

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DOS BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO: IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

JOSÉ GERALDO MILL, DALTON VALENTIM VASSALLO, ELISARDO CORRAL VASQUEZ

Os íons cálcio (Ca^{++}) exercem papel fundamental no funcionamento de todas as células do organismo. Tal ação manifesta-se de maneira crítica no controle de processos diversos, como a contração muscular, o acoplamento excitação-secreção em células glandulares, a transmissão de sinais elétricos a nível de sinapses, etc. A concentração do cálcio no meio intracelular é, regra geral, muito pequena (da ordem micromolar), se comparada à do meio extracelular (da ordem milimolar). A manutenção desse gradiente de concentração através da membrana citoplasmática é vital para o funcionamento de um grande número de processos intracelulares. Dessa forma, controlando-se o fluxo do íon Ca^{++} através da membrana pode-se modificar transitoriamente sua concentração a nível intracelular. Assim, uma série de eventos citoplasmáticos podem ser modulados ou modificados. Dentre esses processos podem ser citados a liberação dos neurotransmissores ao nível das sinapses, a atividade inotrópica das células cardíacas, o tono vascular, etc.

No início dos anos 60, desenvolveu-se um esforço de pesquisa com a finalidade de obterem-se novas substâncias que produzissem vasodilatação coronária. Basicamente, tentava-se introduzir modificações na molécula da papaverina visando-se a obter drogas com ação vasodilatadora mais seletiva no território das coronárias¹. Posteriormente, tais estudos propiciaram o desenvolvimento de uma nova e importante categoria de fármacos, denominada de “antagonistas do cálcio”². Esses, ao lado dos bloqueadores beta-adrenérgicos, representaram um grande avanço na qualidade do arsenal medicamentoso passível de uso em afecções do aparelho cardiovascular, principalmente.

O primeiro “antagonista do cálcio” a ter suas propriedades farmacológicas determinadas foi o verapamil², seguindo-se, logo após, o seu derivado desoxi, mais conhecido como D-600. Essas substâncias ganharam, de imediato, enorme importância em estudos experimentais por se constituírem em instrumento de identificação e análise de funcionamento dos canais de Ca^{++} voltagem-dependentes, dos músculos liso e cardíaco. A partir daí, outros “antagonistas do cálcio” foram sendo descritos, como a nifedipina³ e o diltiazem⁴. Hoje são conhecidas as propriedades de um gran-

de número de fármacos desse grupo. Tais substâncias encontram emprego na terapia de várias patologias que acometem o aparelho cardiovascular, destacando-se a insuficiência coronária, algumas arritmias cardíacas e a hipertensão arterial, entre outras.

Nesta revisão enfocaremos as propriedades farmacológicas de um grupo restrito dos assim chamados “antagonistas do cálcio”, constituído pelo verapamil, nifedipina e diltiazem. Iremos acentuar as diferenças e semelhanças existentes entre tais fármacos, principalmente com relação aos seus mecanismos de ação. Com isso, as indicações terapêuticas de cada um poderão ficar mais precisas e seguras.

CLASSIFICAÇÃO DOS ANTAGONISTAS DO CÁLCIO

Do ponto de vista farmacológico, o termo “antagonista do cálcio” tem um significado pouco específico. Refere-se a todos os compostos que, por mecanismos diversos, se opõem aos efeitos do íon Ca^{++} no funcionamento celular. Nessa categoria estão incluídos alguns íons inorgânicos, como o Mn^{++} , Ni^{++} , Co^{++} , La^{+++} e um número crescente de compostos orgânicos, alguns dos quais têm suas fórmulas estruturais planas esquematizadas na figura 1. O que há de comum entre esses agentes é que eles se opõem aos efeitos excitatórios do Ca no processo de acoplamento excitação-contração, nos músculos lisos e cardíaco. Esse efeito, entretanto, pode ser obtido por diversos mecanismos, tais como: a) diminuindo o influxo de Ca^{++} através da membrana celular durante a despolarização celular; b) dificultando a liberação do Ca^{++} armazenado em sítios intracelulares (face interna da membrana, retículo sarcoplasmático, mitocôndrias, etc); c) alterando a afinidade química entre o Ca^{++} e as proteínas regulatórias da contração (troponina C, no músculo estriado e calmodulina, no músculo liso).

Esta é a principal razão pela qual o termo “antagonista do cálcio”, por ser muito genérico, é impreciso. Engloba substâncias que possuem diferenças fundamentais com relação ao seu principal mecanismo de

Departamento de Ciências Fisiológicas do Centro Biomédico da Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES.

ação. Dessa forma, a p re sentam importantes diferenças com relação às suas propriedades farmacológicas ^{5, 6}.

Vamos ater-nos à análise da farmacologia dos “antagonistas do cálcio” cujo principal mecanismo de ação é o bloqueio do influxo de Ca^{++} na célula, através da membrana celular.

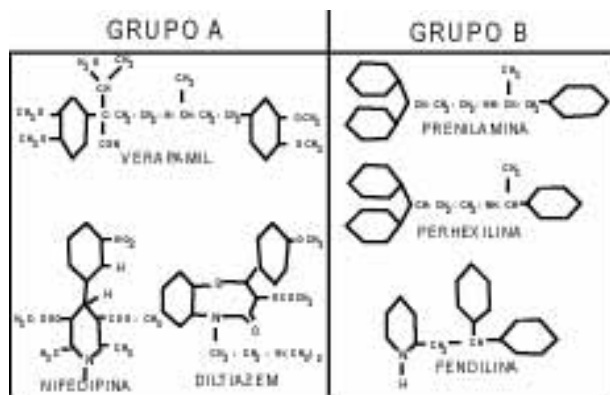


Fig. 1 - Fórmulas estruturais de diferentes bloqueadores dos canais de cálcio. Os compostos do grupo A possuem uma seletividade maior na produção de bloqueio dos canais de cálcio no músculo cardíaco e alguns tipos de músculo liso, principalmente o vascular. As drogas do grupo B são menos seletivas, uma vez que, em concentrações necessárias para bloquear os canais de cálcio no miocárdio, também produzem bloqueio parcial dos canais rápidos de sódio.

Nas células musculares lisas e cardíacas, o Ca^{++} pode atravessar a membrana por três caminhos diferentes (fig. 2): a) ativando-se os canais de cálcio voltagem-dependentes, comumente chamados, no miocárdio, de canais lentos Ca^{++} ; b) ativando-se os canais de cálcio que se abrem por ação de agonistas em receptores específicos de membrana, tais como os receptores beta-adrenérgicos, receptores histaminérgicos, etc. ^{7,8}. São os canais de Ca^{++} dependentes de receptores; c) ativando-se uma troca de Ca^{++} extracelular por Na intracelular ⁹. Na verdade, essa troca também pode ser feita em sentido contrário, na dependência da concentração desses dois íons nos lados interno e externo da membrana.

O verapamil, o diltiazem e os derivados di-hidropiridínicos, como a nifedipina, inibem, de modo mais potente e específico, os canais de Ca^{++} voltagem-dependentes. Inibem também, de modo menos potente, o influxo de Ca^{++} mediado pela ativação de receptores de membranas ^{5, 6}. Parece que não interferem diretamente nas trocas Na^{+}/Ca^{++} ⁶. Além disso, os dados disponíveis até aqui demonstram que essas substâncias não teriam efeito proeminente sobre a distribuição do Ca^{++} seqüestrado em sítios intracelulares (retículo sarcoplasmático e mitocôndrias) ou na interação do Ca^{++} com as proteínas contráteis ⁵⁻⁷. Sendo assim, os fármacos citados acima devem ser denominados, de forma mais apropriada, de bloqueadores dos canais de cálcio, ou na sua forma reduzida, de bloqueadores de cálcio. Tais termos serão utilizados adiante com esse significado.

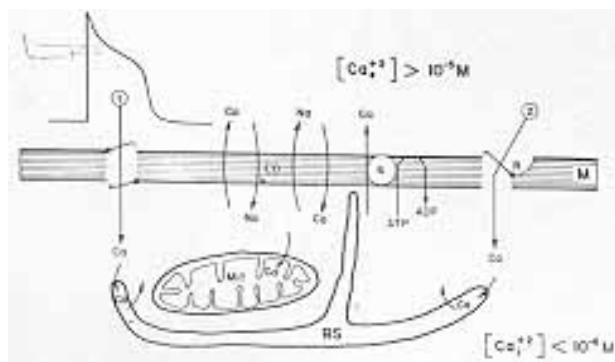


Fig. 2 - Fatores que interferem na distribuição do cálcio nas células musculares lisas e cardíacas. Quando a célula está em repouso, tanto os canais de cálcio voltagem-dependentes (1) como os operados por receptores (2), permanecem fechados. Nesse caso, apenas uma pequena fração do cálcio externo (Ca_e) penetra na célula em decorrência do elevado gradiente eletroquímico existente através da membrana (M). A despolarização da M abre os canais voltagem-dependentes, o mesmo ocorrendo pela ligação de agonistas nos receptores (R). A manutenção dos baixos níveis de cálcio intracelular (Ca_i) depende tanto da extrusão celular do íon pela bomba de Ca^{++} (4), ou pela troca Na^{+}/Ca^{++} (3), como do seqüestro do Ca^{++} em organelas como a mitocôndria (Mit) e o retículo sarcoplasmático (RS).

RELAÇÃO ESTRUTURA - ATIVIDADE

Na figura 1 estão esquematizadas as fórmulas de alguns antagonistas do cálcio. A diversidade estrutural destas substâncias é consistente com a idéia de que múltiplos sítios e modos de ação podem produzir, como efeito final comum, um antagonismo ao Ca^{++} . As substâncias do grupo A são mais específicas na produção de bloqueio dos canais de cálcio voltagem-dependentes do miocárdio. Em concentração terapêutica, praticamente não interferem com o funcionamento dos canais rápidos de sódio ¹⁰. Já as substâncias do grupo B, são menos específicas, uma vez que, ao atingir-se um bloqueio de cerca de 90% dos canais lentos no miocárdio, também se observa um bloqueio parcial dos canais rápidos de sódio ¹⁰.

O verapamil, D-600 e o diltiazem exibem estereoseletividade tanto com relação aos efeitos antiarrítmicos como ao efeito inotrópico negativo ¹¹. Essa estereoseletividade também parece existir para os derivados di-hidropiridínicos ¹². Esse achado sugere que tais substâncias interagem de forma bastante específica com determinados sítios receptores, localizados na membrana. Assim, por exemplo, os derivados levógiros do verapamil e D-600 inibem de modo mais potente e específico a corrente lenta no miocárdio, enquanto os derivados dextrógiros deprimem indistintamente os canais lentos e rápidos ¹¹. Os sítios específicos de ligação dos bloqueadores dos canais de cálcio não foram identificados bioquimicamente. Entretanto, dados indiretos sugerem que tais sítios se localizam na face interna da membrana citoplasmática ¹³. Portanto, um bloqueador de cálcio deve atravessar a membrana celular para produzir seus efeitos. Esse fato faz com que a permeabilização da droga na membrana tem também influência nos efeitos da mesma.

Como vimos na figura 1, os bloqueadores de cálcio possuem grupos nitrogenados, os quais podem carregar-se ou não, na dependência do pH do meio. Sabe-se que moléculas eletricamente neutras atravessam mais facilmente as membranas biológicas do que espécies químicas carregadas eletricamente. Como a nifedipina possui um pK próximo ao pH fisiológico, ela atravessa as membranas com maior facilidade visto que, em pH próximo a 7,4, a maioria de suas moléculas teria uma carga total nula¹⁴. Os demais bloqueadores dos canais de cálcio possuem valores de pK muito mais elevados que 7,4¹⁴, razão pela qual, no pH fisiológico, estariam predominantemente na forma carregada. Têm, portanto, uma penetração celular mais lenta em relação à nifedipina.

Como podem ser explicados, então, os efeitos quase que imediatos do verapamil e diltiazem sobre o cronotropismo e inotropismo de preparações isoladas? Alguns fatos observados recentemente permitem uma resposta parcial a essa pergunta. Sabe-se que o efeito da nifedipina sobre o inotropismo cardíaco não depende da frequência de batimento da preparação nem do potencial de repouso das células¹⁵. Com o verapamil e diltiazem, entretanto, encontramos o fenômeno da “dependência de uso”¹⁶, idêntico ao já descrito há mais tempo para o efeito antiarrítmico da lidocaína. Tal fenômeno consiste em que a potência dos efeitos cronotrópico e inotrópico negativos do verapamil e diltiazem é mais intensa em frequências cardíacas elevadas, e com a preparação despolarizada¹⁶. Manhold e col.¹⁷ propuseram que o grau de ionização dos bloqueadores de cálcio, cujos pK são altos em relação ao pH fisiológico, diminui à medida que as células se despolarizam. Isso faz com que essas substâncias penetrem com maior facilidade em células previamente despolarizadas, tal como ocorre no miocárdio lesado por isquemia, preservando as regiões onde a polarização celular é normal (miocárdio sadio). Além disso, quando a frequência cardíaca aumenta, o tempo médio em que uma célula permanece despolarizada também aumenta. Logo, a penetração celular também seria mais eficaz nessas condições¹⁴. Os dados acima explicam, em parte, alguns dos achados com o uso dessas drogas. Assim, o verapamil é mais eficaz em produzir cronotropismo negativo na vigência de taquicardia sinusal, mas tal efeito quase não aparece quando a droga é administrada a indivíduos com frequência cardíaca normal^{15,18}.

Outro aspecto que deve ser lembrado aqui é a potência com que essas drogas inibem os canais de cálcio voltagem-dependentes e aqueles operados por receptores de membrana. Todos eles são potentes inibidores dos canais de cálcio voltagem-dependentes, tanto no miocárdio como no músculo liso vascular. Porém, a nifedipina é muito mais eficaz na inibição do influxo de Ca^{++} estimulado por receptores de membrana que os demais inibidores dos canais de cálcio^{5,13}.

FARMACOCINÉTICA

Não é ainda satisfatoriamente conhecida a farmacocinética dos bloqueadores de cálcio, principalmente em relação ao diltiazem¹⁸. Um resumo dos principais dados disponíveis encontra-se na tabela I.

TABELA I - Dados sobre a farmacocinética dos bloqueadores dos canais de cálcio.

| | Verapamil | Nifedipina | Diltiazem |
|---|--------------|------------|---------------|
| Absorção oral (%) | >90 | >90 | >90 |
| Biodisponibilidade (%) | 10-22 | 65-70 | <20 |
| Início de ação (min) | | | |
| Via sub-lingual | - | 3 | - |
| Via oral | <30 | <20 | <30 |
| Meia-vida plasmática | | | |
| Inicial (min) | 20 | 150 | 20 |
| Final (h) | 3-7 | 5 | 4 |
| Fração ligada a proteínas no plasma (%) | 90 | 90 | 90 |
| Metabolização hepática | N-alquilação | Oxidação | Desacetilação |

O verapamil, a nifedipina e o diltiazem são bem absorvidos após administração oral. O início de ação é bastante rápida (30 minutos), notadamente para a nifedipina administrada na via sublingual (3 minutos). Isso faz com que a nifedipina possa ser usada na crise de insuficiência coronária aguda para promover vasodilatação¹⁹. A biodisponibilidade (fração de dose oral que atinge a circulação sistêmica) é bem maior para a nifedipina do que para o verapamil ou diltiazem. Na primeira passagem do verapamil pela circulação porta, há retenção de cerca de 80% da droga. No fígado, o verapamil sofre metabolização, consistindo numa N-alquilação da cadeia C-N-C. A nifedipina e o diltiazem também são metabolizados no fígado e os seus produtos de metabolização são inativos. Ao contrário, os produtos da clivagem do verapamil ainda possuem cerca de 5 a 10% da potência farmacológica da molécula original. Como esses metabólitos possuem meia-vida circulatória longa (cerca de 24 h) sua concentração plasmática pode até mesmo exceder a do verapamil, contribuindo para os efeitos farmacológicos observados^{20,21}.

As formas ativas dos bloqueadores do cálcio circulam, em grande parte, ligadas às proteínas plasmáticas. Todos eles apresentam um declínio plasmático inicialmente rápido e depois mais lento. O desaparecimento da nifedipina da circulação se faz através de duas exponenciais, cujos valores de meia-vida são, respectivamente, 3 a 5 horas¹⁸. É eliminada quase que totalmente pelos rins sob a forma de metabólitos inativos. O verapamil e o diltiazem também apresentam um declínio plasmático inicial mais rápido, devido à rápida metabolização hepática de uma fração da dose circulante^{18,20}. A eliminação total de uma dose de verapamil marcado com ¹⁴C leva cerca de 5 dias²¹. Como ainda permanece atividade biológica nos produtos de

degradação do verapamil, esse fator deve ser levado em consideração nos tratamentos prolongados, pois a repetição de doses pode levar a efeitos cumulativos.

MECANISMOS DE AÇÃO

Como vimos anteriormente, o efeito final comum de todos os bloqueadores dos canais de cálcio é a diminuição do influxo deste íon nas células, diminuindo sua concentração no citoplasma^{5,6}. Entretanto, o mecanismo íntimo de produção deste efeito apresenta certos aspectos peculiares no coração e vasos. Essa a razão pela qual a análise dos mecanismos de ação dos bloqueadores de cálcio do músculo cardíaco e no músculo liso vascular será feita separadamente.

Músculo Cardíaco

Para entender-se como os bloqueadores de cálcio atuam no miocárdio, faz-se necessário detalhar alguns aspectos do funcionamento dos canais iônicos das células musculares cardíacas.

De acordo com os conceitos atuais, a membrana possui regiões hidrofóbicas e hidrofílicas. Estas últimas constituídas de proteínas, são permeáveis a íons²². O fluxo de cátions para dentro das células produz uma corrente de despolarização, enquanto que o fluxo catiônico dirigido para fora gera a repolarização. Os mecanismos de abertura e fechamento dos canais iônicos são fenômenos do tipo “tudo-ou-nada”^{22,23}. Evidências atuais indicam que na membrana existiriam “sensores de voltagem”, possivelmente representados por grupos proteicos. Esses sensores poderiam constituir parte do próprio canal iônico, ou fazer parte de um componente externo ao canal, mas com funções regulatórias sobre o mesmo. Modificações do potencial transmembrana podem promover reorientação destes sensores de voltagem, tanto do lado externo como do lado interno da membrana. Essa reorientação de cargas elétricas na superfície celular produz uma corrente elétrica que pode ser medida, denominada de “gating current”²⁴, responsável pela abertura ou fechamento de determinado canal iônico. O estudo mais detalhado do funcionamento dessa corrente de “gating” tem despertado grande interesse, uma vez que, a ação de neurotransmissores e drogas decorre, em muitos casos, da interação do agente químico com tais mecanismos²³.

No miocárdio, são bem conhecidos dois canais catiônicos que, quando ativados, promovem despolarização celular, isto é, entrada de cátions na célula. Um é o canal rápido de Na^+ , o outro canal lento de Ca^{++} ^{22,23}. A ativação dos canais de Na^+ é responsável pela inscrição da espícula rápida e inicial do potencial de ação cardíaco. Esse canal só é ativado em locais do coração onde o potencial de repouso é elevado (-80 a -90 mV) como no miocárdio de condução (sistema de His-Purkinje) e de trabalho (fibras atriais e ventriculares). A perda do potencial de repouso (despolariza-

ção) faz com que esses canais passem de um estado de “atividade normal” para um “estado inativo”²². Essa a razão pela qual nos locais onde ocorre lesão das células miocárdicas, com perda do potencial de repouso (como nas regiões de isquemia), não mais ocorrem os potenciais de ação com a fase inicial rápida. Isso traz sérios problemas para a propagação da excitação elétrica nessas regiões. Portanto, constitui fator relevante tanto para o aparecimento como para o agravamento de bloqueios de condução e gênese de arritmias cardíacas²⁵.

O canal lento Ca-dependente é ativado em potenciais de repouso mais baixos, da ordem de -55 a -45 mV²⁵. Como nos nódulos cardíacos o potencial diastólico máximo situa-se na faixa de -50 mV, aí são produzidos apenas os potenciais lentos²⁶. Portanto, os mecanismos que controlam a abertura dos canais rápidos de Na^+ e lentos Ca^{++} , funcionam independentemente e são ativados em níveis bem diferentes de potencial de membrana^{22,23,27}. Os mecanismos bioquímicos que controlam a permeabilidade desses canais ainda não estão plenamente conhecidos^{22,23}. Dados indiretos, entretanto, permitem a confecção de modelos experimentais que nos ajudam a compreender esse processo em condições normais em presença de drogas²⁴. Um desses modelos, que pode ser aplicado com cautela tanto para o canal rápido como para o canal lento, está esquematizado na figura 3. Ele admite a existência de dois “portões” em cada canal, um controlando a abertura e outro o fechamento do poro. Dependendo do estado de cada um desses portões, o canal iônico poderia passar por 4 diferentes estados de atividade, delineados na legenda da figura 3.

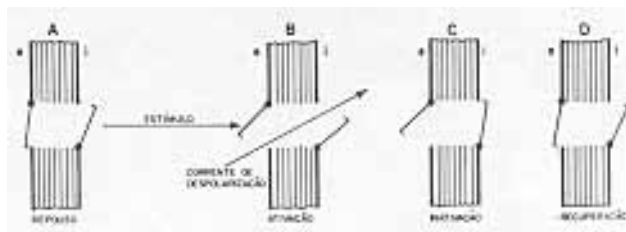


Fig. 3 - Funcionamento dos canais iônicos no miocárdio. Em A, B, C e D está representado um segmento da membrana celular com um canal iônico. Do lado externo (e) e interno (i) existem “portões” que controlam, respectivamente a abertura e o fechamento do canal. Um estímulo adequado produz abertura de ambos os “portões”, ocasionando fluxo de corrente iônica através da membrana. A entrada de cátions na célula, como o Ca^{++} ou Na^+ , produz despolarização. Os processos de ativação (B), inativação (C) e recuperação do estado de inativação (D) são voltagem e tempo-dependentes.

Tendo-se em mente esses processos básicos de ativação e inativação dos canais iônicos do miocárdio, é possível o entendimento das semelhanças e diferenças de modo de atuação de diferentes bloqueadores de cálcio no coração. Assim, experimentos realizados com a técnica de fixação da voltagem através da membrana (“voltage clamp”) no miocárdio de condução e contração, mostraram que a nifedipina (10^{-7} a 10^{-5} M) praticamente não interfere com o funcionamento dos canais rápidos de sódio, mas funciona como o mais

potente inibidor dos canais lentos de cálcio⁵. A droga, entretanto, não interfere com o curso temporal dos processos de ativação e inativação dos canais lentos. Tampouco interfere com o tempo de recuperação do estado de ativação normal do canal (passagem do estado C para D, na figura 3). Como conseqüência, a nifedipina não interfere com a duração do período refratários de potenciais lentos^{5, 18} e não possui atividade anestésica local. Estudos clínicos confirmam que a nifedipina não prolonga o período refratário da condução do nóculo AV, podendo até encurtá-lo sob determinadas condições²⁸. Também a nifedipina pouco interfere no efeito taquicárdico que pode aparecer em decorrência da ativação simpática reflexa^{1, 18, 28}. Realmente, a administração endovenosa de nifedipina acompanha-se de taquicardia. A relativa ausência de efeitos sobre o nóculo AV permite que a nifedipina seja o único bloqueador dos canais de cálcio passível de ser empregado, com relativa segurança, em presença de bloqueadores beta-adrenérgicos ou em distúrbios da condução atrioventricular¹⁸. Em conclusão, a nifedipina possui efeitos mais proeminentes sobre a contratilidade miocárdica e resistência vascular, sendo desprovida, do ponto de vista clínico, de efeitos antiarrítmicos diretos.

Diferentemente da nifedipina, o verapamil interfere tanto na amplitude da corrente lenta, como lentifica os processos de abertura e fechamento dos canais de Ca²⁺²⁹. Ocorre lentificação dos processos de ativação (passagem do estágio A para B da figura 3) e, de modo mais intenso, da recuperação da inativação (passagem de C para D da figura 3) dos canais lentos. Com isso, a corrente de Ca²⁺ é deprimida e o período refratário dos potenciais lentos sofre grande aumento^{28, 30, 31}. Assim, quando o verapamil atua no coração, ocorre um grande prolongamento da condução AV²⁸. O aumento da refratariedade nodal constitui a base de seu emprego no tratamento da taquicardia ventricular paroxística, inclusive daquela resultante de reentrada contínua a nível nodal³². Como o verapamil prolonga de modo mais significativo a refratariedade dos potenciais do tipo nodal, seus efeitos tornam-se mais intensos em frequências cardíacas elevadas^{33, 34}. O mecanismo exato desse achado ainda aguarda um esclarecimento mais preciso. Além disso, o verapamil atua melhor nas regiões onde o miocárdio se encontra despolarizado porque, admite-se, ele teria uma penetração celular mais eficaz nesses locais^{14, 17, 33}, e se ligaria mais facilmente a componentes do canal lento no estado inativado^{28, 32, 34}. Pode-se dizer que o aumento do período refratário dos potenciais lentos constitui a base dos efeitos antiarrítmicos do verapamil e isso é conseguido por um prolongamento do tempo necessário à recuperação do estado de ativação normal do canal lento após um ciclo de ativação. Parece que esse efeito depende da ação da droga na face interna da membrana⁶.

Deve-se ressaltar ainda que a nifedipina é mais seletiva que o verapamil ou o D-600 no bloqueio dos

canais lentos. O verapamil, nas doses usuais empregadas em clínica, também lentifica o processo de repolarização celular²⁸ e, em doses um pouco mais elevadas, inicia um processo dose-dependente de inibição dos canais rápidos de sódio⁵. Tais dados mostram que o verapamil é uma droga de ação mais complexa e que seus efeitos antiarrítmicos podem decorrer de uma combinação de ações individuais.

O diltiazem, como é de descrição bem mais recente⁴, ainda carece de dados mais precisos com relação aos mecanismos de atuação no miocárdio. Os estudos realizados até aqui mostram que o diltiazem inibe a corrente de Ca²⁺ e, ao que parece, liga-se aos canais lentos no estado inativo³⁵. Em linhas gerais, o diltiazem exhibe propriedades farmacológicas similares às descritas para o verapamil. Entretanto, sua ação depressora sobre a atividade nodal intrínseca é menos intensa.

Músculo Liso Vascular

No músculo liso, como nos músculos estriados, os íons Ca²⁺ exercem um papel central na ativação da maquinaria contrátil. Tem sido aceito até aqui que o Ca²⁺ necessário à contração das fibras musculares lisas é originário tanto do meio intra como do extracelular³⁷. A participação relativa do Ca²⁺ intra e extracelular, como ativados da contração, depende do estímulo gerado na superfície da célula³⁷. Assim, a contratura do músculo liso provocado pelas soluções despolarizantes (alto K⁺ extracelular, por exemplo), é estritamente dependente dos níveis de Ca²⁺ no meio extracelular. Quanto maior a concentração do Ca²⁺ externo, maior será a contratura para um mesmo nível de despolarização. De modo diferente, a contratura produzida em presença de noradrenalina e outros agonistas alfa-adrenérgicos é muito mais resistente à retirada do Ca²⁺ que banha a preparação³⁸. Tais dados permitem concluir que a ativação da maquinaria contrátil do músculo liso vascular pode ser feita por Ca²⁺ proveniente de dois compartimentos tissulares. A ativação dos canais de cálcio voltagem-dependentes promoveria entrada de Ca²⁺ na célula, em grande parte proveniente da solução que banha o tecido. A ativação de receptores, por outro lado, conseguiria mobilizar Ca²⁺ proveniente de sítios intracelulares, provavelmente os íons Ca²⁺ ligados à face interna da membrana^{37, 39}.

A atividade contrátil das fibras musculares lisas dos vasos depende de três fatores principais.

a) **Atividade Miogênica** - Esta é dependente de atividade elétrica intrínseca em grupos de células musculares lisas (células marca-passo) que geram periodicamente potenciais de ação lentos, os quais se propagam ao longo do sincício funcional muscular³⁷. Dessa forma, são ativados os canais de cálcio voltagem-dependentes que, como vimos, mobilizam Ca²⁺ principalmente do meio extracelular. Esta atividade miogênica é a principal responsável pela manutenção do tono basal do músculo vascular⁴⁰. Os bloqueadores dos canais de cálcio são todos eficazes em inibir tais

canais voltagem-dependentes. Podem, portanto, bloquear a atividade miogênica com grande eficácia, reduzindo o tono vascular ^{41,42}.

b) Soluções Despolarizantes - Nos estudos realizados com artérias e veias "in vitro", a despolarização do tecido com soluções com alta concentração de K^+ tem sido classicamente empregada como meio de obter-se ativação uniforme dos canais voltagem-dependentes da musculatura. Como nessa condição a despolarização celular é mantida enquanto permanecer em contato com a solução de alto K^+ , ocorre um influxo contínuo de Ca^{++} nas células, determinando contração tônica ^{38,43}. Essa contração é inibida de modo competitivo pelos bloqueadores dos canais de cálcio ^{5,44}. Existe, entretanto, diferença de potência entre eles e, também, diferença de potência de um mesmo bloqueador em diferentes territórios vasculares ^{10,44}.

c) Drogas Vasoconstrictoras - O principal vasoconstrictor endógeno que atua na musculatura lisa vascular é a noradrenalina. Outros, como a angiotensina II, também são importantes e devem ser lembrados. A noradrenalina liberada continuamente pelos terminais simpáticos, ao promover aumento de Ca^{++} no citoplasma das células musculares lisas, é a principal responsável pela manutenção do tono vasomotor dependente do sistema nervoso autônomo ³⁹. Os bloqueadores de cálcio inibem apenas de modo parcial esses efeitos vasoconstrictores da noradrenalina e de outros agonistas alfa-adrenérgicos ⁴⁵. Ao que parece, eles seriam capazes de bloquear apenas o influxo do Ca^{++} proveniente do líquido extracelular, mas não seriam capazes de bloquear a liberação do Ca^{++} previamente fixado à superfície interna da membrana ^{6,39}.

Recentemente, demonstrou-se em coelhos que o verapamil e a nifedipina atenuam o aumento do tono vascular mediado pela estimulação seletiva dos receptores adrenérgicos vasculares tipo alfa-2. Ao contrário, a constrição arteriolar mediada pela estimulação seletiva dos receptores alfa-1 praticamente não é afetada por aquelas drogas ⁴⁶. Esses dados sugerem que a estimulação de diferentes subtipos de receptores, poderia mobilizar Ca^{++} localizado em sítios distintos do tecido vascular.

Os estudos realizados até o presente não conseguiram estabelecer com precisão o principal mecanismo responsável pela manutenção do tono vascular em diferentes regiões e leitos vasculares. Sob esse aspecto, diferenças importantes devem existir ^{40,43} porque a atividade dos bloqueadores dos canais de cálcio não é uniforme nos diferentes territórios vasculares ⁴⁴⁻⁴⁶. Eles, ao contrário de outros vasodilatadores como a papaverina e o nitroprussiato de sódio, praticamente não atuam em vasos isentos de tono vasoconstrictor prévio ^{44,47}. Ao que parece, promovem mais vasodilatação onde a atividade miogênica intrínseca é o principal fator responsável pela manutenção do tono vasomotor. Talvez seja essa a razão pela qual a circulação coronária é, dentre todas, a mais sensível aos bloqueadores de cálcio. Nesse território vascular, a

nifedipina possui maior poder relaxante ^{5,48}. Da mesma forma, explicaria a pequena ação do verapamil na circulação cutânea ⁴⁵.

PRINCIPAIS EFEITOS FARMACOLÓGICOS

O cálcio é um componente inorgânico essencial ao funcionamento de todas as células do organismo. Em consequência, são múltiplos os efeitos promovidos pelos bloqueadores de cálcio. Os efeitos farmacológicos de importância terapêutica, entretanto, consistem em modificações de variáveis de atividade do aparelho cardiovascular.

Ao avaliarem-se tais efeitos, dois aspectos básicos devem ser considerados. 1) Os dados obtidos em experimentos "in vitro" não podem ser extrapolados, sem análise crítica rigorosa, para as situações "in vivo". 2) Os reflexos autonômicos decorrentes de ações específicas dos bloqueadores de cálcio podem modificar a quantidade e até a qualidade de uma determinada resposta terapêutica. Assim, tanto o verapamil, como a nifedipina e o diltiazem, possuem potente efeito inotrópico negativo no miocárdio isolado ⁵. Entretanto, as doses terapêuticas destas substâncias não deprimem de modo tão intenso a contratilidade miocárdica quando administradas a animais intactos ^{49,50}. Essa aparente discrepância de resultados depende de dois fatores: inicialmente, uma parcela considerável dos bloqueadores de cálcio liga-se a proteínas plasmáticas (tab. I) e a droga ativa seria representada apenas pela fração livre no plasma; em segundo lugar, a administração sistêmica destas substâncias desencadeia reflexos autonômicos que tendem a mascarar alguns dos efeitos primários da droga ⁵⁰⁻⁵². Assim, a queda da pressão arterial provoca uma ativação simpática que se opõe à diminuição da contratilidade miocárdica determinada primeiramente pelo bloqueio dos canais de cálcio.

Efeitos na Atividade Elétrica Cardíaca

O conjunto de efeitos dos bloqueadores dos canais de cálcio nos potenciais de ação cardíacos justifica o uso destas drogas no tratamento de alguns distúrbios do ritmo cardíaco. De modo geral, pode-se dizer que os bloqueadores de cálcio deprimem de modo mais específico os potenciais lentos do coração, ou seja, os potenciais do tipo nodal. Entretanto, a especificidade e a potência com que os bloqueadores de cálcio inibem tais potenciais não são uniformes.

O verapamil e o diltiazem, administrados por via oral ou venosa, produzem um prolongamento dose-dependente do intervalo PR ^{53,54}. Ao contrário, a nifedipina, em doses terapêuticas, não interfere com a excitabilidade do nóculo AV. Como consequência, as alterações do intervalo PR do eletrocardiograma são mínimas ou mesmo inexistentes com essa droga ⁵⁵. Isso se deve ao fato de que a nifedipina, como visto anteriormente, não interfere com as cinéticas de ativação

e inativação dos canais lentos²⁸, ao contrário do verapamil e do diltiazem³⁰. Clinicamente, esses fatos se revestem de grande importância: enquanto a nifedipina é praticamente desprovida de ação antiarritmica direta, o verapamil encontra importante indicação terapêutica no tratamento de arritmias cujo controle pode ser feito com o prolongamento da refratariedade nodal^{32,56}.

Os bloqueadores de cálcio não alteram os períodos refratários dos potenciais de ação da musculatura atrial e ventricular e do sistema de His-Purkinje. Sendo assim, essas drogas não têm uma capacidade mais restrita de corrigir distúrbios do ritmo cardíaco que são primários nestes tipos celulares³².

Apenas a nifedipina pode ser utilizada, sem maiores precauções em presença de disfunção do nódulo AV, de bloqueadores beta-adrenérgicos e digitálicos^{18,32}. Outro fato importante é que a depressão da atividade reflexa, como ocorre em presença de anestésicos gerais, betabloqueadores ou estados avançados de insuficiência cardíaca, potencializa os efeitos depressores dos bloqueadores de cálcio nas atividades elétrica e mecânica do coração⁵².

Efeitos na Atividade Mecânica do Coração

De início, deve-se considerar que todos os bloqueios do cálcio são potencialmente capazes de produzir forte depressão da contratilidade miocárdica^{5,10}. A nifedipina tem um efeito inotrópico negativo menor em relação ao verapamil e diltiazem⁵. A quantificação da depressão do inotropismo cardíaco após administração de um bloqueador de cálcio em animais intactos é difícil de ser feita, uma vez que tais drogas alteram simultaneamente a contratilidade, a pré-carga e pós carga^{50,51,57}.

Tem interesse prático o fato de que o efeito inotrópico positivo dos digitálicos, do glucagon e das catecolaminas é diminuído, mas não abolido, em presença dos bloqueadores dos canais de cálcio⁵⁸. Apesar disso, os digitálicos não devem ser empregados na reversão do estado da hipocontratilidade miocárdica decorrente de superdosagem de bloqueador de cálcio, devido aos efeitos aditivos que essas drogas possuem na “lentificação” da condução AV. Nas doses usuais de emprego dos bloqueadores de cálcio no tratamento das arritmias cardíacas, insuficiência coronária e hipertensão arterial, é pouco provável o desencadeamento de insuficiência ventricular. Exceção deve ser feita quando há associação de bloqueadores beta-adrenérgicos e bloqueadores de cálcio. Nessa situação, a redução da contratilidade é aditiva e os processos de ativação adrenérgica, estando sob bloqueio, não permitem a correção, ainda que parcial, dos quadros⁵⁹. Como vimos acima, a nifedipina pode ser usada, com cautela, em presença de bloqueadores beta-adrenérgicos.

Efeitos Hemodinâmicos

Os efeitos hemodinâmicos dos bloqueadores de Ca são complexos. Nesse tipo de estudo, o cão tem

sido usado como modelo experimental com resultados mais próximos àqueles descritos para o homem.

A nifedipina é mais eficaz na produção de diminuição da resistência periférica total e coronária^{5,10}. Num estudo recente realizado em cães acordados e cronicamente instrumentalizados, Nakaya e col.⁵¹ observaram as modificações de variáveis hemodinâmicas após a administração de doses de verapamil, nifedipina e diltiazem suficientes para produzir graus equivalentes de hipotensão arterial sistêmica. Observou-se aumento da frequência cardíaca com as três drogas (nifedipina > verapamil > diltiazem), fato também observado no homem⁵⁰ e em ratos⁵². Os dados de variação da pressão arterial e frequência cardíaca após administração de bloqueadores de cálcio devem ser interpretados com cautela, uma vez que dependem do estado de reflexos autonômicos do indivíduo e da frequência cardíaca prévia à administração da droga^{51,52,57}. Assim, os bloqueadores de cálcio administrados endovenosamente em humanos^{50,60}, ou em animais de laboratório não anestesiados⁵¹, tendem a provocar aumento não só da frequência cardíaca (no caso desta não estar previamente elevada), mas também do retorno venoso, do débito cardíaco e do índice cardíaco. Nessas condições, a depressão do estado inotrópico é maior em presença do verapamil e praticamente nula em presença de nifedipina⁵¹. Portanto, em determinados casos, os ajustes hemodinâmicos que ocorrem “in vivo” chegam a anular um efeito significativo de uma droga observado em preparações “in vitro”. No estudo de Nakaya e col.⁵¹ a presença de bloqueador beta-adrenérgico potencializou a queda do inotropismo determinada pelo verapamil e fez essa queda em presença da nifedipina.

Os bloqueadores de cálcio promovem intensa vaso dilatação coronária, sendo, sob esse aspecto, a nifedipina mais potente¹⁶ que os demais agente do grupo. Num estudo em cães acordados¹⁹, a nifedipina administrada por via sublingual (0,43 mg/kg), diminuiu a resistência periférica em 43% e a coronária em 38%. Os aumentos concomitantes do débito cardíaco e da frequência cardíaca fizeram com que a pressão arterial sistêmica sofresse apenas pequena redução. O tempo de início do efeito de dilatação das coronárias foi de 3 minutos.

Como visto anteriormente, existe diferença na sensibilidade de diferentes leitos vasculares aos bloqueadores dos canais de Ca. Eles exibem maior “especificidade” pela circulação coronária, embora exerçam efeito marcante também em outros territórios vasculares. Tais fatos animam a pesquisa de outros compostos com ação mais seletiva sobre os vasos que irrigam o coração.

EMPREGOS TERAPÊUTICOS

Os dados apresentados anteriormente mostram que os bloqueadores dos canais de cálcio, apesar de constituírem um grupo de fármacos aparentemente não relacionados quimicamente, apresentam em co-

num a propriedade de deprimir a passagem do Ca^{++} para o meio intracelular, principalmente nas células que possuem os canais de cálcio voltagem-dependentes. Sua utilidade terapêutica prende-se ao fato de produzirem vasodilatação, principalmente no território coronário, diminuição da contratilidade miocárdica e depressão dos potenciais lentos do tecido cardíaco. Entretanto, a seletividade e a potência de tais efeitos não são uniformes, fazendo com que cada bloqueador de cálcio tenha suas indicações mais precisas. Dessa forma, ao optar-se pelo uso de um determinado componente desse grupo, devem-se ter em mente as modificações produzidas pela droga, simultaneamente, na pré-carga, pós-carga, contratilidade miocárdica, frequência cardíaca, condução e refratariedade nodal e fluxo coronário.

Os múltiplos efeitos regulatórios do cálcio no organismo fazem com que os antagonistas do cálcio tenham um leque bastante diversificado de ações, tanto em preparações isoladas como no organismo intacto. Do ponto de vista terapêutico, tais drogas são empregadas atualmente com especial destaque no tratamento de algumas arritmias cardíacas, nas síndromes isquêmicas do miocárdio, na cardiomiopatia obstrutiva e na hipertensão arterial. Vale ressaltar aqui que várias das indicações terapêuticas dos bloqueadores de cálcio também são feitas para os bloqueadores beta-adrenérgicos³². As vantagens de um grupo de drogas sobre o outro, em situações diversas tem originado extensa literatura a respeito. Entretanto, a escolha de um fármaco deve ser cuidadosamente avaliada em cada caso, porque fatores circunstanciais tornam problemático o uso de determinada droga. Isso faz com que, em determinadas situações, as indicações dos betabloqueadores e dos antagonistas do cálcio não sejam as mesmas. Basta lembrar que a bronco-constricção, a insuficiência vascular periférica e o diabetes mellitus constituem restrição ao uso dos bloqueadores beta-adrenérgicos não-seletivos⁶¹, o mesmo não ocorrendo em relação aos bloqueadores dos canais de cálcio.

Arritmias Cardíacas

A nifedipina, como vimos anteriormente, não possui atividade antiarrítmica direta que seja relevante do ponto de vista clínico. O verapamil, por outro lado, constitui droga poderosa no combate às taquiarritmias supraventriculares, notadamente aquelas decorrentes de reentrada a nível nodal ou com uma via acessória de passagem do impulso cardíaco do átrio para o ventrículo^{32, 63, 64}. Na taquicardia supraventricular paroxística, o verapamil é hoje considerado droga de primeira escolha³². Estudos recentes têm demonstrado que o espectro antiarrítmico do diltiazem é similar ao verapamil, comprovando os dados de eletrofisiologia celular⁶⁵. Alguns autores demonstram uma proteção ventricular exercida pelo verapamil na fibrilação e no "flutter" atriais^{28, 66}. Isso certa-

mente decorre do grande aumento da refratariedade nodal promovido pelo verapamil.

De particular interesse prático são as arritmias cardíacas decorrentes da isquemia miocárdica aguda. Muitas drogas têm sido testadas nessa condição e tanto trabalhos clínicos como experimentais sugerem que o verapamil e o D-600 seriam de utilidade nesse caso^{18, 32, 67, 68}. Entretanto, a eficácia de uma droga nessa situação nem sempre é fácil de ser avaliada, uma vez que a eletrofisiologia das áreas isquêmicas é complexa e ainda pouco conhecida. No miocárdio lesado, por falta de suprimento de oxigênio, coexistem, vários fatores potencialmente arritmogênicos atuando simultaneamente. Um deles é a despolarização celular conseqüente ao acúmulo de K^+ no interstício do tecido⁶⁹. Essa perda do potencial e repouso provoca uma depressão dos canais rápidos de sódio, gerando sérios problemas para a propagação dos potenciais de ação do miocárdio de trabalho e no sistema de condução intraventricular²². Outro fator é decorrente do acúmulo de AMP-c nas regiões isquêmicas⁷⁰. Esse nucleotídeo aumenta a condutância da membrana ao Ca e facilita o aparecimento de potenciais lentos no miocárdio parcialmente despolarizado. Alguns autores propõem uma relação de causa e efeito entre o aumento do AMP-c e o desencadeamento de arritmias ventriculares^{71, 72}, uma vez que os potenciais lentos podem desorganizar completamente o ritmo cardíaco por diferentes mecanismos²⁵. Como o propranolol consegue diminuir os níveis de AMP-c no miocárdio isquêmico⁷³, estaria aí uma das possíveis explicações para a redução de arritmias ventriculares no pós-infarto observada com o uso de bloqueadores beta-adrenérgicos. Agindo de outro modo, os bloqueadores de Ca^{++} também elevam o limiar de fibrilação e reduzem a incidência de arritmias ventriculares no pós-infarto. Isso poderia decorrer da depressão direta dos potenciais lentos, que poderiam aparecer nas regiões parcialmente despolarizadas⁷⁴.

Paralelamente aos efeitos antiarrítmicos diretos, os bloqueadores dos canais de Ca poderiam ainda melhorar a oxigenação das áreas isquêmicas, contribuindo para a restauração da atividade elétrica normal a nível celular. De qualquer forma, os bloqueadores de cálcio constituem um grupo adicional de drogas que pode ser utilizado no combate às arritmias ventriculares do miocárdio infartado. Tal uso deve ser feito com cautela, pela possibilidade de depressão da contratilidade nessas condições.

Insuficiência Coronária

Os bloqueadores de cálcio apresentam maior eficácia no combate às crises de insuficiência coronária nas quais um componente vasoespástico é importante no desencadeamento do quadro clínico⁷⁵. Nesse caso em particular, o evento primário que desencadeia a crise é a redução da oferta de oxigênio à musculatura cardíaca. Tem-se demonstrado, entretanto, que um componente vasoespástico manifesta-se em graus va-

riáveis em praticamente todas as síndromes anginosas^{32, 76, 77}. Portanto, a eficácia de um bloqueador de cálcio em melhorar a relação oferta/demanda de oxigênio ao miocárdio irá depender de múltiplos fatores, dentre os quais poderiam ser citados o grau de vasoespasmó, a redução da pós-carga, a variação da pré-carga e da frequência cardíaca.

Clinicamente, os pacientes que mais se beneficiam com o tratamento dos bloqueadores de cálcio são os portadores de angina de Prinzmetal⁷⁵. Nessa síndrome, a insuficiência coronária manifesta-se frequentemente em repouso, não estando relacionada diretamente com o aumento do consumo de oxigênio pelo músculo cardíaco. No tratamento da angina de Prinzmetal, os bloqueadores dos canais de cálcio são atualmente, as drogas de primeira escolha⁷⁵ e o verapamil, nifedipina e diltiazem produzem resultados equivalentes^{78, 79}.

Os bloqueadores de cálcio são também benéficos na profilaxia das crises de angina de esforço, já que aumentam a tolerância do paciente ao exercício. A explicação para essa propriedade parece relacionar-se com a redução da pós-carga e da pressão telediastólica que tais drogas determinam⁷⁵.

Nas demais síndromes de insuficiência coronária (angina de repouso e instável e infarto agudo do miocárdio) a utilidade dos bloqueadores de cálcio é ainda controversa⁷⁵. Há melhora acentuada do quadro clínico sempre que o componente vasospástico desempenha papel preponderante na fisiopatogenia da síndrome. Infelizmente, a detecção e quantificação do componente vasospástico é, em geral, difícil de ser estabelecida com segurança.

O uso de bloqueadores de Ca na proteção do miocárdio parcialmente lesado das áreas peri-infarto, tem sido defendido por um grande número de autores⁸⁰. Basicamente quatro argumentos são apresentados para justificar tal procedimento: 1) aumento do Ca⁺⁺ no citoplasma constitui um fator importante na determinação do grau de lesão de organelas intracelulares; 2), os bloqueadores de Ca, reduzindo a pós-carga, diminuem o trabalho cardíaco, economizando as reservas de substratos químicos de alta energia e diminuindo o consumo de oxigênio; 3) a vasodilatação coronária pode melhorar a perfusão das áreas isquêmicas; 4) combatendo-se as arritmias cardíacas, principalmente por elevação do limiar fibrilatório das regiões parcialmente despolarizadas, há melhora da função e bomba do coração.

Tais fatores devem ser levados em consideração ao inferir-se uma possível proteção miocárdica no pós-infarto. Alguns trabalhos têm demonstrado que, em presença do verapamil, ocorre menor grau de lesão bioquímica celular^{74, 81} e redução da área de necrose após obstrução completa de um ramo coronário⁸². Entretanto, para conclusões definitivas nesse campo, muitos estudos ainda são necessários, uma vez que alguns dos achados obtidos “in vitro”, ainda requerem comprovação “in vivo”⁸³.

Hipertensão Arterial

Do ponto de vista teórico, os bloqueadores de cálcio, ao promoverem simultaneamente vasodilatação periférica e redução do inotropismo cardíaco, constituíram arma poderosa no combate tanto às crises hipertensivas como no tratamento crônico da hipertensão arterial.

O verapamil vem sendo utilizado na terapêutica das crises hipertensivas desde o início da década de 70⁸⁴. Ao ser administrado por via endovenosa promove queda rápida das pressões sistólica e diastólica. Em injeção única (5-10 mg), a meia-volta do efeito anti-hipertensivo é cerca de 30 minutos, podendo prolongar-se por várias horas, se mantida infusão endovenosa contínua da droga⁸⁰. Estudos em animais e no homem mostram que a magnitude do efeito anti-hipertensivo é mais acentuada em situações nas quais o tono vasomotor é mais intenso^{50, 52}. Além disso, a redução da pressão arterial depende da integridade dos reflexos autonômicos do indivíduos^{52, 52}.

O mecanismo de ação dos bloqueadores de cálcio na crise hipertensiva ainda não foi totalmente esclarecido, uma vez que não se conhecem as causas exatas das súbitas elevações da pressão arterial na maioria dos casos. Tem sido proposto que um mecanismo auto-regulatório de retroalimentação positiva é disparado para prover a elevação súbita e mantida da pós-carga⁸⁰. Uma substância que interrompe o afluxo de Ca⁺⁺ ao citoplasma do músculo liso vascular, irá impedir a manutenção dessa retroalimentação positiva, promovendo vasodilatação (fig. 4). Não importaria, no caso, o fator que começou a disparar o processo, uma vez que o bloqueador de cálcio reverteria o quadro por impedir a retroalimentação positiva no sistema. Tanto assim que o verapamil se tem mostrado eficaz em corrigir crises hipertensivas de diversas etiologias⁸⁵. A nifedipina também pode ser utilizada nessas condições, por via sublingual^{19- 86}.

Mais recentemente, maior atenção tem sido dedicada ao uso dos bloqueadores de cálcio no tratamento crônico da hipertensão arterial^{87, 88}. O tratamento a longo prazo da hipertensão com vasodilatadores, como a hidralazina, não traz bons resultados em decorrência da elevação excessiva do tono simpático reflexo e aumento da produção de renina, com a conseqüente retenção hidrossalina. Tais efeitos adversos não têm sido observados com o uso crônico de verapamil em pacientes hipertensos. A nifedipina tende a promover aumento mais intenso da frequência cardíaca⁸⁸. A existência ou não de ativação da produção de renina nessas condições, ainda não foi comprovada⁸⁰.

Pode-se concluir que a introdução dos bloqueadores de Ca como alternativa de tratamento da hipertensão arterial representou um avanço nesse campo por aumentar o leque e opções à disposição do doente. Quando a doença hipertensiva cursa com insuficiência vascular coronária e/ou periférica, o uso de bloqueadores de cálcio provê maiores benefícios.

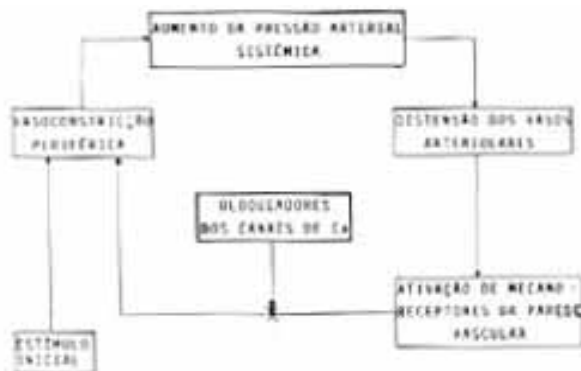


Fig. 4 - Mecanismo de atuação dos bloqueadores dos canais de cálcio no processo de retro-alimentação positiva responsável pelo desencadeamento de uma crise aguda de hipertensão arterial.

REFERÊNCIAS

- Fleckenstein, A. - History of calcium antagonists. *Circ. Res.*, 52: 1-3, 1983.
- Fleckenstein, A.; Tritthart, H.; Fleckenstein, B.; Herbst, A.; Grun, G. - A new group of competitive Ca-antagonists (Ipoveratril, D-600. Prenilamine) with highly potent inhibitor effects on excitation-contraction coupling in mammalian myocardium. *Pflugers Arch.*, 307: 225, 1969.
- Fleckenstein, A.; Tritthart, H.; Byon, I. K.- Bay-a 1040 - ein hochaktiver Ca-antagonistischer Inhibitor der elektromechanischen Koppelungsprozesse im Warmblut Myokard. *Arzneimittelforsch.*, 22: 22, 1972.
- Nakajima, H.; Hoshiyama, M.; Yamashita, K.; Kiyamoto, A. - Effect of diltiazem on electrical and mechanical activity of isolated cardiac ventricular muscle of guinea pig. *Jpn. J. Pharmacol.*, 25: 383, 1975.
- Fleckenstein, A. - Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers and vascular smooth muscle. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 17: 149, 1977.
- Janis, R. A.; Scriabini, A. - Sites of action of Ca channel inhibitors. *Biochem. Pharmacol.*, 32: 3499, 1983.
- Reuter, J. - Divalent cations as charge carriers in excitable membranes. *Prog. Biophys. Molec. Biol.*, 26: 1, 1973.
- Bolton, T. B. - Mechanism of action of transmitters and other substance in smooth muscle. *Physiol. Rev.*, 59: 606, 1979.
- Langer, G. A. - Sodium calcium exchange in the heart. *Annu. Rev. Physiol.*, 44: 435, 1982.
- Fleckenstein, A. - Fundamental actions of calcium antagonists on myocardial and cardiac pacemakers cell membranes. In: Weiss, G. B. *New Perspectives on Calcium Antagonists*. Bethesda. American Physiological Society. 1981, p. 59.
- Bayer, R.; Klausche, D.; Kaufman, R.; Mannhold, R. - Inotropic and electrophysiological actions of verapamil and D-600 in mammalian myocardium. III. Effects of optical isomers an transmembrane action potential. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 290: 81, 1975.
- Nagao, T.; Sato, M.; Iwasawa, U.; Takada, T.; Yshida, R.; Nakajima, H.; Kiyomoto, A. - Studies on a new 1,5-benzothiazepine derivative (CRD-401). Effects of optical isomers on smooth muscle and other pharmacological properties. *Jpn. J. Pharmacol.*, 22 : 467, 1978.
- Triggle, D. J.; Swamy, V. C. - Calcium antagonists. Some chemical pharmacological aspects. *Circ. Res.*, 52: I-17, 1983.
- Mannhold, R.; Rodenkerche, R.; Bayer, R.; Haas, W. - The importance of drug ionization for the action of calcium antagonists and related compounds. *Arzneim. Forsch.*, 34: 107, 1984.
- Bayer, R.; Ehara, T. - Comparative studies on calcium antagonist. *Prog. Pharmacol.*, 2: 31, 1978.
- McDonald, T. F.; Trautwein, W. - Membrane currents in cat myocardium. Separation of inward and outward components. *J. Physiol.*, 274: 193, 1978.
- Linden, J.; Brooks, G. - The influence of resting membrane potential on the effect of verapamil on atrial. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 12: 325.
- Henry, P. D. - Comparative pharmacology of calcium antagonists: nifedipine, verapamil and diltiazem. *Am. J. Cardiol.*, 46: 1047, 1980.
- Gross, R.; Kirchein, H.; von Olshausen, K. - Effects of nifedipine on coronary and systemic hemodynamics in the conscious dogs. *Arzneimittelforsch.*, 29: 1361, 1979.
- Schomerus, M.; Spiegelhalder, B.; Eichelbaum, M. - Physiological disposition of verapamil in man. *Cardiovasc. Res.*, 10: 605, 1976.
- Eichelbaum, M.; Ende, M.; Remberg, G.; Schomerus, M.; Dengler, H. J. - The metabolism of dl (C¹⁴) verapamil in man. *Drug Metab. Dispos.*, 7: 145, 1979.
- Hille, B. - Ionic channels in excitable membranes: current problems and biophysical approaches. *Biophys. J.*, 22: 283, 1978.
- Reuter, H. - Calcium channel modulation by neurotransmitter, enzymes and drugs. *Nature*, 301: 569, 1983.
- Almers, W. - Gating currents and charge movements in excitable membranes. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 82: 96, 1978.
- Cranefield, P. F. - The conduction of the cardiac impulse. Futura Publishing Co., New York, USA, 1975.
- Paes de Carvalho, A.; de Almeida, D. F. - Spread of activity through the atrioventricular node. *Circ. Res.*, 8: 801, 1960.
- Coraboeuf, E. - Ionic basis of electrical activity in cardiac tissues. *Am. J. Physiol.*, 234: H101, 1978.
- Rowland, E.; Evans, T.; Krikler, D. - Effects of nifedipine on atrioventricular conduction as compared with verapamil: intracardiac electrophysiological studies. *Br. Heart J.*, 42: 124, 1979.
- Kass, R. S.; Tsien, R. W. - Multiple effects of Ca antagonists on plateau currents in cardiac Purkinje fibers. *J. Gen. Physiol.*, 66: 169, 1975.
- Kohlhardt, M.; Krause, H.; Kubler, M.; Herdey, A. - Kinetics of inactivation and recovery of the slow inward currents in the mammalian ventricular myocardium. *Pflugers Arch.*, 355: 1, 1975.
- Nawrath, H.; Ten-Eich, R. E.; McDonald, T. F.; Trautwein, W. - On the mechanism underlying the action of D-600 on slow inward current and tension in mammalian myocardium. *Circ. Res.*, 40: 408, 1977.
- Singh, B. N. - An overview for slow channels blocking drugs: Pharmacological basis for therapeutic applications. *Cardiology*, 69 (suppl 1): 2, 1982.
- Ehara, T.; Kaufman, R. - The voltage and time-dependence effects of (-) verapamil on the slow inward current in isolated cat ventricular myocardium. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 207: 49, 1978.
- Osterreider, W.; Pelzer, D.; Yang, F.; Trautwein, W. - The electrophysiological basis of the bradycard action of AQA39 on the sinoatrial node. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 317: 233, 1981.
- Lee, K. S.; Tsein, R. W. - Mechanism of calcium channel blockade by verapamil, D-600, diltiazem and nitrendipine in single dialysed heart cells. *Nature*, 302: 790, 1983.
- Saikawa, T.; Nagamoto, Y.; Arita, M. - Electrophysiological effects of diltiazem, a new slow channel inhibitor on canine Purkinje fibers. *Jpn. Heart J.*, 18: 235, 1977.
- Bolton, T. B. - Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol. Rev.*, 59: 606, 1979.
- Hiraoka, M.; Yamagishi, S.; Sano, T. - Role of calcium ions in the contraction of vascular smooth muscle. *Am. J. Physiol.*, 214: 1084, 1968.
- Weiss, G. B. - Sites of action of calcium antagonists in vascular smooth muscle. In: Weiss, G. B. - *New Perspectives of Calcium Antagonists*. American Physiological Society, 1981, p. 83.
- Uchida, E.; Bohr, D. F. - Myogenic tone in isolated perfused vessels: occurrence among vascular beds and along vascular trees. *Circ. Res.*, 25: 549, 1969.
- Mill, J. G.; Vassallo, D. V.; Futuro-Neto, H. - Ações vasodilatadoras do verapamil e propafenon. *Arq. Bras. Cardiol.*, 31: 7, 1978.
- van Nueten, J. M.; Vanhoutte, P. M. - Improvement of tissue perfusion with inhibitors of calcium ion influx. *Biochem. Pharmacol.*, 29: 479, 1980.
- Bohr, D. F. - Vascular smooth muscle contraction. *Pharmacol. Rev.*, 16: 85, 1964.
- Karaki, H.; Nakagawa, N.; Urakawa, N. - Comparative effects of verapamil and sodium nitroprusside on contraction and Ca uptake in the smooth muscle of rabbit aorta, rat aorta and guinea pig taenia coli. *Br. J. Pharmacol.*, 81: 393, 1984.

45. Vanhoutte, P. M. - Differential effects of calcium entry blockers on vascular smooth muscle. In: Weiss, G. B. *New Perspective on Calcium Antagonists*. American Physiological Society, 1981, P. 109.
46. van Zwieten, P. A.; van Meel, J. C. A.; Timmermans, B. M. W. M. - Functional interaction between calcium antagonists and vasoconstriction produced by the stimulation of postsynaptic alpha-2 adrenoceptors. *Circ. Res.*, 52: 1-77, 1983.
47. Godfraind, T.; Dien, D. - The inhibition by flunarizine of the norepinephrine-evoked contraction and calcium influx in rat aorta and mesenteric arteries. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 217: 510, 1981.
48. Grun, G.; Fleckenstein, A. - Die elektromechanische Entkopplung der glatten Gefäßmuskulatur als Grundsprinzip der Coronardilatation durch Bay a 1040, Nifedipin. *Arzneimittelforsch.*, 21: 1585, 1972.
49. Lichtlen, P.; Engle, H. J.; Amende, I.; Rafflen, W.; Simon, R. - Mechanisms of various antianginal drugs: relationship between regional flow behavior and contractility. In: Jatene, A.; Lichtlen, P. R. - *Therapy of Ischaemic Heart Disease*. Amsterdam, 1976, p. 14. *Excerpta Medica*.
50. Vincenzi, M.; Alegri, P.; Gebaldo, S.; Maiolino, P.; Ometto, R. - Hemodynamic effects caused by i. v. administration of verapamil in healthy subjects. *Arzneim. Forsch.*, 26: 1221, 1976.
51. Nakaya, H.; Schwartz, A.; Millard, R. W. - Reflex chronotropic and inotropic effects of calcium channel blocking agents in conscious dogs: diltiazem, verapamil and nifedipine compared. *Circ. Res.*, 52: 302, 1983.
52. Vasquez, E. C.; Mill, J. G.; Cabral, A. M. - Effects of verapamil on blood pressure and heart rate in neurogenic hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 105: 215, 1984.
53. Koike, Y.; Shimamura, K.; Snudo, I.; Saito, H. - Pharmacokinetics of verapamil in man. *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 24: 37, 1979.
54. Kinoshita, M.; Motomura, M.; Kusokawa, R.; Kawakita, S. - Comparison of hemodynamic effects between beta-blocking agents and a new antianginal agent: diltiazem hydrochloride. *Jpn. Circ. J.*, 43: 587, 1979.
55. Raschack, M. - Differences in the cardiac actions of the calcium antagonists verapamil and nifedipine. *Arzneim. Forsch.*, 26: 1330, 1976.
56. Goldreyer, B. N.; Bigger Jr., J. T. - Site of reentry in paroxysmal supraventricular tachycardia in man. *Circulation*, 43: 15, 1971.
57. Mangiardi, L. M.; Hariman, R. J.; McAllister, Jr., R. G.; Bhargava, V.; Surawicz, B.; Shabetai, R. - Electrophysiologic, and hemodynamic effects of verapamil correlation with plasma drug concentrations. *Circulation*, 57:366, 1978.
58. Singh, B. N.; Vaughan-Williams, E. M. - A fourth class of antiarrhythmic action. Effect of verapamil on ouabain toxicity on atrial and ventricular intracellular potentials and on other features of cardiac function. *Cardiovasc. Res.* 6: 109, 1972.
59. Krikler, D. M.; Spurrell, R. A. J. - Verapamil in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Postgrad. Med. J.*, 50: 447, 1974.
60. Lichtlen, H.; Hegel, J.; Wolf, R.; Amende, I. - The effect of calcium antagonistic drug nifedipine on coronary and left ventricular dynamics in patients with coronary heart disease. Heildberg, Springer-Verlag. In: Fleckenstein, A. ; Roskamm, H.; 1980, p. 270.
61. Wood, A. J. J. - Pharmacologic differences between beta blockers. *Am. Heart J.*, 108: 1070, 1984.
62. Vaughan-Williams, E. M. - Some factors that influence the activity of antiarrhythmic drugs. *Br. Heart J.*, 40: 52, 1978.
63. Sing, B. N.; Ellrodt, G.; Peter, C. T. - Verapamil: a review of its pharmacological properties and therapeutic uses. *Drugs*, 15: 169, 1978.
64. Schlepper, M.; Weppner, M. G.; Merle, H. - Haemodynamic effects of supraventricular tachycardias and their alterations by electrically and verapamil induced termination. *Cardiovas. Res.*, 12: 28, 1978.
65. Rowland, E.; Makenna, W. J.; Gulker, H.; Krikler, D. M. - The comparative effects of diltiazem and verapamil on atrioventricular conduction and atrioventricular reentry tachycardia. *Circ. Res.*, 52 (II): I-163, 1983.
66. Klein, H. D.; Pauzner, H.; Segni, E. D.; David, D.; Kaplinsky, E. - The beneficial effects of verapamil in chronic atrial fibrillation. *Archs. int. Med.*, 39: 747, 1979.
67. Elharrar, V.; Gaum, W. E.; Zipes, D. P. - Effects of drugs on conduction delay on incidence of ventricular arrhythmias induced by acute coronary occlusion in dogs. *Am. J. Cardiol.*, 39: 544, 1977.
68. El Sherif, N.; Lazzara, R. - Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. Effects of verapamil and D-600 and the role of the slow channel. *Circulation*, 60: 605, 1979.
69. Wiegand, V.; Guggi, M.; Messman, W.; Kessler, M.; Greitschus, F. - Extracellular potassium activity changes in the canine myocardium after acute coronary occlusion and the influence of beta blocker. *Cardiovasc. Res.*, 13: 297, 1979.
70. Krause, E. G.; Wolleberger, A. - Cyclic nucleotides in heart in acute myocardial ischemia and hypoxia. *Adv. Cyclic Nucleotide Res.*, 12: 49, 1980.
71. Podzuweit, I.; Dalby, A. J.; Cherry, G. W.; Ople, L. H. - Cycle AMP levels in ischaemic and non-ischaemic myocardium following coronary artery ligation: relation to ventricular fibrillation. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 10: 81, 1978.
72. Lubbe, W. F.; Podzweit, T.; Daries, P. S.; Opie, L. H. - The role of cyclicadenosine monophosphate in adrenergic effects on vulnerability to fibrillation in the isolated perfused rat heart. *J. Clin. Invest.*, 61: 1260, 1978.
73. Lubbe, W. F.; Muller, C. A.; Worthington, M. G.; McFadyen, L.; Opie, L. H. - Influence of propranolol isomers and atenolol on myocardial cyclic AMP, high energy phosphates and vulnerability to fibrillation after coronary artery ligation in the isolated heart rat. *Cardiovasc. Res.*, 15: 690, 1981.
74. Opie, L. H.; Thandroyen, F. T. - Calcium antagonists, ventricular fibrillation and enzyme release in ischaemic rat heart. *Fed. Proc.* 42: 2456, 1983.
75. Zelis, R.; Flaim, S. F. - Calcium blocking drugs for angina pectoris. *Annu. Rev. Med.*, 33: 465, 1982.
76. Figueras, J.; Singh, B. N.; Ganz, W.; Charuz, Y.; Swan, H. J. C. - Mechanism of rest and nocturnal angina: observations during continuous hemodynamics and electrocardiographic monitoring. *Circulation*, 59: 955, 1979.
77. Braunwald, E. - Coronary artery spasm. Mechanisms and clinical relevance. *JAMA*, 246: 1957, 1981.
78. Antman, E.; Muller, J.; Goldberg, S.; MacAlpin, R.; Rubenfire, M.; Tabatznik, B.; Liang, C.; Heupler, F.; Achuff, S.; Reichel, N.; Geltman, E.; Kerin, N.; Neff, R. K.; Braunwald, E. - Nifedipine therapy for coronary-artery spasm. *N. Engl. J. Med.*, 302: 1269, 1980.
79. Kimura, E.; Kishida, H. - Treatment of variant angina with drugs: a survey of 11 cardiology institutes in Japan. *Circulation*. 63: 844, 1981.
80. Fleckenstein, A. - *Calcium Antagonism in Heart and Smooth Muscle*. New York. J. Wiley & Sons, 1983.
81. Nayler, W.; Gran, A.; Slade, A. - A protective effect of verapamil on hypoxic heart muscle. *Cardiovasc. Res.*, 10: 650, 1976.
82. Reimer, K. A.; Lowe, J. E.; Jennings, R. B. - Effect of the calcium antagonist verapamil on necrosis following temporary coronary artery occlusion in dogs. *Circulation*, 55-581, 1977.
83. Ham, C. W.; Opie, L. H. - Protection of infarcting myocardium by slow channels inhibitors: comparative effects of verapamil, nifedipine and diltiazem in the coronary ligated isolates working heart. *Circ. Res.*, 52: I-29, 1983.
84. Bender, F. - Die Behandlung der tachykarden Arrhythmien und der Arterialen Hypertonie mit verapamil. *Drug. Res.*, 20: 1310, 1970.
85. Bender, F. - Acute hypertensive crisis. *Clin. Inves. Med.*, 3: 169, 1980.
86. Magometschnigg, D.; Pichler, M. - Effective and safe treatment of hypertensive crisis with nifedipine. *Am. J. Cardiol.*, 47: 469, 1981.
87. Pederson, O. L.; Mikkelsen, E. - Acute and chronic effects of nifedipine in arterial hypertension. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 14: 375, 1978.
88. Klein, W.; Brandt, D.; Vrecko, K.; Harringer, M. - Role of calcium antagonist in the treatment of essential hypertension. *Circ. Res.*, 52: I-174, 1983.
89. Lewis, G. R. J.; Morley, K. D.; Lewis, B. M.; Bones, P. J. - Treatment of hypertension with verapamil. *N. Zeal. Med. J.*, 87: 351, 1978.