

## SELEÇÃO E ASSOCIAÇÃO DE DROGAS ANTIANGINOSAS

MICHEL BATLOUNI

Embora se disponham de três diferentes categorias de drogas antianginosas, com mecanismos de ação e propriedades farmacológicas distintas, não estão ainda completamente estabelecidas as regras para a seleção inicial, nem para a utilização de etapas sucessivas, no tratamento da insuficiência coronária crônica. Entretanto, algumas indicações podem ser formuladas, com base no mecanismo patogenético preponderante em cada caso (estenose fixa ou dinâmica)<sup>1-4</sup>, nas condições associadas, nos efeitos farmacológicos - coronários, sistêmicos, hemodinâmicos e eletrofisiológicos - próprios de cada grupo medicamentoso, além das respectivas reações adversas e contra-indicações<sup>5-7</sup>.

### Seleção de drogas

Na angina primária, quando o sintoma predominante é a dor em repouso, e também na angina de esforço de limiar variável, na angina de esforço associada à elevação do segmento ST e na angina precipitada pelo frio, situações nas quais o mecanismo patogenético básico é a estenose dinâmica ou funcional, conseqüente a espasmo coronário franco ou a aumentos menos acentuados do tonus coronário<sup>1,2,4</sup>, os nitratos e bloqueadores dos canais de cálcio, que são potentes vasodilatadores, têm indicação preferencial. Alguns pacientes parecem responder melhor aos nitratos e outros aos bloqueadores dos canais de cálcio<sup>8-10</sup>.

Na angina de esforço clássica, ou angina secundária, na qual o mecanismo patogenético fundamental é o aumento do trabalho cardíaco e do consumo de oxigênio miocárdico, desproporcional à oferta de oxigênio, limitada por lesões ateroscleróticas obstrutivas fixas admite-se que a eficácia de nitratos betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio seja comparável, desde que utilizadas doses apropriadas de cada composto. Avaliações precisas são difíceis de obter porque os efeitos de todas as drogas antianginosas são dose-dependentes e as comparações envolvem alguns problemas metodológicos difíceis de superar<sup>7,6</sup>. Embora alguns estudos tenham sugerido a superioridade, ora de um, ora de outro grupo

medicamentoso, os estudos comparativos, analisados globalmente, não demonstraram vantagens definidas para qualquer deles. Em conseqüência, a seleção inicial de uma droga para o tratamento da angina secundária depende não apenas da eficácia de uma determinada preparação porém, de outros fatores associados e, por vezes, das preferências pessoais do autor, baseadas em sua própria experiência<sup>5,6</sup>.

Nas formas mistas de angina, nas quais os pacientes apresentam angina de esforço a um nível fixo de exercício e, ademais, episódios anginosos sem fator desencadeante aparente, ou a níveis de exercício nitidamente abaixo dos habitualmente bem tolerados, nitratos e bloqueadores dos canais de cálcio seriam os mais indicados. Entretanto, a despeito das razões teóricas para evitar os beta-bloqueadores nessa condição, os três grupos medicamentosos são utilizados indistintamente na prática, sem vantagem definida de um sobre o outro<sup>7</sup>.

A angina associada a insuficiência cardíaca e a angina de decúbito decorrente de aumento do volume ventricular e da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (traduzindo insuficiência ventricular esquerda), constituem indicação de primeira escolha para os nitratos, por seus efeitos na pré-carga, pós-carga, motilidade parietal do VE e desempenho ventricular. Segue-se a nifedipina, por seus efeitos vasodilatadores arteriolares sistêmicos, reduzindo a pós-carga, sem afetar significativamente a contratilidade miocárdica. Os bloqueadores dos canais de cálcio com importante ação miocárdica, como verapamil e diltiazem, devem ser utilizados com cautela em presença de função ventricular esquerda muito comprometida, pela possibilidade de agravarem-se os distúrbios hemodinâmicos. Os betabloqueadores estão contra-indicados nessa circunstância.

De outra parte, a angina de decúbito que ocorre nas primeiras horas da madrugada, associada a movimentos oculares rápidos e a hiperatividade simpática, com aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial e do consumo de oxigênio miocárdico, responde eficazmente aos beta-bloqueadores.

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.

A presença de taquiarritmias supraventriculares, de hipertensão arterial sistêmica e de síndrome hipercinética, favorece também a indicação dos betabloqueadores, porém, os bloqueadores dos canais de cálcio são eficazes na terapêutica da hipertensão e o verapamil no tratamento das arritmias supraventriculares.

É evidente que em presença de contra-indicação ao uso de betabloqueadores, como bradicardia, doença do nó sinusal, bloqueio atrioventricular, insuficiência cardíaca, broncoespasmo e vasculopatia periférica, primeira escolha deve recair sobre os nitratos ou nifedipina. Nos pacientes diabéticos, os beta-bloqueadores cardiosseletivos ou com atividade simpaticomimética intrínseca são preferíveis aos não seletivos; entretanto, esses medicamentos devem ser usados com cautela ou evitados, em diabéticos insulino-dependentes, pela possibilidade de induzirem hipoglicemia e mascararem a reação hipoglicêmica.

Por outro lado, nos pacientes hipersensíveis aos efeitos vasodilatadores, que apresentem cefaléia vascular persistente, tendência a hipotensão postural ou taquicardia, a preferência inicial é pelos beta-bloqueadores, e pelo verapamil ou diltiazem.

### Associação de drogas

Freqüentemente, o controle dos sintomas na insuficiência coronária requer a utilização de drogas antianginosas em combinação. As associações têm como objetivo o sinergismo terapêutico, através da complementação de efeitos farmacológicos desejáveis e da neutralização mútua de efeitos hemodinâmicos adversos, bem como a redução dos efeitos colaterais. De outra parte, as associações tornam o esquema terapêutico mais complexo e mais dispendioso. A administração de maior número de comprimidos diários pode dificultar a observância adequada do tratamento.

A associação dos nitratos com os betabloqueadores é clássica e seus efeitos estão expressos no quadro I. Os aumentos reflexos da freqüência cardíaca e da contratilidade miocárdica causados pelos nitratos, que tendem a aumentar o consumo de oxigênio miocárdico e reduzir o tempo de perfusão diastólica, são neutralizados pelos betabloqueadores. De outra parte, os aumentos do volume cardíaco, da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, do período de ejeção e, provavelmente, da resistência coronária, induzidos pelos betabloqueadores, são antagonizados pelos nitratos. Em conseqüência, a associação proporciona eficácia antianginosa mais intensa do que qualquer droga de ambos os grupos isoladamente, em todas as modalidades de insuficiência coronária<sup>6,7,11,12</sup>.

Embora nitratos e bloqueadores dos canais de cálcio sejam vasodilatadores, exercem efeitos anti-anginosos através de diferentes mecanismos. Os efeitos hemodinâmicos e coronários resultantes de sua associação,

**QUADRO I - Efeitos coronários e hemodinâmicos da associação dos nitratos com os bloqueadores beta-adrenérgicos.**

	Nitratos	Beta-bloqueadores	Associação
Freqüência cardíaca	(R)		
Pressão arterial			
Volume cardíaco			
Contratilidade	(R)		
Período de ejeção			
PDFVE			
Resistência coronária			
Fluxo colateral			
Inibição do espasmo			

PDFVE = pressão diastólica, final do ventrículo esquerdo. (R) = reflexo.

estão esquematizados no quadro II. A terapêutica combinada propicia melhores resultados do que qualquer das drogas isoladamente, especialmente na angina primária ou vasoespástica. Devido a seus diferentes mecanismos de ação, nitratos e bloqueadores dos canais de cálcio atuam de forma aditiva ou sinérgica<sup>10,13-15</sup>. A combinação dessas drogas representa o mais eficaz tratamento para o espasmo arterial coronário<sup>10</sup>. Na angina secundária, a combinação de nitratos com nifedipina não é teoricamente ideal, pois ambos são potentes vasodilatadores periféricos, com tendência a aumentar reflexamente a freqüência cardíaca e a provocar hipotensão; a associação de nitratos com verapamil ou diltiazem parece mais lógica. Na prática, porém, ambas são utilizadas.

**QUADRO II - Efeitos coronários e hemodinâmicos da associação dos nitratos com os bloqueadores dos canais de cálcio.**

	Nitratos	Bloqueadores dos canais de cálcio	Associação
Freqüência cardíaca	(R)	±	(R)
Pressão arterial			
Volume cardíaco			
Contratilidade	(R)		
PDFVE			
Resistência periférica			
Resistência coronária			
Fluxo colateral			
Inibição do espasmo	+	+	++

PDFVE = pressão diastólica, final do ventrículo esquerdo. (R) = reflexo.

Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem ser associados aos bloqueadores dos canais de cálcio com ação predominantemente vascular, como a nifedipina, visando a resultados terapêuticos adicionais e sem reações adversas significantes<sup>16</sup>. Virtualmente sem exceção, verificou-se que a adição de nifedipina aos betabloqueadores melhora a eficácia antianginosa, muitas vezes permitindo a redução da dosagem desses<sup>17-19</sup>. Porém, o uso concomitante de beta-bloqueadores com verapamil ou diltiazem, compostos dotados de importante ação miocárdica e no tecido específico de condução, envolve riscos potenciais. Os

efeitos inotrópico, cronotrópico e dromotrópico negativos de ambos os grupos são aditivos podendo precipitar insuficiência cardíaca, bradicardia e bloqueio atrioventricular, especialmente em pacientes predispostos a tais complicações. Entretanto, a imensa maioria das complicações relatadas com essa associação, refere-se ao uso intravenoso do verapamil em pacientes recebendo betabloqueador por via oral, ou vice-versa. Por outro lado, na ausência das condições acima referidas, a combinação, via oral, de verapamil com propranolol tem sido referida como benéfica e relativamente segura<sup>20-22</sup>.

Atualmente, a terapêutica tríplíce é também largamente utilizada em pacientes com sintomas de difícil controle, apesar de ainda não testada adequadamente.

Em conclusão, a variedade de drogas disponíveis permite que o tratamento antianginoso seja individualizado. A escolha do esquema terapêutico deve basear-se em princípios científicos, porém, muitas vezes é empírico e está sujeito a revisão periódica, pois o esquema "ótimo" em determinada ocasião, pode não o ser posteriormente. Na maioria dos pacientes, com sintomas severos, a associação medicamentosa é mais eficaz do que uma droga isolada e, habitualmente, os efeitos colaterais não são maiores e podem, inclusive, ser minimizados. Entretanto, nem sempre a terapêutica "máxima" é a melhor para um determinado paciente<sup>23</sup>.

#### REFERÊNCIAS

- Maseri, A. - Pathogenic mechanisms of angina pectoris: Expanding views. *Br. Heart J.* 43: 648, 1980.
- Maseri, A.; Parodi, O.; Fox, K. M. - Rational approach to the medical therapy of angina pectoris: The role of calcium antagonists. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 25: 269, 1983.
- Maseri, A. - Nuevas facetas de la angina de pecho. *Triángulo*, 22: 55, 1984.
- Epstein, S. E.; Canon III, R. O.; Watson, R. M.; Leon, M. B.; Bonow, R. O.; Rosing, D. R. - Dynamic coronary obstruction as a cause of angina pectoris: Implications regarding therapy. *Am. J. Cardiol.* 55: 61B, 1985.
- Sonnenblick, E. H. - Step-care therapy in the treatment of ischemic heart disease. *Cardiovasc. Rev. Rep.* (Symposium Reprint), October 1982, p. 4.
- Hockenga, D.; Abrams, J. - Rational medical therapy for stable angina pectoris. *Am. J. Med.* 76: 309, 1984.
- Julian, D. G. - Comparisons and combinations in anti-anginal therapy. *Eur. Heart J.* 6 (Suppl. A): 37, 1985.
- Hill, J. A.; Feldman, R. L.; Pepine, C. J.; Conti, C. R. - Randomized double-blind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate in patients with coronary arteries spasm. *Am. J. Cardiol.* 49: 431, 1982.
- Ginsburg, R.; Lamb, I. H.; Schroeder, J. S.; Hu, M.; Harrison, D. C. - Randomized double-blind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate therapy in variant angina pectoris due to coronary artery spasm. *Am. Heart J.* 103: 44, 1982.
- Conti, C. R.; Hill, J. A.; Feldman, R. L.; Conti, J. B.; Pepine, C. J. - Isosorbide dinitrate and nifedipine in variant angina pectoris. *Am. Heart J.* 110: 251, 1985.
- Parmley, W. W. - The combination of beta-adrenergic-blocking agents and nitrates in the treatment of stable angina pectoris. *Cardiovasc. Re. Rev.* 3: 1425, 1982.
- Bassan, M. M.; Weiler-Ravell, D. - The additive antianginal action of oral isosorbide dinitrate in patients receiving propranolol. Magnitude and duration of effect. *Chest*, 83: 233, 1983.
- Raizner, A. E.; Gaston, W.; Chahine, R. A.; Fulweber, R.; Rochelle, D.; Miller, R. R.; Luchi, R. J. - The effectiveness of combined verapamil and nitrate therapy in Prinzmetal's variant angina. *Am. J. Cardiol.* 45: 439, 1980.
- Freedman, S. B.; Richmond, D. R.; Kelly, D. T. - Long term follow-up of verapamil and nitrate treatment for coronary artery spasm. *Am. J. Cardiol.* 50: 711, 1982.
- Zelis, R.; Flaim, S. F. - "Calcium influx blockers" and vascular smooth muscle: Do we really understand the mechanisms? *Ann. intern. Med.* 94: 124, 1981.
- Vetrovec, G. W.; Parker, V. E. - Acute electrophysiologic, hemodynamic and left ventricular effects of nifedipine and beta-blocker interactions. *Am. J. Cardiol.* 55: 21E, 1985.
- Krikler, D. M.; Harris, L.; 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.
- Lynch, P.; Dargie, H.; Krikler, D. - Objective assessment of antianginal treatment: A double-blind comparison of propranolol, nifedipine, and their combination. *Br. Med. J.* 281: 184, 1980.
- Bassan, M.; Weiler-Ravell, D.; Shalev, O. - The additive antianginal action of oral nifedipine in patients receiving propranolol. Magnitude and duration of effect. *Circulation*, 66: 710, 1982.
- Leon, M. B.; Rosing, D. R.; Bonow, R. O.; Lipson, L. C.; Epstein, S. E. - Clinical efficacy of verapamil alone and combined with propranolol in treating patients with chronic stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 48: 131, 1981.
- Subramanian, B.; Bowles, M. J.; Davies, A. B.; Raftery, E. B. - Combined therapy with verapamil and propranolol in chronic stable angina. *Am. J. Cardiol.* 49: 125, 1982.
- Winniford, M. D.; Huxley, R. L.; Hillis, L. D. - Randomized, double-blind comparison of propranolol alone and a propranolol verapamil combination in patients with severe angina of effort. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1: 492, 1983.
- Tolins, M.; Weir, E. K.; Chesler, E.; Pierpont, G. L. - "Maximal" drug therapy is not necessarily optimal in chronic angina pectoris. *J. Am. Coll. Cardiol.* 3: 1051, 1984.