

## NITROGLICERINA TRANSDÉRMICA EM PORTADORES DE ANGINA ESTÁVEL

JOSÉ ANTÔNIO F. RAMIRES, NABIL GHORAYEB, ANTÔNIO P. MANSUR, MICHEL BATLOUNI, SÉRGIO F. OLIVEIRA, PROTÁSIO L. DA LUZ  
SÃO PAULO, SP

**Objetivo** - Avaliar os efeitos clínicos da nitroglicerina transdérmica em portadores de angina estável.

**Métodos** - Quinhentos e trinta e cinco especialistas avaliaram mil quinhentos e trinta e nove pacientes com angina estável, idade média de  $61,0 \pm 10,3$  anos, sendo 891 (57,97%) do sexo masculino. O estudo multicêntrico prospectivo consistiu na aplicação inicial de 5 mg e, após duas semanas, caso persistisse quadro de angina ou infradesnivelamento de ST, a dose era aumentada para 10 mg de nitroglicerina transdérmica, a cada 12-14 horas, por 12 semanas. Foram realizadas avaliações clínicas no período inicial e nas semanas 2, 4, 8 e 12, e eletrocardiograma e eletrocardiograma de esforço (ECGE), no início e na 12ª semana.

**Resultados** - Observou-se redução estatisticamente significativa ( $p < 0,005$ ) no número de crises anginosas, no consumo de nitratos sublingual, na pressão arterial e na porcentagem de pacientes com ECGE isquêmico. A frequência cardíaca e a dose de nitroglicerina transdérmica utilizada não tiveram alterações significativas. A tolerabilidade desta via de administração foi considerada muito boa e boa em 92,2% dos pacientes.

**Conclusão** - A utilização da nitroglicerina transdérmica mostrou-se eficaz no tratamento da angina estável, com excelente tolerabilidade pelo paciente.

Palavras chave - nitroglicerina transdérmica, angina estável, vasodilatadores coronários.

## NITROGLYCERIN PATCHES IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA

**Purpose** - To evaluate the nitroglycerin patches efficacy and tolerability in patients with stable angina pectoris.

**Methods** - One thousand and five hundred and thirty nine patients with stable angina pectoris, mean age  $61.0 \pm 10.3$ , 891 men and 648 women were prospectively evaluated by five hundred and thirty five specialists after 5 mg or, posteriorly, if clinical necessary, 10 mg of nitroglycerin patches during 12 weeks. Clinical evaluation, electrocardiogram (ECG) and treadmill exercise were obtained on study entry and at weeks 2, 4, 8 and 12 for clinical evaluation, and at week 12 for ECG and treadmill exercise.

**Results** - A significative reduction was observed in the number of angina crisis, sublingual nitrates consumption, arterial blood pressure and on the percentage of positive treadmill exercise tests. The heart rate and nitroglycerin patches dose did not show statistical differences. The compliance of transdermal administration was excellent.

**Conclusion** - The nitroglycerin patches administration was effective for stable angina pectoris with excellent patient s compliance.

Key words - nitroglycerin patches, stable angina pectoris. coronary vasodilators.

Arq Bras Cardiol 58/2:141-147 Fevereiro 1992

A nitroglicerina e os nitratos orgânicos são uma das principais e mais antigas medicações utilizadas no tratamento e na profilaxia das

síndromes isquêmicas do miocárdio. Seu efeito tem mostrado redução no número e na intensidade dos processos isquêmicos, através do aumento no fluxo coronariano para a região comprometida e, principalmente, pela redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio<sup>1</sup>. O aumento do fluxo coronariano

Correspondência: José Antônio F. Ramires  
INCCOR - Av Dr. Enéas C. Aguiar, 44 - 05403 - São Paulo, SP.

ocorre devido a vasodilatação da artéria coronária, da circulação colateral e, possivelmente, das lesões ateroscleróticas excêntricas<sup>2</sup>. A melhora do fluxo coronariano regional fez-se, também, através da inibição do espasmo e do tônus vasomotor coronariano, da redução da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE) e do aumento do fluxo sanguíneo do subendocárdio<sup>3</sup>. Porém, os mecanismos de ação primários dos nitratos são, principalmente, devido à redução da pré-carga, pela vasodilatação periférica, produzindo uma diminuição da tensão intraventricular esquerda e, em menor intensidade, da redução da pós-carga por diminuição da resistência vascular sistêmica<sup>4</sup>. Apesar de não estar totalmente estabelecido, provavelmente, o mecanismo celular da vasodilatação pelo nitrato, depende da sua metabolização intracelular em ácido nítrico e, posteriormente, em nitrosotiol, que estimularia a síntese de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), responsável por maior redução da entrada de cálcio (Ca<sup>++</sup>) para o interior da célula e maior captação do Ca<sup>++</sup> pelo sistema retículo sarcoplasmático ocorrendo, portanto, menor oferta de Ca<sup>++</sup> para as proteínas contráteis<sup>5</sup>. Atualmente, existem várias preparações de nitratos e a escolha de uma delas dependerá do objetivo do tratamento, se para resposta imediata (sublingual) ou retardada (via oral), nos pacientes com angina estável, o tratamento de escolha está geralmente relacionado às preparações de ação prolongada, seja por via oral ou, mais recentemente, a via transdérmica.

O presente trabalho teve como objetivo a análise dos efeitos clínicos da nitroglicerina transdérmica em relação aos episódios anginosos, consumo de nitrato sublingual, pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) em portadores de angina estável.

## MÉTODOS

Foram avaliados, prospectivamente, 1.539 pacientes com angina estável, com idade variando de 30 a 90 (média de 61,0 ± 10,3) anos, sendo 891 (57,97%) do sexo masculino. A distribuição da idade foi de 44% entre 40 e 60 anos e de 56% acima de 60 anos. A incidência de fatores de risco pode ser vista na tabela I.

Os critérios de exclusão foram: infarto do miocárdio recente (menos de 3 meses), angina instável, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência hepática ou renal severas, acidente vascular cerebral prévio, claudicação intermitente, diabetes mellitus tipo I e antecedentes de hipersensibilidade aos nitratos.

O estudo consistiu de avaliações clínicas na admissão e nas semanas 2, 4, 8 e 12 do tra-

tamento. Na semana inicial foi introduzido disco com 5 mg de nitroglicerina transdérmica\* por dia, colocado no período da manhã por 12-14 horas. Na persistência do quadro anginoso, a dose era aumentada para 10 mg por dia na 2ª avaliação clínica. As avaliações clínicas consistiam de contagem do número das crises anginosas, do número de comprimidos de nitrato sublingual consumidos, das medidas da PA com esfigmomanômetro de mercúrio, da FC e do exame físico. No início e na 12ª semana realizaram-se eletrocardiograma (ECG) e eletrocardiograma de esforço (ECGE). O ECGE foi realizado segundo o protocolo de Ellestad. Os critérios de interrupção do exame foram: dor precordial típica, dispnéia ou fadiga importante, FC máxima pare a idade, queda de PA, crise hipertensiva (PAD > 120 mmHg), arritmias ventriculares importantes, taquiarritmias. O ECGE foi considerado positivo para isquemia miocárdica quando houve desenvolvimento de dor precordial e/ou infradesnivelamento do segmento ST, major ou igual a 1 mm. O paciente era excluído do estudo na instabilização do quadro anginoso, sendo necessária a introdução de outras drogas, sintomas ou sinais de ICC e PA sistólica menor que 90 mmHg.

A análise estatística consistiu de múltiplas comparações realizadas através da análise de variância e do teste t pareado para dados paramétricos. Os não paramétricos foram realizados pelo método de x<sup>2</sup>. O nível de significância estatística estabelecido foi para p > 0,05.

TABELA I - Dados Gerais.

| n  | 1539         |
|--|--------------|
| Idade (anos)   | 61,0 ± 10,3  |
| 40 a 60  | 44%          |
| > 60   | 56%          |
| Sexo   |              |
| masculino  | 891 (57,97%) |
| feminino   | 648 (42,03%) |
| Cor  |              |
| brancos  | 1237 (81,2%) |
| pretos   | 291 (18,1%)  |
| amarelos   | 11 (0,72%)   |
| Fatores de risco   |              |
| Hipertensão  | 915 (59,4%)  |
| Antecedentes familiares                                      | 702 (45,6%)  |
| Dislipidemia   | 693 (45,0%)  |
| Tabagismo  | 566 (36,7%)  |
| Obesidade  | 484 (31,4%)  |
| Diabetes   | 286 (18,5%)  |
| Média de crises anginosas/semana                             | 6,2 ± 5,5    |
| Média de consumo de comprimidos de nitrato sublingual/semana | 9,1 ± 7,5    |

\*NITRADISC®—BIOLAB

TABELA II Efeito da nitroglicerina transdérmica sobre parâmetros clínicos, frequência cardíaca (FC) e pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD).

|                                      | Admissão  | Tratamento |            |            |            |
|--------------------------------------|-----------|------------|------------|------------|------------|
|                                      |           | 2ª sem     | 4ª sem     | 8ª sem     | 12ª sem    |
| Crises anginosas/semana              | 6,2 ± 5,5 | 2,8 ± 3,9* | 1,3 ± 2,4* | 0,8 ± 1,6* | 0,6 ± 1,3* |
| Consumo de nitrato sublingual/semana | 9,1 ± 7,5 | 4,3 ± 5,6* | 2,4 ± 3,6* | 1,5 ± 2,6* | 1,2 ± 2,2* |
| FC (bpm)                             | 81 ± 10   | 81 ± 9     | 80 ± 9     | 80 ± 8     | 80 ± 8     |
| PAS (mmHg)                           | 146 ± 20  | 139 ± 18*  | 136 ± 17*  | 135 ± 16*  | 134 ± 15*  |
| PAD (mmHg)                           | 88 ± 12   | 84 ± 10*   | 82 ± 9*    | 82 ± 9*    | 82 ± 8*    |
| % de pacientes com ↓ST no TE         | 93        |            |            |            | 47**       |
| Dose utilizada (mg)                  | 5         | 6,9 ± 2,1  | 6,9 ± 2,4  | 7,0 ± 2,5  | 7,1 ± 2,5  |

ST—infradesnívelamento de ST; TE—teste de esforço; \* p < 0,001; \*\* p < 0,05.

## RESULTADOS

A média de crises anginosas por semana reduziu significativamente (p < 0,001), após tratamento, de 6,2 ± 5,5 para 2,8 ± 3,9 na 2ª semana, 1,3 ± 2,4 na 4ª semana, 2,8 ± 1,6 na 8ª. semana e 0,6 ± 1,3 na 12ª semana.

O consumo médio de comprimidos de nitrato sublingual por semana reduziu significativamente (p < 0,001) de 9,1 ± 7,5 para 4,3 ± 5,6 na 2ª semana, 2,4 ± 3,6 na 4ª semana, 4,5 ± 2,6 na 8ª semana e 1,2 ± 2,2 na 12ª. semana (tab. II).

A FC manteve-se inalterada durante todos os períodos de tratamento.

A PA sistólica e a diastólica reduziram significativamente (p < 0,001), desde a 2ª semana, permanecendo estável até a 12ª. semana (tab. II).

O teste de esforço foi positivo em 93% dos pacientes no início do estudo e, ao término da 12ª semana, somente 47% apresentavam infra-desnívelamento do ST ao exercício.

A dose inicial para todos os pacientes foi de 5 mg. Na 2ª. semana foi necessário aumentar a dose para 10 mg em 458 casos, na 3ª semana para 15 mg em 241 casos.

A tolerabilidade da medicação foi muito boa em 55,4%, boa em 36,8%, regular em 4,5% e ruim em 3,2% dos pacientes. Os principais efeitos colaterais foram: cefaléia (34,2%), tonturas (4,6%) e rubor facial (3,0%).

## DISCUSSÃO

Os nitratos são drogas vasodilatadoras utilizadas tanto no tratamento da crise aguda como nos pacientes com angina crônica. O tratamento a longo prazo na angina de peito de esforço estável tem como objetivo a redução do número, intensidade, e duração dos episódios isquêmicos e, conseqüentemente, redução do risco de complicações, como angina instável, infar-

to do miocárdio, miocardiopatia isquêmica e morte súbita. Os nitratos de ação prolongada são os mais indicados para esta forma de tratamento, existindo várias preparações disponíveis para o uso clínico. A via de administração mais freqüentemente utilizada é a oral e os principais nitratos usados por esta via são o dinitrato de isosorbitol e o mononitrato de isosorbitol<sup>7, 8</sup>. Ambos reduzem a incidência de episódios isquêmicos nos pacientes portadores de angina de peito estável ao esforço, sendo que as principais diferenças entre eles estão na biodisponibilidade e na vida média mais prolongada do mononitrato de isosorbitol<sup>9</sup>.

A partir da década de 80, uma nova via de administração, a transdérmica, começou a ser utilizada com sucesso<sup>10</sup>. Porém, em ambas as vias de administração, observou-se que em alguns casos os nitratos poderiam reduzir gradativamente sua ação vasodilatadora e anti-isquêmica pelo desenvolvimento do mecanismo de tolerância. Este fato poderia ser dependente da prolongada tolerância da dose utilizada<sup>11,12</sup>, sendo o mecanismo mais provável a depleção de grupos sulfidril na célula vascular, necessários à síntese de GMPc<sup>13</sup>. Neste trabalho, prospectivo, estudou-se a ação da nitroglicerina transdérmica em pacientes com angina de peito de esforço estável, durante um período de 12 semanas, utilizando-se doses de 5 a 16 mg pelo período de 12-14 horas. Com estas doses constatou-se sua eficácia na redução dos episódios isquêmicos através da diminuição das crises anginosas e do número de comprimidos de nitrato sublingual consumidos. Este achado foi acompanhado da diminuição da pressão arterial e de significativa redução do número de pacientes com teste de esforço positivo para isquemia. A FC e a dose média de nitroglicerina utilizadas não tiveram alterações significativas ao longo do estudo. A ação da nitroglicerina transdérmica manteve efetividade nas 12 semanas de tratamento, não se observando desenvolvimento de tolerância à medicação. Em experiência prévia, pudemos constatar que a nitroglicerina transdér-

mica produz alterações homodinâmicas significativas entre 8 a 12 horas após sua aplicação<sup>14</sup>. Mas, apesar deste retardo nos efeitos hemodinâmicos, pôde-se notar que no tratamento a longo prazo a resposta foi favorável.

Os efeitos colaterais mais freqüentes foram: cefaléia, tonturas e rubor facial, provavelmente relacionados à ação vasodilatadora da medicação e semelhantes aos observados com os nitratos orgânicos de ação prolongada de administração oral. Deste modo podemos concluir que a dose de 5 a 10 mg de nitroglicerina transdérmica produziu efeitos benéficos e prolongados na redução dos episódios isquêmicos, sendo, portanto, uma medicação eficaz e com boa tolerabilidade, constituindo-se em outra alternativa, como via de administração, no tratamento de pacientes portadores de angina de peito estável aos esforços.

Outro aspecto interessante é a controvérsia a respeito da dose ideal para o tratamento da angina.

Alguns autores<sup>15</sup> sugerem a necessidade de doses de até 30 a 40 mg por dia. Em nosso meio, Batlouni e col (comunicação pessoal) observaram redução significativa das crises anginosas e da positividade do teste de esforço com o emprego de 10 mg ao dia. Esta resposta já havia sido observada, também, por outros autores<sup>16</sup>.

## AVALIADORES PARTICIPANTES DO ESTUDO MULTICÊNTRICO

|                               |                               |                                   |
|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Abrahão Afiune Neto, GO       | Angelina M. P. Matos, BA      | Arnoldo Souza, MG                 |
| Abrahão Kfourti Neto, SP      | Anibal Prata Barbo, RJ        | Artur Lopes Miranda, RJ           |
| Adalberto J. Rocha, RJ        | Anísio Lopes Jr., SP          | Augusto A. Lucca Jr., SP          |
| Abdun, J. M. Neto, RJ         | Antenor S. Cardoso Fº, BA     | Augusto B. Mello, RS              |
| Adelino Moraes, SP            | Antônio A. Klug Jr., PR       | Bárbara Jesse, RJ                 |
| Ademar F. Silva, RJ           | Antônio C. B. Moraes, SP      | Bayard N. Almeida Jr., SP         |
| Adiel Fares, SP               | Antônio C. Gomes, SP          | Benedito F. Gianardolli, RJ       |
| Adington Melo Jr., BA         | Antônio C. Machado, GO        | Benício Parentes Sampaio, CE      |
| Agladio N. Carbonieri, SP     | Antônio C. S. Castiglione, SP | Benó Davi Jovchelevich, RS        |
| Alberando Gennari Fº, SP      | Antônio C. S. Fonseca, SP     | Carlos A. Faria, RJ               |
| Alberto C. G. Calastretti, SP | Antônio Carlos G. Cunha, SP   | Carlos A. Marques, PR             |
| Alberto Zavao Lima, RJ        | Antônio Chammass, SP          | Carlos A. P. Rocha, RJ            |
| Alcione Maria Simões, SP      | Antônio D. A. Travessa, CE    | Carlos A. Pereira, SP             |
| Alcyr Barbin Fº, SP           | Antônio D. Soares, SP         | Carlos Alberto F. de Oliveira, MG |
| Alex C. Garcia, MG            | Antônio José B. Leal, CE      | Carlos Alberto Gonçalves, RS      |
| Alexandre A. C. Mahouk, RJ    | Antônio L. Sickler, SP        | Carlos Andrade, BA                |
| Alfredo J. Ramos, SP          | Antônio M. S. Paranguaba, SP  | Carlos B. A. Pimentel, SP         |
| Aliomar A. Lins, AL           | Antônio Magno Fazzito, SP     | Carlos C. Freire Fº, RN           |
| Almir Nascimento, RJ          | Antônio Nechar Jr., PR        | Carlos C. Silva, RJ               |
| Almiro S. Ferraz, SP          | Antônio P. Filomeno, DF       | Carlos Cesena, SP                 |
| Almiro Vieira de Melo Fº, BA  | Antônio Prestes Neto, SP      | Carlos Kodama, SP                 |
| Altamiro R. Costa, RS         | Antônio Rodriguez, SP         | Carlos M. Simão, DF               |
| Álvaro A. Silva, MG           | Antônio S. Guimarães, BA      | Carlos P. Santos, RJ              |
| Álvaro O. Morgado Fº, RJ      | Antônio Tancredi Neto, SP     | Carlos R. B. Etto, SP             |
| Amandio B. Tavares, MG        | Ariel Arthur, PR              | Carlos R. Campos, SP              |
| Ana Barrella, SP              | Ario O. Christo, SP           | Carlos R. Fernandez, SP           |
| André L. Oliveira, RJ         | Ariovaldo F. Ambrósio, SP     | Carlos R. Massella, SP            |
| André Luís Henriques, SP      | Aristóteles C. Alencar, CE    | Carlos Roberto Ito, SP            |
| Anésio I. Dau, SP             | Armando C. Balbinotti, RS     | Carmem H. Toscano, PE             |
| Ângela F. Borges, MG          | Armando Puig Fº, RJ           | Cássio C. Vilela, GO              |
| Angela T. Bacelar, SP         | Arno Prante, PR               | Cecílio K. Salame, DF             |

- Célio C. Magrani, RJ  
Célio F. Fahl, RS  
César Augusto Ambrósio, SP  
César C. A. Furlan, SP  
Cícero B. Branco, RJ  
Cícero E. B. Nóbrega, PB  
Cícero Gualberto Vita, SP  
Cid C. Borges, MT  
Clarisse E. Silveira, RS  
Cláudio A. S. Baptista, SP  
Cláudio L. Macedo, SP  
Cláudio D. Secco, SP  
Cláudio L. P. Cunha, PR  
Clodomiro Martins, SP  
Cyrilo V. Oliveira, SP  
Dagoberto Freitas F<sup>o</sup>, SP  
Dairo B. Piai, SP  
Daphnis, J. L. Fernandez, RJ  
Darci A. Quirino, PE  
Dário C. Sobral F<sup>o</sup>, PE  
David de Pádua Brasil, MG  
Décio L. Pinho, SP  
Denilson C. Albuquerque, RJ  
Denise Firpo de Souza Porto, RJ  
Dielson S. Almeida, RJ  
Dikran Armaganijan, SP  
Dilmon R. Buzatti, MG  
Dinerges T. Moura, SP  
Diva Herd, SP  
Dlaylton Garcia Requena, CE  
Domingos B. Costa, BA  
Domingos de Aquino, PE  
Douglas L. Tinoco, DF  
Edelmiro F. Santos, BA  
Edilio E. Silva, RJ  
Edivaldo S. Costa, RJ  
Eamiron S. Macedo, CE  
Edmond Y. S. Jr., SP  
Edmur M. Sales F<sup>o</sup>, SP  
Edson Cabral R. Jr., RJ  
Edson Rossi, SP  
Eduardo C. Machado, RJ  
Eduardo G. Goulart, MG  
Eduardo F. Mendonça Neto, CE  
Eduardo L. G. Machado, MG  
Eduardo R. C. Ferreira, SP  
Eduardo V. M. Soares, SP  
Elevades J. Carvalho, RJ  
Eliane M. Lima, SP  
Eliênio Heyder Lima, BA  
Eliezer S. Moreira, RJ  
Élio F. L. Di Piero, RJ  
Elisabeth K. Yamashita, SP  
Élvio Marques Silva, MG  
Elzo Porto, RJ  
Emanoel Castelo B. Mourão, CE  
Emanuel P. A. Abreu, PE  
Emílio Grimbaum, MG  
Emílio M. Andrade, MG  
Euclíades Marinho Brito, RJ  
Eugênia M. Cabral Schimidt, PE  
Eurípedes Jesus da Silva, SP  
Eurudes R. Silva Jr, SP  
Evandro José Cesarino, SP  
Fábio L. Vichi, SP  
Fábio V. Pimenta, RJ  
Fausto J. L. Martins, DF  
Fausto A. Paula, SP  
Felício Savioli Neto, SP  
Fernando A. V. Barros, MG  
Fernando Cruz, MG  
Fernando F. Gouvêa, DF  
Fernando F. Maia, CE  
Fernando G. Rocha, PR  
Fernando J. R. Fornells, RJ  
Fernando M. Silveira, MT  
Fernando Pinheiro Ramos, CE  
Fernando Tassara, RJ  
Flávia A. G. Santos, PE  
Francisco A. Miranda, SP  
Francisco Assis R. Souza, CE  
Francisco C. Silva, MG  
Francisco Chagas Lima, BA  
Francisco Félix Barreto Jr., BA  
Francisco Michelin, RS  
Francisco Resende Silveira, MG  
Francisco Waldeney Rolim, CE  
Frank Massamki Horigoshi, SP  
Fúlvio J. Barbado Jr., SP  
Geraldo J. Souza, DF  
Geraldo L. D. Casali, MG  
Geraldo M. M. Oliveira, MG  
Gerd H. Stoeber, SP  
Gilberto Corrêa Dias, MG  
Gilberto S. Siqueira, PB  
Gilberto Secaf, SP  
Guilherme E. P. Freitas, RJ  
Guilherme S. Cavalcanti, SP  
Gustavo S. I. Santiago, PE  
Hamilton Bassi, SP  
Hamilton C. Nascimento, RJ  
Hamilton Petito, SP  
Haroldo F. Carvalho, MG  
Haroldo K. Kurike, RJ  
Haroldo M. Lora, BA  
Helenice L. Pereira, RJ  
Hélio Roque Figueira, RJ  
Hélio Soares, RJ  
Helius C. Finimundi, RS  
Helmen N. Serpa, RJ  
Helvio Fochi, SP  
Henrique José Portela, RJ  
Henrique Rodrigues A. Neto, CE  
Henrique W. Besser, RJ  
Heraldo J. Benetti, SP  
Hernande Leite, SP  
Hideo Ueno, SP  
Humberto L. Leal, RJ  
Irmo Bassi Jr., SP  
Iron A. Bastos, GO  
Israel B. Ribeiro, CE  
Issan K. Jaber, SP  
Ivaldo Maranhão Santos, SP  
Ivan Lorenzato, SP  
Ivan S. Soares, RJ  
Jafe Costa Barros, CE  
Jaime Borges Freitas, RJ  
Jairo Nathan Trombka, RS  
Jefferson F. Borges, CE  
Jerônimo Moscoso, PE  
Joannis B. Garakis, DF  
João A. C. Silveira, RS  
João B. Heckl, RS  
João B. Souza Jr., GO  
João Batista A. Jr., MG  
João C. Guaragna, RS  
João Carlos Hosni, RS  
João de Deus F. Santos, RS  
João E. Piccirillo, SP  
João E. S. Ferreira, SP  
João F. Fonseca, GO  
João F. M. Pacheco, CE  
João Francisco Valeiros, RJ  
João Frederico Junges, RS  
João J. Leite, SP  
João Luiz Canto Alt, RS  
João Parisi Neto, SP  
João Paulo Marrara, SP  
João V. Nicolitz, SP  
Jorge de Lima C. F<sup>o</sup>, RJ  
Jorge E. Teixeira, MT  
Jorge G. D. Cruz, PE  
Jorge L. F. Brandão, RJ  
Jorge Neves, RJ  
Jorge R. B. Cacciatore, RS  
Jorge S. Portugal, RJ  
Jorge Salim Saud, RJ  
José A. Abouchedid, SP  
José A. Benatti, SP  
José A. C. Carvalho, CE  
José A. Chinelato, SP  
José A. Corrêa da Silva, PR  
José Alberto dos Santos, SP  
José Antônio Garcia Pinto, RS  
José Antônio Veronese Mascia, RS  
José B. Buhatem, CE  
José B. Souza F<sup>o</sup>, PE  
José C. A. Cavalcanti, AL

José C. Khouri, MG  
José C. Lopes, RJ  
José C. M. Silva, BA  
José C. Robalinho, SP  
José Carlos Stefanini, SP  
José E. M. Teixeira, RS  
José F. Rodrigues, RJ  
José Fadul Neto  
José Francisco M. Para, RJ  
José H. Gurgel, CE  
José I. A. Costa, CE  
José Joaquim Fernandes R. F°, SP  
José L. Cavalcanti, PE  
José L. G. Chicanelli, SP  
José L. M. Silva, BA  
José L. Nogueira F°, PE  
José M. S. Karbage, CE  
José Maria Ferreira Santos, RJ  
José Mário Gomes de Sá, RJ  
José Menino da Silva, BA  
José R. B. Santos, RJ  
José R. C. Feitosa, SP  
José R. C. Miranda, CE  
José R. Nolasco Araújo, AL  
José R. Portante, SP  
José R. Murad, RJ  
José Ramisden da Silva Viana, RJ  
José Roberto G. da Cunha, SP  
José S. N. Gouveia, RJ  
José Vilella A. Neto, SP  
José Xavier de Melo F°, CE  
Josmar C. Alves, RN  
Josmar Campos Rodrigues, SP  
Juan Vila Beneyto  
Juarez M. Brito, BA  
Júlio A. M. Silva, RJ  
Júlio Abdala Calil, SP  
Júlio C. P. Saldanha, RJ  
Kasman Meijon Jorge, BA  
Katia F. Gomes, MG  
Kerginaldo P. Torres, RN  
Lauro G. Wanderley F°, PB  
Lázaro F. Miranda, DF  
Leandro C. D. Souza, CE  
Léo Trombka, RS  
Leônidas S. Lara, MT  
Leontina C. S. Souza, RJ  
Levi Pedrosa, PE  
Liana Oppi, SP  
Liete V. Santos, CE  
Lincoln M. Faria, MG  
Lindinalva O. S. Barreira, BA  
Lúcia C. M. Dias, RJ  
Luciano Loos, RJ  
Luís A. Ferreira, CE  
Luís A. Prata, MG  
Luís A. R. Gonçalves, RJ  
Luís Alberto Corazza, SP  
Luís C. F. Araújo, RJ  
Luís P. Resende, RJ  
Luiz Antônio Alves Abreu, MG  
Luiz C. Crivelaro, PR  
Luiz C. Duarte, BA  
Luiz C. Raphaelli, SP  
Luiz Carlos A. Brito, SP  
Luiz Carlos Pinto Pereira, RJ  
Luiz Carneiro, SP  
Luiz Daher, SP  
Luiz R. F. Silva, RJ  
Luiz R. P. Canales, SP  
Luiz S. Terra, SP  
Luiza M. F. dos Santos, RJ  
Manoel S. R. Oliveira, CE  
Manoel V. C. Moraes, CE  
Márcia A. P. Marton, SP  
Márcia C. Oliveira, MG  
Márcia R. B. Grill, RS  
Márcio A. Landin, CE  
Márcio Amuy, SP  
Márcio J. Elias, MG  
Márcio M. Alves, RJ  
Marco A. A. Silva, SP  
Marco A. F. Silva, RJ  
Marco A. Fabiani, PR  
Marco A. M. Gomes, AL  
Marco A. P. Lagos, SP  
Marco A. C. Peralva, MG  
Marco Antônio A. Rodrigues, MG  
Marco Antônio S. Silva, SP  
Marcos A. A. Pereira, PR  
Marcos F. Lion, SP  
Marcos Martins Mussa, SP  
Marcos Vidigal, MG  
Marcus Vinícius C. Gomes, MG  
Margareth S. Raimundo, GO  
Maria A. Moura, RJ  
Maria Alice F. L. Brum, RJ  
Maria Amélia P. Almeida, CE  
Maria C. B. Cavalcanti, GO  
Maria do Rocio P. de Oliveira, PR  
Maria E. N. Caetano, CE  
Maria E. Silva, RJ  
Maria F. Azevedo, RN  
Maria F. Lobo, PE  
Maria F. Veiga, BA  
Maria Helena M. Sardili, SP  
Maria Michel Khouri, RJ  
Maria R. Lobão, CE  
Maria S. L. Costa, PE  
Maria T. B. Manzoli, SP  
Maria Teresa R. S. Moreira, BA  
Mário A. Angeloni, MT  
Mário A. Fallace, RJ  
Mário F. Lins, PE  
Mário Kiyomoto, SP  
Mário L. F. Perez, MG  
Mário Risegato Neto, SP  
Mário S. C. Bacellar, BA  
Marisa V. Paiva, PE  
Marta S. F. Pinto, BA  
Maurício A. P. Amaral, SP  
Maurício Beze, DF  
Maurício N. Friedrich, PR  
Maurício Nunes, BA  
Maurício Z. Nogueira, SP  
Mauro A. Garcia, PR  
Mauro S. Marinho, RJ  
Miguel A. Fidelis, MG  
Miguel Jacques Neto, RJ  
Miguel P. Ribeiro, PB  
Miqueias R. Ferreira, SP  
Miraldo P. Matos, BA  
Mirian S. Protásio, BA  
Moacir F. Godoy, CE  
Mônica M. Domingues, RJ  
Murilo C. Rezende, MG  
Murilo S. Morhy, CE  
Nadim E. Thame Jr., SP  
Nalucia S. C. Diniz, PB  
Nelson S. Moraes, GO  
Nelson Ribas Pacheco, RS  
Nereida G. A. Nogueira, SP  
Neusa M. D. Vigar, SP  
Niasy Ramos F°, PR  
Nilzo M. Oliveira, RJ  
Omar S. Lutz, GO  
Orlando N. Fernandez, SP  
Orlando R. F°, MG  
Oswaldo C. Berni, MG  
Osvane C. Faria, MG  
Oswaldo Passarelli Jr., SP  
Paulo A. Camargo Jr., SP  
Paulo A. Domingues, RJ  
Paulo A. Moura, RJ  
Paulo B. Siqueira, MG  
Paulo C. B. Almeida, RJ  
Paulo C. Lima, RJ  
Paulo C. Oliveira, PR  
Paulo C. P. D. Afradique, RJ  
Paulo Celso S. Moreira, SP  
Paulo E. Fonseca, MG  
Paulo H. A. Soarès, SP  
Paulo I. P. Lopes, RJ  
Paulo J. Frangues, SP  
Paulo J. Bertini, SP  
Paulo K. A. Araújo, MG  
Paulo L. Sena, RN  
Paulo Márcio Magalhães, MG

Paulo R. Carineu, SP  
Paulo R. Fontes, MG  
Paulo R. Mansredini, RJ  
Paulo S. Miranda, GO  
Paulo S. N. Soares, MG  
Paulo Yasbek Jr., SP  
Pedro A. Conforti, SP  
Pedro E. A. Beltrão, SP  
Pedro P. L. Fians, RJ  
Pedro Roberto Guimarães, MG  
Percival Sorgi, SP  
Plínio Leitão, RJ  
Rachel D. C. Araújo, SP  
Rafael B. F. Negreiros Fº, RN  
Raimundo Vieira Assis, CE  
Ramon I. Rejas, PR  
Renato G. Roese, RS  
Renato Korkes, SP  
Renato R. Machado, RS  
Renato T. J. Ribeiro, AL  
Ricardo A. R. Maia, PB  
Ricardo B. Leite, RN  
Ricardo Lasevitch, RS  
Roberto A. Douglas, SP  
Roberto C. C. Foster, SP  
Roberto H. Figueira, RJ  
Roberto M. M. Verzola, SP  
Roberto Plepis, PR  
Roberto Queiroz Pinheiro, PE  
Roberto R. Sobrinho, SP  
Rogério C. S. Agnello, DF  
Rogério Carlessi, PR  
Rogério P. S. Iron, SP  
Rogério Pedrotti RJ  
Rogério R. Lobo, MG  
Rogério Sílvia Moreira, RJ

Rolando Braggion Jr., SP  
Romário Rui e Souza, BA  
Romulo S. Andrade, GO  
Ronaldo Faccioli, SP  
Ronaldo L. J. da Costa, CE  
Ronaldo M. Levigard, RJ  
Ronaldo P. Valle, RJ  
Ronei B. Matos, MG  
Rosenildes S. Mendez, BA  
Rostan F. Castro, RJ  
Rostand Paraíso, PE  
Rubem E. Kunz, RS  
Rui B. F. Lima, CE  
Salvador B. Moreno, RJ  
Salvador L. Nahmias, CE  
Sandra Regina A. Pereira, MG  
Sebastião C. Soares, SP  
Sebastião Soares Freitas, RJ  
Sebastião T. Muniz, SP  
Sérgio A. Bastos, RJ  
Sérgio A. Silva, PE  
Sérgio B. Bretas, RJ  
Sérgio D. A. Silva, PR  
Sérgio E. R. Rios, BA  
Sérgio F. Assumpção, RJ  
Sérgio Goldman, SP  
Sérgio L. C. Manhaes, RJ  
Sérgio L. S. Kormann, PR  
Sérgio M. Lima, RS  
Sérgio P. A. Camargo, SP  
Sérgio R. Grossi, RN  
Sérgio S. Albuquerque, RS  
Sérgio T. Montenegro, PE  
Sérgio Telerman, SP  
Sidney J. Iucksch Fº, PR  
Sílvia C. Oliveira, DF

Sílvia Soares N. Fº, SP  
Sirley S. Queiroz, RJ  
Sônia A. L. Silva, RJ  
Sônia M. S. Landulfo, BA  
Sônia R. R. Zimbaro, RJ  
Stela Carvalhal, SP  
Tania B. Bernardina, RJ  
Thelma C. Yatudo, RS  
Thiers R. B. Azevedo, RJ  
Thioe Kok Kie, SP  
Toshimi Mori, SP  
Tuby D'Oliveira, CE  
Valdemir Quintaneiro, PR  
Valter S. Moraes, MG  
Vanice J. Kletin, RS  
Vera M. A. Haack, SP  
Vicente N. Ramos Neto, SP  
Vladimir Lustosa, PE  
Wagner G. Cardoso, RJ  
Wagner S. Pais, SP  
Walter Silveira, DF  
Walter T. P. Guimarães, SP  
William Bezerra, CE  
Willer B. Albuquerque, RJ  
William Camargo, DF  
William P. Astur, SP  
Willian N. Perdígão, CE  
Wilson Dangoni Jr, GO  
Wilson G. M. Vieira, RJ  
Wilson Mayrink Fº, MG  
Wilson Virgílio Pozzi, SP  
Wilson Y. Hayashi, PR  
Wlade Gallo, SP  
Youssef Farah Said, PR  
Zélio Manoel de Souza, RN  
Zilma M Souza, RN

## REFERÊNCIAS

1. Mc Gregor M – Pathogenesis of angina pectoris and role of nitrate in relief of myocardial ischemia. *Am J Med.* 1983; 74 (suppl 6B); 21-7.
2. Brown BB, Bolson E, Peterson RB et al – The mechanisms of nitroglycerin action. Stenosis vasodilation as a major component of drug response. *Circulation,* 1981; 64: 1089-97.
3. Cage JE, Hess DM, Murakami T et al – Vasoconstriction of stenotic coronary arteries during dynamic exercise in patients with classic angina pectoris. Reversibility by nitroglycerin. *Circulation,* 1986; 73: 865-76.
4. Parker JD – Nitrate therapy in stable angina pectoris. *N Engl J Med.* 1987; 316: 1635- 42.
5. Zelis R – Mechanisms of vasodilatation. *Am J Med.* 1983; 74 (suppl 6B): 3-10.
6. Reichel N – Role of nitroglycerin in effort angina. *Am J Med.* 1983; 74 (suppl 6B): 33-9.
7. Lee G. Mason DT, De Maria AN – Effects of long-term oral administration of isosorbide dinitrate in the antianginal response to nitroglycerin: absence of nitrate cross-tolerance and self-tolerance shown by exercise testing. *Am J Cardiol,* 1978; 41:82-7.
8. Major RM, Taylor T. Chassand LF et al – Isosorbide-5-mononitrate kinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 1984;35:653-9
9. Abshagen V, Betzein B. Endelev R. Keufmann B – Pharmacokinetics of intravenous and oral isosorbide-5 mononitrate. *Eur J Clin Pharmacol,* 1981; 20: 269-75.
10. Thompson RH – The clinical use of transdermal delivery devices with nitroglycerin. *Angiology,* 1983; 213: 165-70.
11. Tiadani V, Fung HL, Darke AC, Parker JO – Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris: comparison of duration of action and dose-response relation during acute and sustained therapy. *Am J Cardiol,* 1982; 49: 411-9.
12. Dalal JJ, Parker JO – Nitrate cross-tolerance effect of sublingual isosorbide dinitrate and nitroglycerin during sustained nitratetherapy. *Am J Cardiol,* 1984; 54: 286-8.
13. Elkayam V – Tolerance to organic nitrates: evidence mechanisms. Clinical relevance and strategies for prevention. *Ann Intern Med,* 1991;114: 667-77.
14. Mansur A, Ramires JAF, Pamplona D et al – Efeitos hemodinâmicos agudos da nitroglicerina transdérmica em pacientes portadores de angina estavel. *Arq Bras Cardiol,* 1990; 55 (supl B): B122.
15. Parker JO, Fung HL – Transdermal nitroglycerin in angina pectoris. *Am J Cardiol,* 1984; 54: 471-6.
16. Abrams J – Transcutaneous nitroglycerin: ointment or disc? *Am Heart J,* 1984; 108: 1597-600.