

TOLERÂNCIA AOS NITRATOS ORGÂNICOS. CARACTERÍSTICAS, FATORES DETERMINANTES E MEDIDAS PREVENTIVAS

LUIZ V. DÉCOURT
São Paulo, SP

O primeiro trabalho sobre redução da atividade terapêutica dos nitratos surgiu¹ há mais de 100 anos, em 1880, na revista *Polyclinic*, de Filadélfia. Nele já eram evidenciados aspectos significativos: queda no efeito anti-hipertensivo da nitroglicerina e diminuição na intensidade de cefaléia no enfermo medicado. A situação foi, mesmo, reconhecida como de tolerância “importante”.

Até há cerca de dez anos, essa possibilidade foi praticamente menosprezada em clínica, exteriorizando, em particular, situação presente em trabalhos experimentais. Apesar de eventuais advertências de farmacologistas, terapeutas experientes apenas mencionavam a ocorrência sem norma de conduta definitiva. Na última década, porém, inúmeras pesquisas, clínicas e experimentais, confirmaram o fenômeno. Ele pode ocorrer com quaisquer dos tipos de nitratos, mas, compõem particularmente quando de manutenção, por longos períodos, de taxas plasmáticas significativas desses compostos. Assim, com infusões venosas de nitroglicerina e com utilização de nitratos por via transdérmica. Nesta análise serão avaliadas as situações ligadas, em particular, ao uso da nitroglicerina (NG), do dinitrato de isosorbitol (DNIS) e do 5-mononitrato de isosorbitol (MNIS).

O conceito de tolerância estendeu-se progressivamente, em clínica e em experimentação, exteriorizando fenômeno de conhecimento já antigo em farmacologia. Em síntese, ela expressa o advento da redução ou da supressão de efeitos farmacodinâmicos de uma substância quando da administração repetida ou, como alternativa, a necessidade de uso de doses mais elevadas dela para obtenção de ações comparáveis. No setor de terapêutica pelos nitratos apenas a primeira eventualidade se manifesta como significativa.

O fenômeno de tolerância aproxima-se, do

que se caracteriza como dependência, situação ligada à suspensão de qualquer droga e que se manifesta por eclosão de vários sintomas.

No setor que nos interessa é o estado observado em operários de fábricas de munições e expostos, por longos períodos, a níveis elevados de NG, e que passavam a apresentar sintomas comparáveis aos de coronariopatas quando do afastamento súbito do ambiente de trabalho. Estes muitas vezes eram acompanhados por alívio das manifestações desagradáveis decorrentes do uso de nitratos²⁻⁴. A ocorrência exterioriza-se, às vezes, de forma curiosa. Assim, após contactos demorados, em homens ligados à preparação do dinitrato de isosorbitol a cefaléia conseqüente pode se ausentar nos fins de semana quando do descanso habitual e reaparecer no período seguinte de trabalho. É o que foi caracterizado⁵ como a “cabeça das segundas-feiras” e representa doença ocupacional.

Como se compreende, a possibilidade da tolerância apresenta grande interesse pelas evidentes repercussões clínicas quando do tratamento atual da cardiopatia isquêmica, da hipertensão arterial e, mesmo, da insuficiência cardíaca congestiva.

Na análise dessa ocorrência, devemos reconhecer, no momento, dois aspectos que exigem atenção, por sua relevância e por suas relações mútuas, evidentes e expressivas: de um lado, o esclarecimento de alterações fisiopatológicas diversas que se manifestam com a continuidade do uso das drogas e, de outro, a observação cuidadosa e imparcial de enfermos, para avaliação das suas “possibilidades” de tolerância a elas. Apenas desta forma poderemos reconhecer a indiscutível variabilidade individual e, assim, estabelecer norma(s) de conduta adequada(s). A ocorrência não se manifesta com caráter universal para os diferentes tipos de nitratos, embora, em determinadas circunstâncias, sua presença seja habitual e sua ausência seja exceção.

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – FMUSP.
Correspondência: Luiz V. Décourt – InCor
Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44 – 05403 – São Paulo, SP.

Características do fenômeno de tolerância

Dentro do complexo de manifestações ela deve ser compreendida através de múltiplos caracteres.

Assim, a) pode ocorrer em períodos variáveis, desde horas, dias ou até semanas; b) teoricamente pode surgir após uso de quaisquer dos produtos farmacêuticos, mesmo com perfis farmacocinéticos algo diversos; c) na prática, ocorre, em particular, quando do uso de medicamentos mantenedores de níveis plasmáticos expressivos e persistentes de nitratos: drogas administradas por via transdérmica, por via oral e com absorção lenta, por via intravenosa; d) depende mais do regime da terapêutica (intervalo de uso, período de manutenção contínua) que da magnitude das doses; e) eventualmente apresenta-se com incidência diversa em estudos diferentes, por razões nem sempre reconhecidas; f) parece provável a existência de sensibilidade individual, peculiar, limitando a utilização de atitudes rígidas e imperativas no estabelecimento da terapêutica; em determinados casos esta situação pode estar ligada a certos estados concomitantes (cardíacos ou não-cardíacos); g) pode ser reconhecida através de mudanças em manifestações, sejam clínicas, “específicas” (dor, palpitações, taquicardia), sejam eletrocardiográficas (alterações do segmento S-T), sejam hemodinâmicas (efeitos vasculares e/ou miocárdicos); h) em situações não comuns pode manifestar-se com certa dissociação entre a magnitude e/ou a incidência dos aspectos clínicos, eletrocardiográficos e hemodinâmicos; i) em muitos casos associa-se à redução precoce de sintomas extracirculatórios que são habituais com o uso dos medicamentos e que podiam estar presentes em fase anterior: cefaléia, rubor, tonturas, sensação de lipotímia; j) não raramente exterioriza-se, pelo menos durante períodos limitados de observação, com amplitude diversa nos diferentes setores do aparelho cardiovascular: miocárdio, artérias coronárias, artérias viscerais ou periféricas, vasos venosos, em particular em observações experimentais, o que expressa desigual sensibilidade; k) pode surgir quando do uso do mesmo tipo de nitrato (auto-tolerância) e também quando da administração de produtos diferentes (tolerância cruzada); l) em várias situações é acompanhada por mecanismos reflexos que podem mascarar certas manifestações.

A análise dessas ocorrências revela dupla situação. Algumas das características nada apresentam de estranho e enquadram-se perfeitamen-

te em uma expectativa lógica; outras, entretanto, focalizam ocorrências curiosas e ainda não adequadamente solucionadas. A meu ver, a principal destas refere-se (item j) ao comportamento diverso de setores do aparelho cardiovascular perante o uso repetido de nitratos. Esta possibilidade, como é evidente, pode apresentar implicações clínicas significativas e, mesmo, explicar algumas das peculiaridades mencionadas.

É de conhecimento geral que esses produtos caracterizam-se por poderosos efeitos arteriais (cardíacos, pulmonares, esplâncnicos, periféricos), arteriolares, venosos (viscerais e nos membros), miocárdicos, celulares (plaquetas), metabólicos e, portanto, hemodinâmicos. Parece provável⁶ que a dilatação venosa, obtida com doses reduzidas dos nitratos pouco se acentua com a elevação destas, enquanto a dilatação arterial, já presente com doses baixas ou moderadas, acompanha-se de efeito paralelo, comparável, sobre as arteriolas quando do aumento delas.

Essas complexas propriedades já foram bem estabelecidas^{7,9} e sua análise não cabe neste trabalho. E elas explicam os efeitos terapêuticos sobre a cardiopatia isquêmica e sobre a insuficiência cardíaca, que são os estados que nos interessam neste estudo.

Diferentes observações vêm, entretanto, revelando diferenças de respostas, aos nitratos, dos leitos arteriais e venosos, em magnitude e em tempo, em homens e animais, não ocorrendo, então, uniformidade de comportamento “específico” de partes do aparelho circulatório. Sem caráter de revisão do problema acentuemos apenas que, em determinadas situações, a queda de resposta venosa (maior tolerância) predominou sobre a arterial e a arteriolar¹⁰⁻¹² enquanto em outras¹³⁻¹⁶ foram observados efeitos opostos, ocorrendo, mesmo, rápida perda de ação sobre a pressão arterial, como reflexo de maior tolerância arteriolar¹⁵. Deve ser ressaltado que um desvio do caráter da tolerância a partir do sistema venoso para o setor arterial pode ser, mesmo habitualmente, mascarado por presença de reflexos compensadores que estudaremos adiante.

Já a eventualidade da maior tolerância arteriolar em relação à venosa manifestou-se também em portadores de insuficiência cardíaca¹⁴. Nestes enfermos a redução persistente da pressão pulmonar (com cateter “impactado”) quando de uso demorado de nitratos, refletiu ausência de tolerância à venodilatação, ao passo que a perda ulterior de sua ação sobre a pressão arterial e sobre a resistência vascular periférica evidenciou maior

tolerância arteriolar¹⁴. O mesmo fato ocorreu em outra observação¹³.

Em um dos mais recentes estudos¹⁷, com acompanhamento de nove portadores de insuficiência cardíaca significativa, a infusão venosa contínua de NG por 24 horas exteriorizou aspectos diversos na magnitude da tolerância presente nos setores arterial, venoso e da circulação pulmonar. O mais acentuado e o mais rápido efeito do fenômeno exerceu-se sobre a pressão em átrio direito, que retornou aos valores anteriores, ao fim do período de observação, em seis de oito pacientes. A resistência vascular pulmonar comportou-se da mesma forma. No período de exame, entretanto, a metade dos doentes ainda manteve os benefícios da droga sobre a resistência vascular sistêmica, a hemodinâmica do ventrículo esquerdo e o índice cardíaco.

Uma última advertência¹² ainda nos informa sobre possível influência do local de infusão, quando da administração venosa de nitroglicerina, sobre níveis sanguíneos da droga e, portanto, sobre as respostas de setores diversos do aparelho circulatório.

Todas essas ocorrências, exteriorizando sensibilidade desigual de compartimentos vasculares perante os efeitos farmacodinâmicos dos nitratos, contribuem para explicar duas situações de real importância: de um lado, a dificuldade de reconhecimento de quais os mecanismos mais expressivos presentes no fenômeno de tolerância clínica e, de outro, a estranha obtenção de resultados diversos e, mesmo algo antagônicos, em determinadas investigações.

A análise da situação, como um todo, exterioriza momento algo confuso pois, ao lado de trabalhos confirmados da validade do fenômeno de tolerância em clínica, outros não documentam sua presença, seja com utilização da NG por via oral¹⁸⁻²⁰, seja por aplicação de unguento²¹, após um ou mais meses de tratamento em anginosos. A mesma persistência de bons efeitos foi observada em portadores de insuficiência cardíaca com o uso da DNIS por via sublingual^{22,23} e por aplicação transdérmica²⁴.

Apenas para exemplificar a situação podemos mencionar o estudo de 28 pacientes com coronariopatia²⁵, avaliados quanto à capacidade ao exercício sob uso de DNIS, que, ao fim de um mês de tratamento, ainda conservavam os bons efeitos da droga e não exibiam manifestações de tolerância cruzada à nitroglicerina. Da mesma forma, em enfermos com insuficiência cardíaca submetidos a terapêutica contínua com DNIS (160 mg/dia), as

modificações favoráveis no setor hemodinâmico mantinham-se ao fim de três meses, embora os aspectos fossem algo diversos nos setores arterial e venoso¹³. Um estudo recente²⁶ de 30 doentes com angina estável, submetidos ao uso da NG transdérmica, demonstrou permanência da eficácia da terapêutica ao fim de três meses. Ocorreu apenas certa alteração em determinados efeitos (duração da capacidade ao exercício discretamente menor, tempo de regressão de sintomas de angina e da depressão do segmento S-T algo maior no início do tratamento que no fim) mas não abolição deles. Em verdade, esta observação deve ser aceita com cautela porque 20 (66,6%) dos pacientes receberam outra terapêutica durante o teste.

Outras verificações devem ser mencionadas. Alguns investigadores, curiosamente, têm observado certa "dissociação" nas manifestações dos efeitos da tolerância aos nitratos. Assim²⁷, a terapêutica pelo DNIS em doses superiores a 100 mg/dia não foi sucedida por tolerância em seus efeitos antianginosos, seja após horas, seja após períodos que se prolongaram por três e meio a dez (média de 5,6) meses, mas sim, pelo menos de forma parcial, em sua atividade hemodinâmica, ocorrendo menor redução da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca após 300 minutos de tratamento. Este estudo sofreu críticas²⁸ desde que ocorreram períodos de suspensão da droga durante a observação, mas os resultados ainda são expressivos.

Por outra, torna-se algo arbitrária a avaliação da importância de parâmetros mais ou menos modificados, ou não modificados, no decorrer da terapêutica. Como se compreende, a hierarquia relativa dos fatores causadores de angina é complexa, nas relações íntimas entre seus componentes sistêmicos, periféricos ou diretamente coronarianos, de forma que modificações algo localizadas, com influência recíproca, não são adequadamente caracterizadas. Este fato torna difícil o reconhecimento de eventual tolerância segmentar ou territorial, como a mais expressiva em clínica. A mesma dúvida pode ocorrer em portadores de insuficiência cardíaca quanto a seus componentes hemodinâmicos responsáveis por redução da pré-carga e/ou da pós-carga.

Uma última característica dos fenômenos de tolerância refere-se à possibilidade da ocorrência concomitante de mecanismos renexos neurohormonais que podem alterar suas manifestações. Sabemos⁶ que a resposta final aos nitratos é modulada, entre outros fatores, por certo grau de

descarga simpática reflexa. Tem sido comprovada, diante da ação da NG sobre as arteríolas, a ocorrência de reflexos simpáticos contra-reguladores²⁹⁻³¹ capacitados, eventualmente, a mascarar efeitos diretos das drogas durante curto tempo^{12,16,29}.

Em cães a ação da NG intravenosa, acarretando redução da pressão arterial média, apenas exteriorizou-se após bloqueio autonômico¹² e o mesmo fato ocorreu com a comprovação da diminuição da resistência vascular periférica. Outro estudo³², nos animais, sob uso de NG, evidenciou em condições de bloqueio autonômico (supressão de reflexos simpáticos por anestesia), de bloqueio ganglionar (uso de hexametônio e metilatropina e de uso de beta-bloqueador (nadolol), grande queda da resistência vascular periférica total e da pressão arterial. Com reflexos intactos, entretanto, não se obteve ação da NG sobre aquele parâmetro mesmo com doses altas, mas a atividade sobre a pressão arterial se manteve. Ainda com uso da NG, por via sublingual, em nove indivíduos normais e em oito portadores de insuficiência cardíaca, não se pôde comprovar³⁰ alteração da resistência vascular no antebraço porque o efeito vasodilatador foi afastado por fenômeno de vasoconstricção reflexa.

Ainda documentando a importância desses estados reacionais encontram-se observações^{16,31} sobre a diferente sensibilidade de pacientes à NG cutânea e intravenosa de acordo com o estado da resistência vascular sistêmica básica, ou seja, da situação subjacente, anterior ao tratamento. A maior incidência de tolerância ocorreu nos enfermos que já apresentavam valores mais reduzidos dessa resistência³¹. E ainda manifestações de rebote, após suspensão do uso de NG intradérmica, foram mais acentuados em indivíduos com resistência vascular periférica ainda pouco aumentada. Essas observações sugerem que a atividade simpática, já elevada em período anterior em certos enfermos (com maior resistência vascular), não mais teria capacidade para se acentuar.

Diante dessas possibilidades dois fatos são importantes. Em primeiro lugar³² a necessária cautela na interpretação da atividade da NG, particularmente no setor arteriolar, desde que ela pode ser amortecida por mecanismos reguladores poderosos.

Em segundo, o reconhecimento de que essa aparente falta de efeitos dos nitratos, quando da presença de mecanismos neurogênicos, pode levar a uma situação falsa, que foi considerada como de "pseudotolerância", na qual a realidade de efeitos

mostra-se mascarada por reflexos contra-reguladores^{12,33,34}. Determinadas observações¹⁴ que, curiosamente, evidenciaram ulterior elevação da capacidade ao exercício em portadores de insuficiência cardíaca quando de manutenção de tratamento, comportam-se como provas indiretas da ocorrência.

Em verdade, entretanto, o termo "pseudotolerância" apresenta limites em sua expressividade, desde que o importante, em clínica, é o efeito manifesto da droga.

Fatores responsáveis pelo desenvolvimento da tolerância

Ainda não se conhece, com certeza, em sua intimidade e em sua complexidade, o conjunto de fatores que condicionam o aparecimento da tolerância. E, portanto, persistem dúvidas quanto às medidas que visam sua prevenção ou seu afastamento.

Podemos admitir que ela deve ocorrer por modificações expressivas dos órgãos de resposta e não por metabolismo tetraxino acelerado dos nitratos, desde que as concentrações plasmáticas destes mantêm-se elevadas mesmo durante o uso continuado. E, nesse setor, sabemos que, in vivo, efeitos sobre artérias, arteríolas, veias e parâmetros hemodinâmicos não são avaliados com a mesma precisão, em particular os referentes às arteríolas.

Sob o ponto de vista fisiopatológico – e teoricamente lógico – os mecanismos que levam à tolerância podem estar na dependência de duas ocorrências³⁵: a) reações gerais sistêmicas e b) processos localizados, diretamente vasculares. É altamente provável que vários deles se associem em todas as eventualidades.

A) **Em nível sistêmico** dois mecanismos têm sido considerados³⁵: alterações farmacocinéticas ligadas às drogas e processos de compensação neurohormonal.

As primeiras, relacionadas a alterações na absorção, na concentração e na eliminação dos nitratos, poderiam acarretar redução em sua disponibilidade. Estas ocorrências não devem ser aceitas desde que, como já acentuado, as concentrações plasmáticas se mantêm. Apenas raras observações sugerem a possibilidade, assim a verificação¹¹ de que, após indução de tolerância, in vivo, o tecido venoso de animais de experiência apresentava menor capacidade de captação de NG.

Por outra, processos de compensação neurohormonal manifestam-se³⁶ durante a terapêutica,

com atividade no setor neuroendócrino e com tendência a expansão do plasma, em particular em enfermos com insuficiência cardíaca congestiva. Nestes casos pode ser nítida a elevação da atividade plasmática da renina contemporânea da infusão venosa de NG.

A real expressividade desses processos ainda pode ser discutida.

B) **Em plano vascular** os mecanismos foram os mais estudados e manifestam-se como responsáveis. As alterações fundamentais devem ocorrer nos próprios órgãos-chaves, levando a falhas nos processos de relaxamento arterial e/ou venoso.

Neste setor três mecanismos têm sido analisados³⁵: a) depleção do grupo sulfidril, b) redução da atividade metabólica dos nitratos e c) modificação na atividade da guanilato-ciclase.

a) Para a compreensão do primeiro deles torna-se necessária rápida exposição sobre as vias básicas de atuação dos nitratos orgânicos em nível vascular³⁷. Dois aspectos farmacodinâmicos são de interesse. Em primeiro lugar, a aceitação³⁸ de que essas drogas atuam por formação de dois poderosos compostos bioquímicos, o óxido nítrico e o S-nitrosotiol, podendo este transformar-se no anterior o que constitui fato importante. Essa atuação ocorre após penetração do nitrato nas células musculares lisas dos vasos, onde se processa a ativação metabólica. Em seguida³⁹, aqueles compostos (em particular o segundo) interagem com enzima intracelular – a guanilato-ciclase – levando à produção do segundo mensageiro, o 3'5' monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), e, então, à vasodilatação por relaxamento do músculo liso. Neste processo ocorre dupla ação, ligada⁴⁰ à ativação de proteinoquinases que alteram a fosforilação da cadeia leve da miosina e reduzem o cálcio intracelular. Desta forma, dois conjuntos atuam como básicos: o aparelho contrátil com suas proteínas reguladoras e o cálcio celular. Estudo recente⁴¹, com diferentes frações celulares de artéria coronária bovina, sugere que a mais alta atividade da guanilato-enzima ocorre na membrana plasmática da célula muscular lisa. Certas dúvidas sobre o papel relativo de ambos os produtos azotados (óxido nítrico e S-nitrosotiol) na produção de GMPc não interessam no momento e não comprometem o raciocínio.

O outro aspecto farmacodinâmico refere-se a reconhecimento, em animais e **in vitro**, de receptores específicos de nitratos orgânicos na musculatura lisa vascular, relacionados a grupos “sulfidril” reduzidos (SH)⁴². Estes serão oxidados pe-

los nitratos e, então, participantes do relaxamento da parede vascular. A presença de grupos SH comporta-se, pois, como fundamental para a ação dos nitratos sobre a musculatura lisa dos vasos.

A análise dessas duas ocorrências farmacodinâmicas básicas focaliza o núcleo da discussão atual sobre o papel do mecanismo vascular na ocorrência da tolerância.

Outros processos têm sido invocados e, mesmo, estímulo à produção de prostaciclina pelas células endoteliais vasculares quando do uso de NG, mas, até o momento, apresentam importância discutível na gênese da tolerância.

Na fase atual de conhecimentos não parece haver dúvida sobre⁴³⁻⁴⁵ o estado de carência celular de grupos SH disponíveis, com eventual queda da formação de GMPc e, portanto, menor vasodilatação. Essa ocorrência caracteriza a chamada hipótese da “depleção do grupo sulfidril” intracelular⁴³, que se apóia em dados clínicos e experimentais. Até o momento, conhecemos vários dados que apoiam ou que negam essa possibilidade³⁵, mas não há dúvida que o seu maior suporte, em clínica, repousa sobre a verificação de que a adição de um fornecedor de radicais SH – a N-acetilcisteína (NAC) – pode acarretar reversão parcial da tolerância^{45,46}, mesmo em eventualidades de insuficiência cardíaca congestiva³⁷. A cisteína potencia os efeitos hemodinâmicos da NG⁴⁷ e, muito curiosamente, pode acentuar também a sua ação vasodilatadora coronária mesmo em pacientes sem manifestações de tolerância⁴⁶. Esta atividade permite, mesmo, que se cogite de efeito da NAC, independente de uma própria ação revertedora da tolerância.

Os dados que se opõem à hipótese da depleção de radicais SH decorrem de verificações esparsas³⁵, mas aparentemente seguras, da presença de situações em que a NAC não consegue a reversão da tolerância. Um mecanismo alternativo, conciliador e inteligente, foi proposto^{41,48}, no sentido de que a NAC pode acarretar a formação de S-nitrosotiol no interior da circulação sistêmica. Como este mecanismo não requer atividade metabólica para levar ao óxido nítrico no interior das células musculares lisas, pode sobrepor-se à via da tolerância e estimular diretamente a produção de GMPc. Esta possibilidade sugere³⁵, pois, o fato importante, de que não é necessário invocar a hipótese da depleção intracelular de radicais SH para se explicar a real ação benéfica da NAC como fornecedora de tiol, na reversão da tolerância. Os efeitos benéficos dos nitrosotióis sobre a ação dos nitratos poderiam, pois, ser mediados

através de via extracelular.

Esta reação, contudo, não parece presente em eventualidades de uso de DNIS, desde que a NAC pode não se comportar como revertedora da tolerância induzida por eles, em portadores de angina estável⁴⁹.

b) Outra possibilidade patogênica a nível vascular está relacionada à redução da atividade metabólica dos nitratos. Assim, não seria improvável perturbação do metabolismo da NG na própria intimidade de tecidos. Ela é metabolizada no fígado, mas também em artérias e veias, de modo que seria razoável a interrogação sobre desvios ou, pelo menos, maior lentidão de seu metabolismo, dentro da própria parede vascular⁴⁶. Por outra, determinados dados sugerem⁵⁰ redução do metabolismo da NG em tecidos vasculares por alterações na disponibilidade de grupos SH durante períodos de tolerância à droga. Ocorreria, então, comprometimento de sua ação nos vasos, dada a queda do metabolito ativo na via bioquímica de produção de óxido nítrico.

c) Uma última possibilidade do fator vascular ligado à tolerância refere-se a alterações na atividade da guanilato-ciclase, elo básico, como já mencionado, na ação dos nitratos, através da produção de GMPc.

Este fenômeno manifesta-se como significativo desde que a guanilato-ciclase solúvel, isolada de tecidos tornados tolerantes à NG, evidenciou atividade reduzida perante agentes estimuladores³⁵, em sua capacidade de formar o GMPc. A redução funcional deste sistema pode comprometer o ciclo do GMPc nos vasos sanguíneos e acarretar uma concomitante supra-sensibilidade destes a estímulos contráteis⁵¹.

Trabalhos ulteriores trouxeram dúvidas sobre a real presença desse fenômeno em condições diversas de experiência, mas uma análise lúcida permitiu um esclarecimento. Assim, parece lógica³⁵ a admissão de uma dissociação entre a atividade da guanilato-ciclase solúvel (obtida através de homogeneizados de tecidos) e a reatividade vascular (a partir de tecidos intactos) relacionada aos nitratos.

Em síntese, apesar da existência de alteração na atividade da guanilato-ciclase *in vitro*, o fenômeno não seria realmente expressivo na tolerância *in vivo*, no sentido de mecanismo vascular básico³⁵.

Princípios para norma de conduta em clínica

Os aspectos da tolerância até agora discu-

tidos explicam as dúvidas que ela acarreta, em clínica. De fato, as suas características eventuais, com manifestações diferentes nos próprios leitos vasculares e as complexas associações dos mecanismos responsáveis por seu aparecimento, tornam compreensíveis as dificuldades de uma atitude lógica e eficiente na rotina da prevenção.

De início é necessário acentuar a indiscutível variabilidade pessoal perante as possibilidades de ocorrência da tolerância, não se podendo estabelecer um padrão geral de comportamento. Muito acertadamente esse aspecto tem sido ressaltado^{52,53} comprovando-se, não apenas heterogeneidade nas respostas à terapêutica entre indivíduos, como também na própria duração destas em um mesmo paciente. Em minha experiência a peculiaridade individual é significativa e não encontra explicação em quaisquer das variáveis eventualmente expressivas, tais como diversidade evolutiva dos processos mórbidos básicos, mudança do tipo da droga, presença de fatores associados, modificações do ambiente de vida. E todo o cardiologista experiente comprova o mesmo fato. Como já mencionado¹⁶, a própria obtenção de resultados satisfatórios pode oscilar de forma inexplicável. Em portadores de insuficiência cardíaca, a NG transdérmica acarretou¹⁶, ora efeitos benéficos dramáticos com pequenas doses (10 mg/24 h), ora respostas quase nulas com doses elevadas de até 60 mg em 24 h.

A conclusão prática de uma experiência acumulada é a de que não se torna admissível uma atitude padronizada, rígida, logo no início de um esquema terapêutico com qualquer nitrato, ou seja, o estabelecimento de conduta que prevê ocorrência de tolerância como fenômeno universal e, portanto, obrigatoriamente evitável. A observação cuidadosa de cada enfermo, em sua espontânea capacidade de resposta e em sua sensibilidade perante ocorrências paralelas agravadoras, deve constituir a base da atitude médica no decorrer dos dias.

E só ela aconselhará, e justificará, seja a manutenção do que já estabelecido, seja a modificação do plano de tratamento. Trata-se de uma afirmação acaciana, mas que ainda se impõe como advertência.

É provável que apenas uma situação ocorra como eventual exceção e essa prudente norma de conduta. E ela está relacionada ao uso de nitratos por via transdérmica. Inúmeros dados vêm se acumulando sobre a alta incidência de tolerância em enfermos sob modalidade contínua dessa terapêutica. Sem necessidade de revisão da ampla li-

teratura atual, basta que se mencione teste recente⁵⁴, aparentemente ainda não publicado, da Food and Drug Administration norte-americana. A avaliação, em vários centros médicos, de mais de 500 indivíduos, sob uso de NG transdérmica (em doses de 15, 30, 45, 60, 75, 90 e 105 mg/24 h) ou de placebo, evidenciou rápida perda dos efeitos antianginosos da droga logo nas primeiras horas após seu uso. A queda ocorreu em todos os grupos sob tratamento e, após oito semanas de administração contínua do nitrato, melhora alguma pôde ser demonstrada por qualquer método de exame e para qualquer parametro avaliado. A confirmação da constância desse comportamento trará, como é evidente, uma norma especial de conduta quando da terapêutica por via transdérmica, sendo lógica, aconselhável – e mesmo imperativa – a adoção preliminar de medidas preventivas da tolerância. Deve ser acentuado, de início, que eventuais fatores locais⁵⁵, talvez limitadores do ritmo de libertação da NG por essa via, não devem possuir qualquer significação na ocorrência do fenômeno, sejam eles ligados a características do próprio sistema ou relacionados a condições da pele do enfermo (permeabilidade da camada córnea, conteúdo de água, estado das camadas cutâneas).

No amplo campo da terapêutica geral pelos nitratos, entretanto, mesmo com obediência a princípios protetores, certas normas devem ser instituídas apenas quando da real ocorrência de manifestações sugestivas de tolerância. Neste sentido, cabe uma advertência inicial, mesmo que óbvia, sobre a necessidade de se reconhecer eventual piora clínica do enfermo, por motivos cardíacos ou por ocorrências extracirculatórias, mas sem razões aparentes e, então, podendo simular tolerância.

Esta deverá ser lembrada, em particular, como já acentuamos, quando do tratamento contínuo com nitratos mantenedores de constante concentração plasmática. Assim, além dos utilizados por via transdérmica, os administrados por via oral, mas sob a forma de cápsulas para liberação prolongada do produto, e os usados sob infusão venosa. Os utilizados sob a rotineira forma de comprimidos, mais raramente acarretam o fenômeno, assim se repetidos com alta frequência durante todo o nictêmero.

Diante dessas possibilidades vem se configurando^{54,56} um conjunto de medidas que integram a estratégia atual de prevenção ou de combate ao advento da tolerância. Estas se baseiam em alguns fatos bem estabelecidos, mas também em

mecanismos patogênicos com limites ainda imprecisos, de modo que, em sua totalidade, ainda podem ser admitidas como constituindo disciplina provisória, mesmo que atuante.

A) A medida mais aconselhada, a mais prática e, até o momento, a mais eficaz é a da terapêutica intermitente, que se exerce com descontinuidade, ou seja, com períodos livres de emprego das drogas no decorrer do nictêmero. Ela se apoia, nos fatos já estabelecidos da situação indesejável de manutenção de níveis plasmáticos expressivos e constantes de nitratos.

Esquemas nem sempre idênticos, mas respeitando o princípio básico, vieram se desenvolvendo pelo menos há cerca de cinco anos⁵⁷, foram avaliados em estudos multicêntricos⁵⁸, e se apoiaram em observações cuidadosas. Os resultados de numerosas observações tem sido revistos^{54,59,60} mostraram-se favoráveis em clínica e, de certa forma, consagraram uma atitude.

Os planos terapêuticos estabelecem períodos de oito a doze horas sem administração das drogas, ocorrendo estes particularmente à noite.

Esta escolha de horário apoia-se evidentemente em princípios lógicos, em particular no tratamento da angina de peito. Alguns aspectos, entretanto, devem ser debatidos.

Em primeiro lugar, os ligados ao tipo de drogas. Com os nitratos por via oral a esquematização pode se superpor aos planos de uso rotineiro, com intervalos no fornecimento das drogas que podem oscilar desde as 21 ou 23 horas até às 7 ou 8 horas da manhã seguinte. E medida habitual, em clínica, particularmente quando se trata de portadores de angina estável, que apresentam maior incidência de manifestações durante os estímulos diurnos. Algumas propostas de pequenas modificações (última administração às 18 horas⁵⁶, doses de 20 mg de DNIS apenas pela manhã e às 12 horas³⁹, intervalos rígidos de 12 horas⁶¹, utilização de apenas três e não de quatro doses/dia) são pouco expressivas e suas eventuais vantagens deverão ser avaliadas em cada situação. Em minha experiência raramente foram necessárias.

O emprego de drogas por via oral, mas com liberação lenta de nitratos, enfrenta experiência a ser reavaliada. Eu as venho utilizando em menor número de enfermos e, em geral, de oito em oito horas. Até o momento não ocorreram situações que justificassem o uso de apenas duas doses diárias, às 8 e às 14 horas, ou de apenas uma (120 mg) pela manhã⁶². É evidente, entretanto, que são possibilidades a serem avaliadas.

A utilização da via transdérmica, como já assinalado, propõe, o maior problema clínico.

Até há pouco tempo minha orientação era a de instituir, pelo menos como tentativa inicial, uma cobertura terapêutica uniforme pelo período de 24 horas e aguardar, por oito a dez dias, a evolução do processo de angina. E a experiência, embora não muito ampla, parecia satisfatória. Atualmente, entretanto, perante o acúmulo de observações, quase todas revelando a precariedade dessa técnica, venho modificando o esquema, com estabelecimento, já inicial, de um período de oito a 10 h durante a noite sem uso de medicação. Pelo que sabemos, o futuro próximo deverá ratificar essa orientação, mas quaisquer novas informações serão bem-vindas.

Outro aspecto da terapêutica intermitente refere-se às características do período sem medicação, durante o qual os doentes manter-se-ão “desprotegidos” e, portanto, sob certo risco. Nas situações habituais de enfermos com angina estável submetidos a lenta e gradual redução de quaisquer das drogas, pela também lenta diminuição de seus níveis plasmáticos no período noturno, todos os dados depõem pelo acerto da escolha desta fase, como menos desprotegida quando da suspensão do medicamento.

Apesar da indiscutível validade desse esquema, determinados aspectos ligados, seja a peculiaridades fisiológicas (ou fisiopatológicas) do nictêmico, seja a situações habituais na arquitetura do sono, seja a características clínicas da angina, levantam alguns problemas.

Uma já ampla série de verificações tem evidenciado que diferentes processos mórbidos cardiovasculares manifestam-se em ritmo circadiano e que, neste caso, o pico da incidência ocorre pela manhã. O fato já foi estabelecido para vários deles, dentre os quais morte súbita, infarto do miocárdio e, no setor que mais nos interessa, crises anginosas. Na interpretação desse comportamento algumas hipóteses foram aventadas, sendo provável a associação, no período matutino, de determinadas variáveis patogênicas, dentre as quais a elevação da atividade de catecolaminas, a maior agregabilidade plaquetária (dependente ou não do processo anterior), a queda do mecanismo fibrinolítico endógeno.

As manifestações desses estados surgem em horas que oscilam segundo o parâmetro e, mesmo, em relação às técnicas de exame, mas sempre pela madrugada e/ou pela manhã. Em geral das 6 às 9 horas ou até às 12 horas nos indivíduos que obedecem o repouso noturno e despertam em ho-

rários habituais.

Deve ser mencionada, ainda, a possibilidade de efeitos indesejáveis ocorrendo durante o período noturno por presença das conhecidas fases do chamado “sono paradoxal” ou sono “REM” (rapid eyes movement) que se manifestam intercalados às do sono repousante. Elas acentuam-se em frequência e em duração, no decorrer da noite, são mais expressivas no início da madrugada e acompanham-se de estados funcionais (taquicardia, elevação da pressão arterial, disritmias, eventual hiperpnéia, certo grau de agitação psicomotora) que acarretam sobrecarga para o coração. O fenômeno, que, dentro de limites, pode ser aceito como fisiológico, acentua-se às vezes com conseqüências compreensíveis.

A intercorrência de todos esses processos explica a eventual “não maior segurança” do período noturno e a reconhecida maior evidência de manifestações clínicas na fase madrugada-manhã. Na observação já mencionada⁶² de portadores de angina submetidos à terapêutica por NG transdérmica, os efeitos de tratamento descontínuo (intervalo entre 20 e 8 horas/dia) foram superiores aos obtidos com medicação contínua, mas em seis de dez enfermos ocorreram, durante a noite, crises anginosas prolongadas e que exigiram uso complementar de NG sublingual. É necessário acentuar que se tratava de indivíduos com angina estável e que não tinham manifestado anteriormente, ritmo circadiano da doença, com exagero noturno. Eventualidades comparáveis, embora pouco freqüentes, não são raras. Ainda recentemente acompanhamos dois pacientes com comportamento desse tipo, perante uso de nitrato por via transdérmica, um dos quais exigiu medicação complementar no início do intervalo noturno, então sugerido por menor eficácia da terapêutica contínua.

A situação se agrava perante a ocorrência de manifestações de isquemia silenciosa. Observações cuidadosas^{52,53} evidenciaram sua maior incidência no período matutino, em particular entre as 6 e as 12 horas. Dentre 64 períodos analisados em trabalho cuidadoso⁵³, 30 ocorreram entre as 6 e as 12 horas, 17 entre as 12 e as 18 horas, 13 entre as 18 e as 24 horas e quatro entre as 24 e as 6 horas da manhã seguinte. Um fato significativo, paralelo, refere-se à duração das crises, sendo estas mais longas no primeiro período acima.

Essas ocorrências devem estar em dependência dos mecanismos com ritmo circadiano, já expostos, não sendo improvável um verdadeiro

rebote de forças vasoconstritoras atuando no período sem medicação, como resultado de ativação simpática e/ou de processos metabólicos³⁶. Elas exigem o uso de medidas terapêuticas complementares que serão discutidas.

Um aspecto final associado à descontinuidade terapêutica relaciona-se às características das próprias coronariopatias. Diante da provável homogeneidade de comportamento dos portadores de angina estável, com seus ritmos de situação clínica satisfatoriamente determinados, as perspectivas são favoráveis. Por outra, contudo, destaca-se a insegurança na programação aos enfermos com a doença instável, ou seja, com manifestações rebeldes, recorrentes e/ou progressivas. Esses doentes exigem proteção contínua e, portanto, assistência medicamentosa permanente.

É evidente que os testes avaliadores da sensibilidade individual, já importantes em qualquer plano terapêutico, são imperativos nestas eventualidades. E, portanto, esquemas de tratamento com nitratos menos ligados à tolerância (DNIS, MNIS), devem ser sempre estabelecidos como primeiras tentativas. Sabemos que os efeitos destes medicamentos se mantêm até por cerca de seis horas quando administrados pela via oral habitual e até por oito horas quanto sob a forma de comprimidos com liberação lenta. Desta forma, sua administração em períodos vizinhos do repouso noturno pode representar uma terapêutica lógica. E, felizmente, em muitas ocasiões, ela se revela satisfatória.

Uma forma de tratamento não complementar, mas “adaptada” a condições de momento, é a de mudança no horário de administração de produto já utilizado. Assim, em alguns casos obtiva bons resultados apenas com a transferência de beta-bloqueador do período da manhã para o da noite.

Um último plano para instituição da terapêutica intermitente baseia-se no uso de produtos de NG para aplicação transdérmica, mas dotados de sistema de liberação “bifásica”, ou seja, com perda seqüente, ulterior, do fornecimento de nitrato. Eles apresentam-se sob a forma de discos comparáveis aos habituais, mas com estrutura diversa na espessura e na distribuição dos ingredientes⁵⁵. O desenvolvimento técnico processou-se no sentido de fornecimento de altas taxas de NG nas primeiras 12 horas de uso e de baixa quantidade nas horas seguintes e, portanto, durante a noite⁵⁵.

Estudos realizados *in vitro* e *in vivo* vêm confirmando sua peculiaridade de ação⁵⁵, mas as

vantagens da utilização em terapêutica ainda se apresentam sob julgamento.

B) Outra medida no combate à ocorrência da tolerância seria a constituída por administração simultânea de N-acetilcisteína, que pode atuar como fornecedora de grupos SH^{37,46-48}. Sua atividade já foi discutida e suas eventuais limitações⁴⁹ já mencionadas. Embora as vantagens do uso, em clínica, não sejam improváveis, os resultados ainda se encontram praticamente em fase experimental.

C) Determinados planos ainda se mantêm no terreno instável da especulações. Eles se relacionam à maior compreensão de vários dos processos fisiopatogênicos básicos, assim o metabolismo dos nitratos na intimidade dos tecidos e nas próprias paredes vasculares, os seus reais efeitos sobre a produção de prostaciclina, as eventuais modificações na atividade da guanilato-ciclase e outros de possível significação. Não seria imprecendente, também, a cogitação³⁶ sobre a importância de uso simultâneo de antagonistas do sistema adrenérgico e/ou de medidas disciplinadoras do eixo renina-angiotensina.

Em síntese, encontramos-nos diante de uma realidade com limites ainda muito imprecisos.

REFERÊNCIAS

1. Abrams J – Nitrate tolerance and dependence. *Am Heart J.* 1980; 99: 113-23.
2. Elbright GE – The effects of nitroglycerin on those engaged in its manufacture. *JAMA*, 1914;62: 201-2.
3. Schwartz AM – The cause, relief and prevention of headaches arising from contact with dynamite. *N Engl J Med.* 1946: 235: 541-4.
4. Lange R, Reid MS, Treseh DD, Keelan MH, Bernhard VM – Nonathermatous ischemic heart disease following withdrawal from chronic industrial nitroglycenn exposure. *Circulation*, 1972; 46: 666-78.
5. McGuinness BW, Harris EL – “Monday head”. An interesting occupational disorder. *Br Med J.* 1961 2: 745-7.
6. Abrams J – Hemodynamics effects of nitroglycerin and long ac tiny nitrates. *Am Heart J.* 1985: 110:216-24.
7. McGregor W – The nitrates and myocardial ischemia (Editorial). *Circulation*, 1982;66: 689-92.
8. Batlouni M – Nitratos: farmacologia clínica e aplicações terapêuticas. *Arq Bras Cardiol*, 1986;47: 363-77.
9. Jähochen E – Relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics of organic nitrates. *Z Kardiol*, 1986: 75 (Suppl. 3): 12-15.
10. Zelis R, Mason DT – Isosorbide dinitrate: Effect on the vasodilator response to nitroglycerin. *JAMA*, 1975: 234: 166-73.
11. Sutton SC, Fung H-L – Effect of dosage regimen on the development of tolerance to nitroglycerin in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1983; 5:1088-92.
12. Stewart DJ, Elaner D, Sommer D, Holtz J, Bassenge E – Altered spectrum of nitroglycerin action in long-term treatment: nitroglycerin-specific venous tolerance with maintenance of arterial vasodpressor potency. *Circulation*, 1986: 74: 573-82.
13. Franciosa JA, Cohn JN – Sustained hemodynamics effects without tolerance during long-term isosorbide dinitrate treatment of

- chronic left ventricular failure. *Am J Cardiol*, 1980; 45: 648-54.
14. Leir CV, Huss P, Magorien RL, Unvertherth DV – Improved exercise capacity and differing arterial and venous tolerance during chronic isosorbide dinitrate therapy for congestive heart failure. *Circulation*, 1983; 67: 817-22.
 15. Parker JO, Fung H-L, Ruggirello BS, Stone JA – Tolerance to isosorbide dinitrate: rate of development and reversal. *Circulation*, 1983; 68:1074-80.
 16. Packer M, Medina N, Yushak M, Hung Lee W – Hemodynamics factors limiting the response to transdermal nitroglycerin in severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1988; 57: 260-67.
 17. Makhoul N, Dakak N, Flugelman MY et al – Nitrate tolerance in heart failure: Differential venous, pulmonary and systemic arterial effects. *Am J Cardiol*, 1990;65: 28J-31J.
 18. Winsor W, Berger HJ – Oral nitroglycerin as a prophylactic antianginal drug: Clinical, physiologic and statistical evidence of efficacy based on a three-phase experimental design. *Am Heart J*. 1975; 90: 611-28.
 19. Davidov ME, Mroczek WJ – The effect of sustained-release nitroglycerin capsules on anginal frequency and exercise capacity. *Angiology*, 1977; 28:181-9.
 20. Lee G, Mason DT, Amsterdam EA, Miller RR, De Maria AN – Antianginal efficacy of oral therapy with isosorbide dinitrate capsules. Prolonged benefit shown by exercise testing in patients with ischemic heart disease. *Chest*, 1978; 73: 327-32.
 21. Reichek N, Goldstein HE, Redwood DR, Epstein SE – Sustained effects of nitroglycerin ointment in patients with angina pectoris. *Circulation*, 1974; 50: 348-59.
 22. Cohn JN, Mathew KJ, Franciosa JA, Snow JA – Chronic vasodilator therapy in the management of cardiogenic shock and intractable left ventricular failure. *Ann Int Med*. 1974; 81: 77-80.
 23. Gray R, Chatterjee K, Vyden J, Oang W, Forrester JS, Swan HJC – Hemodynamic and metabolic effects of isosorbide dinitrate in chronic congestive heart failure. *Am Heart J*. 1975; 90: 346-52.
 24. Chandraratna PAN, Langewin E, O'Dell R, Rubstein C, San Pedro S – Use of nitroglycerin ointment in congestive heart failure. *Cardiology*, 1978; 63: 337-42.
 25. Lee G, Mason DT, De Maria AN – Effects of long-term oral administration of isosorbide dinitrate on the anginal response to nitroglycerin. Absence of nitrate cross-tolerance and self-tolerance shown by exercise testing. *Am J Cardiol*, 1978; 41: 82-7.
 26. Greco R, Schiatarella M, Wolff S, D'Alterio D, Tartaglia P – Long-term efficacy of nitroglycerin patch in stable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 1990; 65: 9J-15J.
 27. Danaby DT, Aronow WS – Hemodynamic and antianginal effects of high dose oral isosorbide dinitrate after chronic use. *Circulation*, 1977; 56: 202-12.
 28. Thadani U, Whitsett W, Hamilton SF – Nitrate therapy for myocardial ischemic syndromes: Current perspectives including tolerance. *Curr Probl Cardiol*, 1988; 13: 731-84.
 29. Vatner SF, Pagani M, Rutherford JD, Millard RW, Manders WT – Effects of nitroglycerin on cardiac function and regional blood flow distribution in conscious dogs. *Am. J. Physiol*, 1978; 234: H244-H252.
 30. Imaizumi T, Takeshita A, Aschihara T, Nakamura M – The effects of sublingually administered nitroglycerin on forearm vascular resistance in patients with heart failure and in normal subjects. *Circulation*, 1985; 72: 747-452.
 31. Elkayam U, Kulick D, McIntosh N, Roth A, Hsueh W, Rahimtoola SH – Incidence of early tolerance to hemodynamic effects of continuous infusion of nitroglycerin in patients with coronary artery disease and heart failure. *Circulation*, 1987; 76: 577-84.
 32. Bassenge E, Stewart DJ – Effects of nitrates in various vascular sections and regions. *Z Kardiol*, 1986; 75 (Suppl. 3):1-7.
 33. Rush ML, Lang WJ, Rand MJ – Studies on compensatory reflexes and tolerance to glyceryl trinitrate (GTN). *Eur J Pharmacol*, 1971; 16: 148-55.
 34. Abrams J – The brief saga of transdermal nitroglycerin discs: Paradise lost? *Am J Cardiol*, 1984; 54: 220-4.
 35. Fung H-L, Chong S, Kowaluk E – Mechanisms of nitrate action and vascular tolerance. *Eur Heart J*. 1989; 10 (Suppl. A): 2-6.
 36. Isnard R, Aouate JM, Thomas D, Grosgeat Y – Échappement au traitement par les derives nitrés. *Arch Mal Coeur*, 1990; 83: 543-7.
 37. Packer M, Lee WH, Kessler PD, Gottlieb SS, Medrica N, Yushak M – Prevention and reversal of nitrate tolerance in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1987; 317: 799-804.
 38. Ignarro IJ, Lippton H, Edwards JC et al – Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitroprusside and nitric oxide: Evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *J Pharmacol Exp Ther*, 1981; 218: 739-49.
 39. Busse R – Kontraktionen und Relaxationsmechanismen der glatten Gefäßmuskulatur. *Z Kardiol*, 1984; 73 (Suppl. 2): 63-70.
 40. Kreye VAW, Hofman F, Vilhauer I – Mode of actions of nitrates at the cellular level. *Z Kardiol*, 1986; 75 (Suppl. 3): 16-9.
 41. Fung H-L, Chung SJ, Chong S, Hough K, Kakami M, Nowaluk E – Cellular mechanisms of nitrate action. *Z Kardiol*, 1989; 78 (Suppl. 2): 14-7.
 42. Needleman P, Jackschik B, Johnson Jr EM – Sulfhydryl requirement for relaxation of vascular smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther*, 1973;187: 324-31.
 43. Needleman P, Johnson Jr EM – Mechanism of tolerance development to organic nitrates. *J Pharmacol Exp Ther*, 1973; 184: 709-14.
 44. Kukovitz WR, Holzman S – Mechanism of nitrate – induced vasodilation tolerance. *Z Kardiol*, 1973; 72 (Suppl. 3): 14-9.
 45. Torresi J, Horowitz JD, Dusing G – Prevention and reversal of tolerance to nitroglycerin with N-acetylcysteine. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1985; 7: 777-83.
 46. May DC, Popma JJ, Black WH et al – In vivo induction and reversal of nitroglycerin tolerance in human coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987; 317: 805-9.
 47. Horowitz JD, Antman EM, Lorell BH, Barry WH, Smith TW – Potentiation of the cardiovascular effects of nitroglycerin by N-acetylcysteine. *Circulation*, 1983; 68:1247-53.
 48. Fung H-L, Chong S, Kowaluk E, Hough K, Kakami M – Mechanisms for the pharmacologic interaction of organic nitrates with thiols. Evidence of an extracellular pathway for the reversal of nitrate vascular tolerance by N-acetylcysteine. *J Pharmacol Exp Ther*, 1988; 245: 524-30.
 49. Parker JO, Farrell B, Lahey KA, Rose BF – Nitrate tolerance: the lack of effect of N-acetylcysteine. *Circulation*, 1987; 76: 572-6.
 50. Fung H-L, Polissczuk R – Nitrosothiol and nitrate tolerance. *Z Kardiol*, 1986; 75 (Suppl. 3): 25-7.
 51. Axelson KL, Ahlver J, Areskog NH, Anderson RGG – Experimental studies on the mechanism of glyceryl trinitrate-tolerance and dependence. *Z Kardiol*, 1986; 75 (Suppl. 3): 28-9.
 52. Campbell S, Barry J, Rebecca GS et al – Active transients myocardial ischemia during daily life in asymptomatic patients with positive exercise tests and coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1986; 57: 1010-6.
 53. Cohn PF, Lawson WE – Characteristics of silent myocardial ischemia during out-of-hospital activities in asymptomatic angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1987; 59: 746-9.
 54. Abrams J – Interval therapy to avoid nitrate tolerance: Paradise regained? *Am J Cardiol*, 1989; 64: 931-4.
 55. Wolff H-M, Bonn R – Principles of transdermal nitroglycerin administration. *Eur Heart J*. 1989; 10 (Suppl A): 26-9.
 56. Reisin LH, Schneeweiss A – Tolerancia a los nitratos organicos. *Rev Feder Argent Cardiol*, 1989; 18:101-4.
 57. Parker JO, Van Koughnett KA, Farrell B – Comparison of buccal nitroglycerin and oral isosorbide dinitrate for nitrate tolerance in stable pectoris. *Am J Cardiol*, 1985; 56: 724-8.
 58. De Mota H, Olsson SP – Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in the treatment of chronic stable angina. *JACC*, 1989; 13: 786-93.
 59. Thadani V – Factors influencing tolerance to nitrate therapy: A review. In Julian DG, Rittinghausen R, Uberbacher HJ (eds) – Mononitrates II, Berlin, Springer Verlag, 1987: 82-98.
 60. Thadani V – Current status of nitrates in angina pectoris. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*, 1987; 56: 49-54.
 61. Ferratini M, Pirelli P, Merlini P, Silva P, Pollavini G – Intermittent transdermal nitroglycerin monotherapy in stable exercise-induced angina: A comparison with a continuous schedule. *Eur Heart J*. 1989; 10: 998-1002.
 62. Parker JO – Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in the treatment of chronic stable angina. *J Am CoU Cardiol*, 1989; 13: 794-5.