a eficácia da droga no tratamento da angina crônica estável, com benefícios comparáveis ou superiores aos do dinitrato de isosorbitol, sobretudo em relação à duração dos efeitos na atenuação da resposta isquêmica ao exercício. Os efeitos colaterais do 5-mononitrato foram semelhantes, em natureza- e frequência aos do dinitrato.

Angina Instável - Os nitratos são também de grande utilidade no manuseio da angina instável, desde que administrados em doses terapêuticas adequadas. Para alguns autores, constituem medicação de primeira escolha nessa condição¹²⁰.

Várias preparações de nitrato têm sido utilizadas, em unidades coronárias, para controlar a angina instável. A nitroglicerina e o dinitrato de isosorbitol, via sublingual, exercem efeitos benéficos no alívio e profilaxia das crises agudas. Entretanto, estudos demonstraram que a nitroglicerina intravenosa, na dose média de 50 µg/min, é altamente eficaz na maioria dos pacientes refratários a múltiplas doses de nitratos sublinguais e que o efeito terapêutico pode ser mantido por períodos de tempo prolongados^{121,122}.

Angina Vasospástica - O espectro do espasmo arterial coronário abrange desde a angina vasospástica e sua forma clássica, a angina de Prinzmetal, até os casos de angina de esforço de limiar variável, angina instável e infarto agudo do miocárdio, nos quais o espasmo desempenha papel patogênico importante^{123,124}. Os nitratos são úteis na terapêutica dessas condições, tanto para o controle das crises agudas (via sublingual ou intravenosa)^{33,125,126}, como para o manuseio a longo prazo (via oral ou transdérmica)^{33,125,126}. Em pacientes com episódios repetidos de angina em repouso, a infusão de dinitrato de isosorbitol (2,5 a 5 mg/h) aliviou a dor e reduziu a incidência das alterações eletrocardiográficas isquêmicas³⁴.

Para os espasmos coronários refratários, que ocorrem espontaneamente ou após teste provocativo com ergonovina, no laboratório de cateterismo cardíaco, tem sido recomendado o emprego da nitroglicerina, via intravenosa ou intracoronária, na dose de 25 a 100 µg, em bolo^{127,128}.

No tratamento da angina vasospástica, os nitratos podem ser administrados conjuntamente com os bloqueadores dos canais de cálcio. Os efeitos são sinérgicos e a associação mais eficaz do que qualquer agente isoladamente nessa condição¹²⁶.

Infarto Agudo do Miocárdio

Investigações experimentais e em humanos sugerem que os nitratos, administrados nas primeiras horas do infarto agudo do miocárdio (IAM), possam reduzir a área de infarto¹²⁹⁻¹³¹ e a incidência de arritmias ventriculares¹³², elevar o limiar de fibrilação ventricular¹³³ e melhorar a performance ventricular esquerda e o prognóstico após o infarto¹³⁴.

Maroko e Braunwald¹²⁹ demonstraram pela primeira vez que a nitroglicerina reduz significativamente a injúria isquêmica, durante oclusão coronária aguda no cão. Em outros experimentos animais, demonstrou-se que a droga reduz a elevação do segmento ST e aumenta o fluxo sanguíneo ao subendocárdio das áreas isquêmicas¹³⁵ e melhora a contração da zona peri-infarto¹³⁶.

Estudos em humanos evidenciaram que a nitroglicerina intravenosa, em dose variável de 30 a 100 µg/min, administrada nas primeiras horas do IAM, reduz o somatório da elevação do segmento ST no eletrocardiograma, os níveis enzimáticos da creatinofosfokinase e da CK-MB e o tamanho estimado do infarto, e melhora a função ventricular esquerda comprometida, reduzindo a pressão de enchimento do VE, enquanto o trabalho sistólico permanece inalterado^{131,137}.

Recentemente, Lehman e col.¹³⁸, avaliaram os efeitos hemodinâmicos do 5-mononitrato de isosorbitol por um período de 8 h, após administração oral de uma dose única de 40 mg, em 14 pacientes com IAM. A droga provocou reduções significativas da pressão do átrio direito (36%), da pressão arterial pulmonar média (17%) e da pressão capilar (21%). No grupo, como um todo, observou-se tendência à redução da pressão arterial sistêmica, com aumento transitório da frequência cardíaca, embora não significativo. O efeito máximo foi atingido após 1 hora e persistiu por 4 horas; os efeitos eram ainda detectáveis após 6 a 7 horas. Nos pacientes com IAM e sem insuficiência cardíaca houve redução de 15 a 20% do volume sistólico e do índice cardíaco, enquanto nos pacientes com IAM e insuficiência cardíaca ocorreu aumento dessa variáveis, de 18 a 24%.

Todavia, a utilização dos nitratos na terapêutica do IAM permanece por ser estabelecida e o assunto ainda é polêmico. Segundo Abrams⁸⁹, os nitratos não devem ser indicados rotineiramente no infarto, reservando-se-os para os casos complicados com insuficiência cardíaca, hipertensão arterial ou dor persistente, (traduzindo suboclusão da artéria responsável pelo infarto, espasmo ou lesões críticas em outras artérias), ou em presença de grandes áreas de isquemia. Em verdade, em pacientes com infarto agudo do miocárdio e insuficiência ventricular esquerda, essas drogas elevam habitualmente o volume sistólico e o débito cardíaco, enquanto na ausência de insuficiência ventricular esquerda, o débito cardíaco permanece inalterado ou cai^{11,138}.

Insuficiência cardíaca congestiva

O reconhecimento da utilidade dos vasodilatadores no tratamento da insuficiência cardíaca ensejou uma nova e importante aplicação terapêutica para os nitratos¹³⁹. Na insuficiência cardíaca refratária, já tratada com digital e diuréticos, os nitratos podem conferir benefício adicional, isoladamente ou em associação com outros vasodilatadores, como hidralazina e prazosim, e com outros agentes inotrópicos positivos, como dopamina e dobutamina¹⁴⁰.

O mecanismo de ação dos nitratos na insuficiência cardíaca é complexo. A acentuada dilatação venocapilar aumenta a capacitância venosa, reduz o retorno venoso, o VDFVE e a pré-carga ventricular. Em conseqüência, reduz-se a tensão parietal diastólica do VE e o consumo

de oxigênio miocárdico (MVO) a PDFVE e a pressão capilar pulmonar, com alívio da congestão pulmonar^{139,141} (figura 3).

A dilatação arteriolar periférica reduz a resistência vascular sistêmica e pulmonar, a pressão arterial e a pós-carga ventricular. Em conseqüência, reduz-se a tensão parietal sistólica do VE e o MVO, melhora a performance ventricular e aumentam o volume sistólico, o débito cardíaco, o índice cardíaco e a fração de ejeção^{139,141} (figura 4).

Os nitratos são eficazes tanto no tratamento da insuficiência cardíaca aguda, incluindo a falência de bomba associada ao infarto agudo do miocárdio^{11,141}, como da insuficiência cardíaca crônica^{58,96}. Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, os efeitos hemodinâmicos de 60 mg de 5-Mononitrato de isosorbitol e de 60 mg de dinitrato de isosorbitol de liberação prolongada foram similares, porém a mononitrato reduziu ligeiramente mais a pressão média do átrio direito e a pressão arterial pulmonar diastólica¹⁴². A concentração sanguínea do 5-mononitrato correlacionou melhor com seus efeitos hemodinâmicos.

Os casos que respondem mais favoravelmente aos nitratos são os que apresentam pressão de enchimento ventricular esquerdo (PEVE) alta, resistência vascular sistêmica elevada e débito cardíaco baixo. O volume sistólico sóe aumentar nos pacientes com PEVE elevada, porém, nos casos com PEVE normal ou apenas moderadamente elevada, os nitratos podem provocar queda do volume sistólico, por reduzirem importantemente a pré-carga, através do mecanismo de Frank-Starling^{139,141}.

Pacientes com insuficiência ventricular esquerda associada à cardiopatia isquêmica obtêm efeito adicional da terapêutica vasodilatadora com os nitratos, devido à potencialidade da droga em melhorar a perfusão miocárdica regional²⁸. Nesses casos, demonstrou-se a persistência dos efeitos hemodinâmicos, incluindo redução da pressão arterial sistêmica, da resistência vascular sistêmica e da PEVE, por até 4 horas com o dinitrato de isosorbitol^{111,143} e por 6 horas ou mais com a nitroglicerina percutânea¹⁰⁵.

Resultados benéficos sobre variáveis sistólicas fonomecanocardiográficas do VE, em portadores de miocardiopatia grave, foram relatados com o dinitrato de isosorbitol em cápsulas de liberação prolongada, na dose de 20 mg, três vezes ao dia¹⁴⁴. Na insuficiência mitral, a nitroglicerina diminui o volume de sangue regurgitante, com redução da pressão média do átrio esquerdo e da amplitude da onda V e aumento do volume sistólico¹⁴⁵. Como as pressões do lado direito do coração são reduzidas pelos nitratos, essas drogas podem ser úteis no tratamento da insuficiência cardíaca associada à hipertensão pulmonar.

RECOMENDAÇÕES PARA USO CLÍNICO

A despeito de mais de um século de uso, há muito ainda que aprender sobre o emprego clínico

apropriado dos nitratos orgânicos. Algumas normas básicas devem ser observadas, para obtenção do efeito terapêutico máximo com menores efeitos colaterais, tanto no manuseio da insuficiência coronária, como da insuficiência cardíaca.

O tratamento deve ser iniciado com doses pequenas, progressivamente aumentadas, de acordo com a resposta terapêutica e a tolerância (efeitos colaterais).

Efeitos colaterais, como a cefaléia, tendem a desaparecer ou atenuar-se em alguns dias ou semanas, com a mesma droga e mesma dose. Por vezes, entretanto, é necessário reduzir a posologia ou mudar a preparação farmacêutica.

Os nitratos têm amplo espectro de curvas dose-resposta. A resposta individual à droga é imprevisível. A dose e preparação de nitrato de ação prolongada necessária para controlar a sintomatologia pode variar consideravelmente de um paciente a outro. Alguns exibem nítidos efeitos farmacológicos com doses pequenas, enquanto outros necessitam doses consideravelmente maiores. O mesmo se aplica aos efeitos colaterais mais comuns, que podem limitar o uso clínico dessas drogas em alguns pacientes. Assim, a individualização da terapêutica é imperativa.

Não há evidências de que as várias preparações de nitratos exerçam diferentes efeitos coronários, periféricos ou hemodinâmicos. Entretanto, os clínicos devem familiarizar-se com algumas preparações, considerando fatores como resposta terapêutica, flexibilidade da posologia, conveniência da via de administração, tolerância e custos. Igualmente, os pacientes podem ter preferência por determinada preparação de nitrato, baseados em sua experiência pessoal quanto aos efeitos terapêuticos e colaterais.

Teoricamente, a eficácia dos nitratos por via sublingual deveria ser demonstrada antes de iniciar a terapêutica com os nitratos de ação prolongada. Isto é fácil nos pacientes com angina do peito, porém, na insuficiência cardíaca, somente avaliações subjetivas podem ser empregadas rotineiramente.

A nitroglicerina intravenosa somente deve ser utilizada sob monitorização hemodinâmica contínua e tem indicações clínicas precisas.

A supressão da terapêutica com nitratos, após uso prolongado em doses efetivas, deve ser gradual, com redução lenta da posologia, para evitar eventuais manifestações de dependência ou da assim chamada "síndrome da retirada".

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brunton, T. L. - On the use of nitrite of amyl in angina pectoris. *Lancet*, 2: 97, 1867.
2. Murrel, W. - Nitroglycerin as a remedy for angina pectoris. *Lancet*, 1: 284, 1879.
3. Krantz, J. C.; Carr, C. J.; Forman, S. - Alkyl nitrites: III. A pharmacologic study of a new series of organic nitrates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 65: 87, 1939.
4. Davis, J. A.; Weisel, B. H. - The treatment of angina pectoris with a nitroglycerin ointment. *Am. J. Med. Sci.* 230: 259, 1955.

5. Christensson, B.; Nordenfelt, I.; Westling, H. - intravenous infusion of nitroglycerin in normal subjects. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 23: 49, 1969.
6. Kaplan, J. A.; Dunbar, R. W.; Jones, E. L. - Nitroglycerin infusion during coronary artery surgery. *Anesthesiology*, 45: 11, 1976.
7. McGregor, M. - The nitrates and myocardial ischemia (Editorial. *Circulation*, 66: 689, 1982.
8. Johnson Jr., E. M. - Chemistry of Organic Nitrates. In: *Organic Nitrates. Handbuch der Exp. Pharmacol*, 40: 15, 1975.
9. Krantz Jr., J. C. - Historical Background. In: *Organic Nitrates. Handbuch der Exp. Pharmacol*, 40: 1, 1975.
10. Furchgott, R. P.; Bradiakom, S. - Reactions of strips of rabbit aorta to epiniphrine, isopropylarterenol, sodium nitrite and other drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 108: 129, 1953.
11. Ogilvie, R. I. - Effect of nitroglycerin on peripheral blood flow distribution and venous return. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 207: 372, 1978.
12. Needleman, P. - Biotransformation of organic nitrates in organic nitrites. In: Needleman, P. (ed.), *Organic Nitrates*, New York, Springer-Verlag, 1975, p. 57.
13. Needleman, P.; Blehn, D.; Rotskoff, K. S. - Relationship between glutathione dependent denitrication and the vasodilator effectiveness of organic nitrates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 165: 286, 1968.
14. Needleman, P.; Johnson Jr., E. M. - The pharmacologic and biochemical interaction of organic nitrates with sulfhydryls: Possible correlation. with the mechanism for tolerance development, vasodilation, and mitochondrial and enzyme reactions. In: Needleman, P. (ed.), *Organic Nitrates*, New York, Springer-Verlag, 1975, p. 97.
15. Miller, R. R.; Fennel, W. H.; Young, B.; Palomo, A. R.; Quinones, M. A. - Differential systemic arterial and venous actions and consequent cardiac effects of vasodilator drugs. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 24: 353, 1982.
16. Morcilio, E.; Reid, P.; Dubin, N.; Ghodgaonkar, R.; Pitt, B. - Myocardial prostaglandin E release by nitroglycerin and modification by indomethacin. *Am. J. Cardiol.* 45: 53, 1980.
17. Levine, R. I.; Weksler, B. B.; Jaffe, E. - Nitroglycerin induces production of prostacyclin by human endothelial cells. *Clin. Res.* 28: 471A, 1980.
18. Levine, R. I.; Jaffe, E.; Weksler, B. B. - Nitroglycerin stimulates prostacyclin production in cultured endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 67: 762, 1981.
19. Fern, W. M.; McGregor, M. - Effect of nitroglycerin and dipyridamole on regional coronary resistance. *Circ. Res.* 22: 649, 1968.
20. Cohen, M. V.; Kirk, E. S. - Differential response of large and small coronary arteries to nitroglycerin and angiotensin. *Circ. Res.* 33: 445, 1973.
21. Harder, D. R.; Belardinelli, L.; Sperelakis, N.; Rubio, R.; Berne, R. M. - Differential effects of adenosine and nitroglycerin on the action potentials of large small coronary arteries. *Circ. Res.* 44: 176, 1979.
22. Vatner, S. P.; Pagani, M.; Manders, W. T.; Pasipoularides, A. D. - Alpha adrenergic vasoconstriction and nitroglycerin vasodilatation of large coronary arteries in the conscious dog. *Clin. Invest.* 65: 5, 1980.
23. Feldman, R. L.; Pepine, C. ; Conti, C. R. - Magnitude Of dilatation of large and small coronary arteries by nitroglycerin. *Circulation*, 64: 324, 1981.
24. Angus, J. A.; Brazenor, R. M.; Le Due, M. A. - Responses of dog large coronary arteries to constrictor and dilator substances: Implications for the cause and treatment of variant angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 52: 52A, 1983.
25. Forman, R.; Kirk, E. S. - Comparative effects of vasodilator drugs on large and small coronary resistance vessels in the dog. *Cardiovasc. Res.* 14: 601, 1980.
26. Goldstein, R. E. - Coronary vascular responses to vasodilator drugs. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 24: 419, 1982.
27. Ganz, W.; Marcus, H. S. - Failure of intracoronary nitroglycerin to alleviate pacing-induced angina. *Circulation*, 46: 880, 1972.

28. Cohn, P. F.; Maddox, D.; Holman, B. L.; Markis, J. E.; Adams, D. F.; See, J. R. - Effect of sublingually administered nitroglycerin on regional myocardial blood flow in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 39: 672, 1977.
29. Mehta, J.; Pepine, C. J. - Effects of sublingual nitroglycerin on regional flow in patients with and without coronary disease. *Circulation*, 58: 803, 1978.
30. Macho, P.; Watnes, S. F. - Effects of nitroglycerin and nitroprusside on large and small coronary vessels in conscious dogs. *Circulation*, 64: 1101, 1981.
31. Schnaar, R. L.; Spark, H. V. - Response of large and small coronary arteries to nitroglycerin, NaNO₂ and adenosine. *Am. J. Physiol.* 223: 223, 1972.
32. Curry Jr., R. C. - Prinzmetal angina: Provocative test and current treatment. *JAMA*, 240: 677, 1978.
33. Hillis, L. D.; Braunwald, E. - Coronary artery spasm. *N. Engl. J. Med.* 299: 695, 1978.
34. Distanto, A.; Maseri, A.; Severi, S.; Biagine, A.; Chierchia, S. - Management of vasospastic, angina at rest with continuous infusion of isosorbide dinitrate. A double crossover study in a coronary care unit. *Am. J. Cardiol.* 44: 533, 1979.
35. Rowe, G. C. - Inequalities of myocardial perfusion in coronary artery disease ("coronary steal"). *Circulation*, 42: 193, 1970.
36. Becker, L. C. - Effect of nitroglycerin and dipyridamole on regional left ventricular flow during coronary artery occlusion. *J. Clin. Invest.* 58: 1287, 1976.
37. Capurro, N. L.; Kent, K. M.; Epstein, S. E. - Comparison of nitroglycerin, nitroprusside and phentolamine-induced changes in coronary collateral function in dogs. *J. Clin. Invest.* 60: 295, 1977.
38. Cowan, C.; Duran, P. V. M.; Corsin, G.; Goldschlager, N.; Bing, R. J. - The effect of nitroglycerin on myocardial blood flow in man. *Am. J. Cardiol.* 24: 154, 1969.
39. Vatner, S. F.; Pagani, M.; Rutherford, J. D. - Effects of nitroglycerin on cardiac function and regional blood flow distribution in conscious dog. *Am. J. Physiol.* 234: H244, 1978.
40. Brown, B. G.; Bolson, E.; Petersen, R. B.; Pierce, C. D.; Dodge, H. T. - The mechanisms of nitroglycerin action: Stenosis vasodilation as a major component of the drug response. *Circulation*, 64: 1089, 1981.
41. Horwitz, L. D.; Gorlin, R.; Taylor, W. J.; Kemp, H. G. - Effects of nitroglycerin on regional myocardial blood flow in coronary artery disease. *J. Clin. Invest.*, 50: 1578, 1971.
42. Moir, T. W. - Subendocardial distribution of coronary blood flow and the effects of antianginal drugs. *Circ. Res.* 30: 621, 1972.
43. Bache, R. J. - Effect of nitroglycerin and arterial hypertension on myocardial blood flow following acute coronary artery occlusion in the dog. *Circulation*, 57: 557, 1978.
44. Kaplan, J. A. - Nitrates. In: Kaplan, J. A., *Cardiac Anesthetic. Cardiovascular Pharmacology*, vol. II, New York, Grune & Stratton Inc. 1983, p. 151.
45. Mason, D. T.; Braunwad, E. - The effects of nitroglycerin and amyl nitrite on arteriolar and venous tone in the human forearm. *Circulation*, 32: 755, 1965.
46. Williams, J. K.; Glick, G.; Braunwald, E. - Studies on cardiac dimensions in intact unanesthetized man. Effects of nitroglycerin. *Circulation*, 32: 767, 1965.
47. Mason, D. T.; Zellis, R.; Amsterdam, E. A. - Actions of nitrites on the peripheral circulation and myocardial oxygen consumption; significance in the relief of angina pectoris. *Chest*, 59: 296, 1971.
48. Aronow, W. S. - Clinical use of nitrates. I. Nitrates as antianginal drugs. *Mod. Concep. Cardiovasc. Dis.* 48: 31, 1979.
49. Ludbrook, P. A.; Bryne, J. D.; Kurnik, P. B.; McKnight, R. C. - Influence of reduction of preload and afterload by nitroglycerin on left ventricular pressure-volume relation and relaxation in man. *Circulation*, 56: 937, 1977.
50. Abrams, J. - Usefulness of long-acting nitrates in cardiovascular disease. *Am. J. Med.* 64: 183, 1978.
51. Somborg, J. C.; Miura, D. S.; Karen, G.; Frishman, W.; Sonnemblick, E. - Pharmacology of nitrates and other drugs in the treatment of ischemic heart disease. *Cardiovasc. Reviews & Reports (Symposium Reprint)*, October, 1982, P. 40
52. Greenberg, H.; Dwyer, E. M.; Jameson, A. G. - Effects of nitroglycerin on the myocardial determinants of the oxygen consumption: Angiographic and hemodynamic assessment. *Am. J. Cardiol.* 36: 426, 1975.
53. Crawford, M. H.; Amon, K. W. - Effect of nitrates on determinants of myocardial oxygen consumption during exercise. *Int. J. Cardiol.* 1: 307, 1982.
54. Parker, J. O.; West, R. P.; Digiorgi, S. - Effect of nitroglycerin on coronary blood flow and the hemodynamic response to exercise in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 27: 59, 1971.
55. Battock, D. J.; Levitt, P. W.; Steele, P. P. - Effects of isosorbide dinitrate and nitroglycerin on central circulatory dynamics in coronary artery disease. *Am. Heart J.* 92: 455, 1976.
56. Slutsky, R.; Buttler, A.; Gerber, K. - Effects of nitrates on left ventricular size and function during exercise. *Am. J. Cardiol.* 45: 831, 1980.
57. Harris, P. J.; Roubin, G. S.; Sadick, N. N.; Choong, C. Y. p.; Bautovich, G.; Kelly, D. T. - The effect of high-dose intravenous nitroglycerin on cardiovascular hemodynamic features and left ventricular function at rest and during exercise in patients with exertional angina. *Am. J. Cardiol.* 52: 113A, 1983.
58. Franciosa, J. A.; Nordstrom, L. A.; Cohn, J. N. - Nitrate therapy for congestive heart failure. *Jama*, 240: 443, 1978.
59. Mason, D. T. - Afterload reduction and cardiac performance. Physiologic basis of systemic vasodilators as a new approach in treatment of congestive heart failure. *Am. J. Med.* 65: 106, 1978.
60. Helfant, R. H.; Pine, R.; Meister, S. G. - Nitroglycerin to unmask reversible asynergy: correlation with post-coronary bypass ventriculography. *Circulation*, 50: 106, 1974.
61. Dumesnil, J. G.; Ritman, E. L.; Davis, G. D. - Regional left ventricular wall dynamics before and after sublingual nitroglycerin. *Circulation*, 51: 140, 1975.
62. Reddy, S. P.; Curtiss, G. I.; O'Toole, J. D. - Reversibility of left ventricular asynergy by nitroglycerin on coronary artery disease. *Am. Heart J.* 90: 479, 1975.
63. McNulty, J. H.; Hatterhauer, M. T.; Rosch, J.; Kloster, F. E.; Ramtola, S. H. - Improvement in left ventricular wall motion following nitroglycerin. *Circulation*, 61: 1098, 1980.
64. Armstrong, P. W.; Armstrong, J. A. - Blood levels after sublingual nitroglycerin. *Circulation*, 59: 585, 1979.
65. Kattus, A. A.; Alvaro, A. B.; Zohman, L. R.; Coulson, A. H. - Comparison of placebo, nitroglycerin and isosorbide dinitrate for effectiveness of relief of angina and duration of action. *Chest*, 48: 519, 1979.
66. Strumza, P.; Rigaud, M.; Mechmeche, R.; Rocha, P.; Baudet, M.; Bardet, J.; Bomparias, J. P. - Prolonged hemodynamic effects (12 hours) of orally administered sustained-release nitroglycerin. *Am. J. Cardiol.* 43: 272, 1979.
67. Elkayam, U.; Aronow, W. S. - Glyceryl trinitrate (nitroglycerin) ointment and isosorbide dinitrate: a review of their pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, 23: 165, 1982.
68. Reichel, N.; Goldstein, R. E.; Redwood, D. R. - Sustained effects of nitroglycerin ointment in patients with angina pectoris. *Circulation*, 50: 348, 1974.
69. Girre, C.; Crouzet, J.; Fournier, P. E.; Koch, H. - Plasma levels of nitroglycerin after oral and percutaneous administration. *Nouvelle Presse Med.* 9: 2433, 1980.
70. Demma, P. J.; Wilson, R. R. - The transdermal administration of nitrates: An overview. *Angiology*, 34: 1, 1983
71. Karim, A. - Transdermal absorption of nitroglycerin from microseal drug delivery (MDD) system. *Angiology*, 34: 11, 1983.
72. Thompson, R. H. - Clinical use of transdermal delivery devices with nitroglycerin. *Cardiovasc. Reviews & Reports*, 4: 91, 1983.
73. Colfer, H.; Stetson, P.; Lucchesi, B. R. - The nitroglycerin polymer gel matrix system, a new method for administering

- nitroglycerin evaluated with plasma nitroglycerin levels. *J. Cardiovasc. Pharm.* 4: 251, 1982.
74. Brunner, D.; Meshulam, N.; Zerieker, F. - Effectiveness of sustained-action isosorbide dinitrate on exercise-induced myocardial ischemia. *Chest*, 66: 282, 1974.
 75. Danahy, D. T.; Burwell, D. T.; Aronow, W. S.; Prakash, R. — Sustained hemodynamic and antianginal effect of high dose oral isosorbide dinitrate. *Circulation*, 55: 381, 1977.
 76. Duprat, R.; Meneghelo, R. S.; Batlouni, M.; Hoxter, G. - Efeitos do dinitrato de isosorbital de ação prolongada na prevenção da isquemia miocárdica induzida pelo exercício: Correlação com níveis sanguíneos do nitratos. *Arq. Bras. Cardiol.* 28: 369, 1975.
 77. Thadani, U.; Drake, A.; Fung, H.; Parker, J. O. - Comparison of plasma levels and circulatory effects of isosorbide dinitrate during acute and chronic therapy. *Circulation*, 60: 11, 1979.
 78. Thadani, U.; Fung, H.; Drake, A. - Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris: Comparison of duration of action and doseresponse relation during acute and sustained therapy. *Am. J. Cardiol.* 49: 411, 1982.
 79. Needleman, P. - Biotransformation of Organic Nitrates. In: *Organic Nitrates. Handbuch der Exper. Pharmakol.* 40: 57, 1975.
 80. Taylor, T.; Chasseaud, L. F.; Major, R.; Doyle, E. - Isosorbide 5-mononitrate pharmacokinetics in humans. *Biopharm. Drug Disp.* 2: 255, 1981.
 81. Gogaert, M. G. - Clinical pharmacokinetics of organic nitrates. *Clin. Pharmacokin.* 8: 410, 1983.
 82. Major, R. M.; Taylor, T.; Chasseaud, L. F.; Darragh, A.; Lambe, R. F. - Isosorbide-5-mononitrate kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 35: 653, 1984.
 83. Reifart, N. - Wirksamkeit von sublingual verabreichtem isosorbide-5-mononitrat. In: *Monitrate*, Dr. C. Wolf und Son Edit. 1981, p. 72.
 84. Flaherty, J. T. - Therapeutic scope of intravenous nitroglycerin. *Angiology*, 33: 287, 1982.
 85. Editorial (animus) - Is isosorbide mononitrate better than the dinitrate? *Drug Ther. Bull.* 22: 7, 1984.
 86. Marshall, J. ; Ecklund, R. E. - Methemoglobinemia from overdose of nitroglycerin. *Jams*, 244: 330, 1980.
 87. Gibson, G. R.; Hunter, J. B.; Raabe, D. S.; Manjoney, D. L.; Itleman, F. P. - Methemoglobinemia produced by high-dose intravenous nitroglycerin. *Ann. Int. Med.* 96: 615, 1982.
 88. Whitworth, C. G.; Grant, W. M. - Use of nitrate and nitrite vasodilators by glaucomatous patients. *Arch. Ophthalmol.* 71: 492, 1964.
 89. Abrams, J. - Nitroglycerin and long-acting nitrates. *N. Engl. J. Med.* 302: 1234, 1980.
 90. Parker, J. O. - Efficacy of nitroglycerin patches: fact or fancy? *Ann. int. Med.* 102: 548, 1985.
 91. Zelis, R.; Mason, D. T. - Isosorbide dinitrate: Effect of the vasodilator response to nitroglycerin. *Jama*, 234: 166, 1975.
 92. Thadani, U.; Manyari, D.; Parker, J. O.; Fung, H. L. - Tolerance to the circulatory effects of oral isosorbide dinitrate. *Circulation*, 61: 526, 1980.
 93. Abrams, J. - Nitrate tolerance and dependence. *Critical assessment. La Nouvelle Presse Med.* 9: 2499, 1980.
 94. Danahay, D. T.; Aronow, W. S. - Hemodynamics and antianginal effects of high dose oral isosorbide dinitrate after chronic use. *Circulation*, 56: 205, 1977.
 95. Lee, G.; Mason, D. T.; DeMaria, A. N. - Effect of long-term oral administration of isosorbide dinitrate on the antianginal response to nitroglycerin: Absence of nitrate cross-tolerance and self-tolerance shown by exercise testing. *Am. J. Cardiol.* 41: 82, 1978.
 96. Franciosa, J. A.; Cohn, J. N. - Sustained hemodynamic effects without tolerance during long-term isosorbide dinitrate treatment of chronic left ventricular failure. *Am. J. Cardiol.* 45: 648, 1980.
 97. Lange, R. L.; Reed, M. S.; Tresch, D. D.; Keelan, M. H.; Bernhard, V. M. - Nonatheromatous ischemic heart disease following withdrawal from chronic industrial nitroglycerin exposure. *Circulation*, 46: 666, 1972.
 98. Sonnenblick, E. H. - Step-care therapy in the treatment of ischemic heart disease. *Cardiovasc. Reviews & Reports (Symposium Reprint)*. October, 1982, p. 4.
 99. Goldberg, A. N.; Moran, J. F.; Butterfield, T. K.; Nemickas, R.; Bermudez, G. A. - Therapy of angina pectoris with propranolol and long-acting nitrates. *Circulation*, 40: 847, 1969.
 100. Klaus, A. P.; Zarst, B. L.; Pitt, B. L.; Ross, R. S. - Comparative evaluation of sublingual long-acting nitrates. *Circulation*, 48: 519, 1973.
 101. Needleman, P.; Lang, S.; Johnson Jr., E. - M. - Organic nitrates: Relationship between biotransformation and rational angina pectoris therapy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 181: 489, 1972.
 102. Kirkpatrick, A. P.; Winter, M. E. Application of pharmacokinetics in cardiology: Part II. The antianginal drugs. *Practical Cardiology*, 9: 58, 1983.
 103. Winsor, T.; Berger, H. - Oral nitroglycerin as a prophylactic antianginal drug. Clinical, physiologic and statistical evidence of efficacy based on a three-phase experimental design. *Am. Heart J.*, 90: 611, 1975.
 104. Davidov, M. E.; Mroczer, W. J. - The effect of sustained-release nitroglycerin capsules in angina frequency and exercise capacity. *Angiology*, 28: 181, 1977.
 105. Meister, S. G.; Purr, C.; Feitosa, G.; Bostrom, C.; Frankl, W. S.; Engel, T. R. - Sustained hemodynamic effects of nitroglycerin ointment. *Am. J. Cardiol.*, 37: 155, 1976.
 106. Crean, P. A.; Ribeiro, P.; Davies, G. J.; Ratcliffe, D.; Maseri, A. - Continuous transdermal nitroglycerin administration in the treatment of chronic angina pectoris (abstract), *Circulation*, 68 (III): 405, 1983.
 107. Parker, J. O.; Fung, H. L. - Transdermal nitroglycerin in angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*, 54: 471, 1984.
 108. Batlouni, M.; Ramires, J. A.; Sbisá, A. S.; Elian, A.; Cantarelli, E.; Maranhão, M. C.; Schlesinger, P. - Avaliação clínico-ergométrica da nitroglicerina de liberação transdérmica na angina de peito estável. *Simpósio Nacional sobre Nitroglicerina de Liberação Transdérmica. XLI Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia, Porto Alegre, outubro de 1985.*
 109. Lee, G.; Mason, D. T.; Amsterdam, E. A.; Miller, R. R.; DeMaria, A. N. - Antianginal efficacy of oral therapy with isosorbide dinitrate capsules. *Chest*, 73: 327, 1978.
 110. Kasparian, H.; Wiener, L.; Duca, P. R.; Gottlieb, R. S.; Brest, A. N. - Comparative hemodynamic effects of placebo and oral isosorbide dinitrate in patients with significant coronary artery disease. *Am. Heart J.*, 90: 68, 1975.
 111. Bussman, W. D.; Lohner, J.; Kaltenbach, M. - Orally administered isosorbide dinitrate in patients with and without left ventricular failure due to acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 39: 91, 1977.
 112. Sandler, G. - Clinical evaluation of propatyl nitrate in angina pectoris. *Br. Med. J.*, 4: 1741, 1961.
 113. Johnson, G.; Henning, M.; Ablab, B. - Rate of onset of vasodilator effect of glyceryl trinitrate, propatyl nitrate and erythryl tetranitrate in man. *Scand. J. Clin. Invest.*, 17: 600, 1965.
 114. Armaganjian, D.; Batlouni, M.; Ghorayeb, N.; Dioguardi, G. S.; Ogawa, C. - Avaliação cicloergométrica do propatilnitrate na insuficiência coronária crônica. *Arq. Bras. Cardiol.*, 34: 73, 1980.
 115. Savioli, R. M.; Lima, E. V.; Frederico, W. A.; Brito, F. S.; i Martins, L. R. F.; Alonso, G.; Del Nero Jr., E. - Cineventriculografia radioisotópica durante exercício físico em portadores de coronariopatia. *Avaliação dos efeitos do propatilnitrate. Arq. Bras. Cardiol.*, 41: 77, 1983.
 116. Reifart, N.; Reifart, F.; Kaltenbach, M.; Bussman, W. D. — Comparison of the antianginal activity and duration of action of orally administered isosorbide dinitrate (ISDN), isosorbide 2-mononitrate (IS-2-MN) and isosorbide 5-mononitrate (IS-5-MN). *Med. Welt*, 32: 524, 1981.
 117. Uberbacher, H. J.; Steinorth, G.; Glocke, M.; Abshagen, U. - An open, long-term, multi-center study of the anginal efficacy and safety of isosorbide 5-mononitrate at low doses in patients with coronary heart disease. *Pharmacotherapeutic* 3: 331, 1983.

118. Müller, G.; Häcker, W.; Schneider, B. - Intraindividual comparison of the action of equal doses of isosorbide 5-endomononitrate, slow-release isosorbide dinitrate and placebo in patients with coronary heart disease. *Klin. Wochenschr.*, 61: 409, 1983.
119. Akras, F.; Jefferies, S.; Jackson, G. - Isosorbide-5-mononitrate effective monotherapy in chronic stable angina. *Z. Kardiol.*, 74 (Suppl 4): 16, 1985.
120. Conti, C. R. - Treatment of unstable angina: A model for step therapy. *Cardiovasc. Reviews & Reports (Symposium Reprint)*, October, 1982, p. 18.
121. Dawe, F.; Affaki, G.; Waters, D. D.; Théroux, P.; Mizgala, H. P. - Intravenous nitroglycerin in refractory unstable angina. *Am. J. Cardiol.* 43: 416, 1979.122.
122. Mikolich, J. R.; Nicoloff, N. B.; Robinsons, P. H. - Relief of refractory angina with continuous intravenous infusion of nitroglycerin. *Chest.* 77: 375, 1980.
123. Epstein, S. E.; Talbot, T. L. - Dynamic coronary tone in precipitation, exacerbation and relief of angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*, 48: 797, 1981.
124. Maseri, A. - Pathogenetic mechanisms of angina pectoris: Expanding views. *Br. Heart J.*, 43: 648, 1980.
125. Conti, C. R.; Curry, C. - Coronary artery spasm and myocardial ischemia. *Mod. Concepts Cardiovasc. Dis.*, 44: 1, 1980.
126. Stein, J. H.; Ambrose, J. A.; King, B. D.; Herman, M. V. - An integrated approach to the recognition and treatment of variant angina. *Cardiovasc. Reviews & Reports (Symposium Reprint)*, October, 1982, p. 11.
127. Buxton, A. E.; Goldberg, S.; Harken, A. - Coronary artery spasm immediately after myocardial revascularization. *N. Engl. J. Med.*, 304: 1249, 1981.
128. Pepine, C. J.; Feldman, R. L.; Conti, C. R. - Action of intracoronary nitroglycerin in refractory coronary artery spasm. *Circulation*, 65: 411, 1982.
129. Maroko, P. R.; Braunwald, E. - Modification of myocardial infarct size after coronary occlusion. *Ann. Intern. Med.*, 79: 720, 1973.
130. Epstein, S. E.; Kent, K. M.; Goldstein, R.; Borer, J. S. Redwood, D. R. - Reduction of ischemic injury by nitroglycerin during acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 292: 29, 1975.
131. Bussman, W. D.; Passek, D.; Seidel, W.; Kaltenbach, G. M. - Reduction of CK and CK-MB indexes of infarct size by intravenous nitroglycerin. *Circulation*, 63: 615, 1981.
132. Mihalick, M. J.; Rasmussen, S.; Knoebel, S. B. - The effect of nitroglycerin on premature ventricular complexes in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 33: 157, 1974 (Abstract).
133. Kent, K. M.; Smith, E. R.; Redwood, D. R.; Epstein, S. E. - Beneficial electrophysiologic effects of nitroglycerin during acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 33: 513, 1974.
134. Hill, N. S.; Antman, E. M.; Green, L. H.; Alpert, i. S. -intravenous nitroglycerin: A review of pharmacology, therapeutic effects and complications. *Chest*, 79: 69, 1981.
135. Fukuyama, T.; Schechtman, K. B.; Roberts, R. - The effect of intravenous nitroglycerin on hemodynamics, coronary blood flow, morphology and estimated infarct size in conscious dogs. *Circulation*, 62: 1227, 1980.
136. Théroux, P.; Ross, J.; Franklin, D. - Regional myocardial function in the conscious dog during acute coronary occlusion in response to morphine, propranolol, nitroglycerin and lidocaine. *Circulation*, 53: 302, 1976.
137. Flaherty, J. T.; Come, P. C.; Baird, M. G.; Rouleau, J.; Taylor, D. R.; Weisfeldt, M. L.; Green, H. L.; Becker, L. C.; Pitt, B. - Effects of intravenous nitroglycerin on left ventricular function and ST segment changes in acute myocardial infarction. *Br. Heart J.*, 38: 612, 1976.
138. Lehmann, H. U.; Polenski, A.; Hochrein, H. - Haemodynamic effects of Isosorbide 5-mononitrate in acute myocardial infarction. *Vasc. Med.*, 2: 195, 1984.
139. Cohn, J. N.; Franciosa, J. A. - Vasodilator therapy of cardiac failure. *N. Engl. J. Med.*, 297: 27, 254, 1977.
140. Opie, L. H. - Drugs and the heart. II. Nitrates. *Lancet*, April,5: 750, 1980.
141. Chatterjee, K. - Hemodynamic effects of nitrates in chronic heart failure and myocardial infarction. *Nouvelle Presse Med.*, 34: 2404, 1980.
142. Bodigheimer, K.; Nowak, F. G.; Delisu, W. - Comparative invasive study into the action of isosorbide-5-mononitrate in chronic heart failure. *Med. Welt*, 32: 543, 1981.
143. Mikulik, E.; Franciosa, J. A.; Cohn, J. N. - Comparative hemodynamic effects of chewable isosorbide dinitrate and nitroglycerin in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 52: 477, 1975.
144. Barreto, A. C. P.; Savioli, R. M.; Lima, E. V.; Martinelli F°, M.; Mady, C.; Del Nero Jr., E. - Efeitos do dinitrato de isosorbital de ação prolongada sobre o desempenho ventricular esquerdo em portadores de insuficiência cardíaca congestiva. Estudo fonomecanocardiográfico. *Arq. Bras. Cardiol*, 34: 67, 1980.
145. Chatterjee, K.; Parmley, W. W.; Swan, H. J. C.; Berman, G.; Forrester, J.; Marcus, H. S. - Beneficial effects of vasodilator agents in severe mitral regurgitation due to dysfunction of subvalvular apparatus. *Circulation*, 48: 684, 1973