

Nitroglicerina: Fármaco Secular Sempre Atual

Michel Batlouni
São Paulo, SP

Em 1879, William Murrel demonstrou, pela primeira vez, a eficácia da nitroglicerina (NG) em aliviar crises de angina. Desde então, tem sido amplamente utilizada para a terapêutica aguda de episódios anginosos e como agente profilático, antes de esforços que os precipitem. As preparações de NG para uso oral tiveram sua utilização limitada por problemas farmacocinéticos e eficácia questionável. A NG sob a forma de unguento, para a absorção transdérmica, foi introduzida em 1955, por Davis e Weissel. A aplicação intravenosa do fármaco iniciou-se em 1969, com Christensson e col e logo seu uso difundiu-se nas unidades coronárias. Em 1982, foram introduzidos na clínica os adesivos de NG transdérmicos, amplamente empregados na atualidade¹.

Nos últimos anos ocorreu um novo surto de interesse pelos nitratos, concordantes com a descoberta de que esses compostos exercem seus efeitos através do óxido nítrico (NO), atualmente reconhecido como sendo o próprio fator de relaxamento dependente do endotélio (EDRF). Apesar de utilizados há mais de 100 anos no tratamento da cardiopatia isquêmica, estamos continuamente ampliando conhecimentos sobre esses agentes, justificando revisões periódicas do tema. Os novos conhecimentos relacionam-se sobretudo aos mecanismos de ação anti-isquêmica, aos mecanismos intracelulares ou bioquímicos, ao fenômeno da tolerância e à estratégia posológica.

Mecanismos de ação na isquemia miocárdica

Os mecanismos de ação pelos quais os nitratos e a NG em particular previnem ou reverterem a isquemia miocárdica são complexos. Além das ações bem estabelecidas na circulação coronária e periférica, pesquisas recentes forneceram evidências de mecanismos benéficos adicionais que contribuem ao aumento da oferta de oxigênio ao miocárdio isquêmico e à redução do consumo de oxigênio miocárdico² (quadro I). A ação principal da NG é o relaxamento da musculatura lisa vascular, mais pronunciado na circulação venosa, porém ocorrendo, também, em artérias e arteríolas tanto dos vasos coronários como sistêmicos.

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - São Paulo

Correspondência: Michel Batlouni - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 - CEP 04012-180 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 19/8/94

Aceito em 10/10/94

Na circulação coronária, os efeitos dilatadores dos nitratos são mais intensos e prolongados nas grandes artérias epicárdicas e nas colaterais e menos nítidos nas pequenas artérias e arteríolas³. Esses fármacos aumentam o fluxo sanguíneo colateral, previnem e reverterem a vasoconstrição e o espasmo coronário tanto dos vasos epicárdicos como das artérias distais e das colaterais^{4,5}, dilatam segmentos ateroscleróticos das artérias coronárias, mesmo com estenoses críticas (sobretudo excêntricas)⁶. Ademais, melhoram a perfusão do subendocárdio, a região que mais sofre os efeitos da isquemia⁷. Em consequência, aumenta importantemente o fluxo sanguíneo e a oferta de oxigênio às regiões isquêmicas.

A dilatação venosa sistêmica provoca acúmulo de sangue na circulação periférica e esplâncnica, diminui o retorno venoso, o volume e a pressão ventricular. Em consequência, reduz-se a tensão parietal diastólica ventricular esquerda, a pré-carga e o consumo de oxigênio miocárdico.

A vasodilatação arteriolar periférica induz à diminuição da resistência vascular sistêmica, da pressão arterial, da resistência à ejeção ventricular e da pressão sistólica intraventricular. Em consequência, reduz-se a tensão parietal sistólica ventricular esquerda, ou pós-carga, e o consumo de oxigênio miocárdico. Por esses efeitos, a frequência cardíaca, o volume sistólico e o débito cardíaco tendem a elevar-se. A redução da pré-carga e pós-carga resulta, adicionalmente, em melhora da função ventricular

Quadro I - Mecanismos de ação dos nitratos na isquemia miocárdica

I - Efeitos na circulação coronária	
	Vasodilatação arterial coronária
	Prevenção/reversão da vasoconstrição/espasmo coronário
	Dilatação das estenoses coronárias
	Aumento do fluxo colateral
	Redistribuição de fluxo epicárdico/endocárdico
	Aumento da oferta de oxigênio às áreas isquêmicas
II- Efeitos na circulação periférica	
A - Dilatação venosa (+++)	
	Redução dos volumes cardíacos D e E
	Redução das pressões de enchimento
	Redução da tensão parietal diastólica VE
	Redução da pré-carga
	Redução do consumo de oxigênio miocárdico
B - Dilatação arterial (++) e arteriolar (+)	
	Redução da impedância arterial
	Redução da resistência vascular sistêmica
	Redução da pressão intraventricular
	Redução da tensão parietal sistólica
	Redução da pós-carga
	Redução do consumo de oxigênio miocárdico
III - Redução da adesividade e agregação plaquetária	
	Efeito antitrombótico potencial
	Proteção circadiana da isquemia miocárdica

esquerda, o que torna esses fármacos particularmente úteis em pacientes com disfunção ventricular ou insuficiência cardíaca manifesta, sobretudo associada a isquemia miocárdica intermitente⁸.

Experimentos animais e observações em humanos indicam que NG e outros nitratos orgânicos exercem importante atividade antiplaquetária e antitrombótica^{9,10}. Considerando o papel desempenhado pela trombose nas síndromes isquêmicas agudas, o efeito inibitório das plaquetas pelos nitratos representa um mecanismo adicional pelo qual esses fármacos melhoram a perfusão ao miocárdio isquêmico. É possível que os efeitos benéficos da NG intravenosa no infarto agudo do miocárdio (IAM) e na angina instável estejam associados, ao menos parcialmente, a sua atividade antitrombótica.

Finalmente, importantes conceitos relacionados à função endotelial dos vasos coronários devem ser considerados na terapêutica com nitratos. O EDRF foi identificado como sendo o NO, o qual exerce ações vasodilatadoras e antiplaquetárias por ativar a enzima guanilato ciclase e aumentar os níveis intracelulares de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc)¹¹. Na aterosclerose coronária e mesmo na hipercolesterolemia sem evidência angiográfica de doença vascular, a disfunção endotelial só estar presente, e a liberação de EDRF (NO) é comprometida, gerando uma condição suscetível à vasoconstrição e à agregação plaquetária^{12,13}.

NG e nitratos orgânicos são essencialmente pró-drogas, cujo metabolito final ativo é o NO. O NO induz a relaxamento da musculatura lisa vascular, resultando em vasodilatação de artérias e veias. Essa atividade vasodilatadora manifesta-se também, e de forma mais potente, em presença de endotélio lesado ou de disfunção endotelial. Assim, a NG pode ser considerada um “EDRF exógeno”, que supre parcialmente a atividade do EDRF endógeno². Quando se consideram as conseqüências da disfunção endotelial em pacientes com cardiopatia isquêmica, deve-se admitir que o papel dos nitratos pode ser mais importante do que simplesmente prevenir ou reverter os episódios de isquemia miocárdica.

Mecanismos de ação intracelular

Os mecanismos de ação intracelular dos nitratos não estão totalmente elucidados. Nitratos participam de uma complexa cascata de eventos bioquímicos celulares e são metabolizados a moléculas mais simples, para exercerem efeito vasodilatador¹⁴. Após entrada na célula muscular lisa, o nitrato orgânico é oxidado para NO por grupos sulfidrilas (RSH) do aminoácido cisteína, os quais por sua vez são reduzidos (RSSR). O NO ativa a enzima guanilato ciclase, que transforma o trifosfato de guanosina em GMPc. De outra parte, um nitrato orgânico pode ser transformado, tanto fora como dentro da célula muscular lisa, em moléculas de nitrosotiol (RSNO) que podem, por sua

vez, liberar NO e/ou ativar diretamente a guanilato ciclase. O aumento da concentração intracelular de GMPc é a via final que provoca o relaxamento da musculatura vascular lisa e a vasodilatação, através da redução do conteúdo de íons Ca^{++} livres no citoplasma. O GMPc reduz o influxo de cálcio através do sarcolema, aumenta o seqüestro do íon pela retículo sarcoplasmático e provavelmente, sua saída da célula.

Mecanismos de tolerância

A importância terapêutica da tolerância aos nitratos foi objeto de grandes controvérsias até há pouco mais de uma década e suas implicações clínicas apenas recentemente foram consideradas relevantes.

Os mecanismos de tolerância aos nitratos não estão completamente esclarecidos. A hipótese mais provável é que, durante a terapêutica sustentada com nitratos, haja depleção dos grupos sulfidrilas nas células musculares lisas¹⁵. Em conseqüência, diminui a conversão metabólica dos nitratos a NO e nitrosotóis, reduz-se a ativação da guanilato ciclase e a formação de GMPc. Demonstrou-se, em animais e em humanos, que a administração de N-acetilcisteína, um doador de radicais sulfidrilas-reduzidos, potencializa os efeitos vasodilatadores sistêmicos e coronários da NG¹⁶.

Outra possibilidade é que os importantes efeitos hemodinâmicos dos nitratos resultam em respostas neuro-humorais reflexas, com aumento da atividade do sistema renina-angiotensina e do sistema nervoso simpático e dos níveis circulantes de catecolaminas¹⁷. Essas substâncias vasoativas podem atenuar os efeitos dos nitratos, por aumentarem as forças vasoconstritoras e o volume sanguíneo, secundariamente à retenção de sódio e água. Demonstraram-se, também, aumento do volume intravascular e diminuição do hematócrito durante administração endovenosa de NG, provavelmente devido à redistribuição de fluídos entre os compartimentos intra e extracelulares¹⁸. Esses achados indicam que a expansão de volume possa contribuir à atenuação dos efeitos dos nitratos.

Embora alguns estudos preliminares sugiram que a terapêutica com inibidores da enzima de conversão com ou sem radicais sulfidrilas, hidralazina e diuréticos possa atenuar ou abolir a tolerância aos nitratos, ensaios clínicos adicionais são necessários para confirmar tais achados¹⁷.

Estratégia terapêutica

A apreciação global dos numerosos estudos realizados nos últimos anos, visando esclarecer o fenômeno da tolerância aos nitratos, mostrou que as formulações de ação sustentada, como os adesivos de NG, as prepara-

ções de dinitrato ou mononitrato de isossorbida de liberação prolongada e a injeção endovenosa contínua de NG, ou ainda a administração de doses elevadas e muito frequentes das preparações convencionais, são mais propensas a induzir tolerância. O oposto se observa com as preparações que provêm níveis terapêuticos de nitratos por períodos mais curtos, administrados a intervalos adequados, e que provêm picos e vales de concentrações plasmáticas^{2,14,19,20}.

A observação de que a interrupção do tratamento com nitratos, durante algumas horas, restabelece a responsividade aos efeitos do medicamento, levou à proposição de terapêutica intermitente, tanto para a angina como para a insuficiência cardíaca²⁰⁻²⁴. Assim, ao invés de tentar manter níveis plasmáticos terapêuticos de nitratos durante 24h do dia, na expectativa de proteção contínua contra os episódios isquêmicos, deve-se utilizar posologia que assegure períodos diários com baixa ou mínima concentração sanguínea do medicamento, para permitir a recuperação dos grupos sulfidrilas nas células musculares lisas e a restauração da reatividade vascular. O período durante o qual a concentração plasmática de nitrato deva ser mínima não está suficientemente estabelecida. Em verdade, não se sabe, ainda, se os níveis plasmáticos e tissulares de nitratos devem cair a zero, durante o intervalo "livre de nitratos", ou se baixos níveis residuais permitem a restauração da reatividade vascular. Ademais, as diferenças entre a meia-vida plasmática mais curta da NG e seus metabolitos e do dinitrato de isossorbida (DNI) e seus metabolitos, particularmente o 5-mononitrato, devem ser levados em conta²¹. Finalmente, existem acentuadas diferenças individuais nas curvas dose-resposta dos nitratos e no desenvolvimento da tolerância²⁵. Por analogia, pode-se antecipar variabilidade interindividual em relação ao intervalo "livre de nitrato" requerido para evitar o fenômeno da tolerância.

Inicialmente, deve ser assinalado que a tolerância não é problema importante em relação à NG administrada por via sublingual, de forma intermitente, durante episódios agudos de angina. Outrossim, terapêutica com nitratos de ação prolongada não acarreta tolerância cruzada significativa à NG e ao DNI via sublingual.

Os adesivos transdérmicos de NG representaram, desde o início, uma formulação atraente em conceituação e planejamento, tanto para médicos como para pacientes. Esses dispositivos contêm uma grande quantidade de NG impregnada em um reservatório. Como a NG atravessa a barreira dérmica em ritmo estável, os adesivos provêm concentrações plasmáticas relativamente constantes do fármaco, por mais de 24h. Além de não apresentarem os inconvenientes do unguento, dispensam a administração de múltiplas doses diárias. Sua aplicação ao tórax, no local onde a dor se manifesta, envolve um simbolismo psicológico atrativo. Os primeiros estudos com os adesivos de NG sugeriram profilaxia antianginosa contínua, por 24h pelo menos, tanto após a aplicação inicial, como após a

terapêutica ininterrupta por 2 a 3 semanas. Estudos subsequentes, porém, mostraram que a utilização ininterrupta de adesivos de NG induz à tolerância na maioria dos pacientes devendo-se, pois, observar intervalo entre a retirada de um adesivo e a colocação de outro. Tem-se sugerido que esse intervalo seja de até 10 a 12h²⁶, porém interrupções de 8h são suficientes para se evitar o fenômeno da tolerância, tanto em relação à isquemia miocárdica como à insuficiência cardíaca^{21,27,28}. Dessa forma, o sistema pode ser mantido por períodos diários de 16h.

A dose habitual recomendada é a de sistemas que liberam 10mg de NG, podendo-se aumentar para 15 ou 20mg, se necessário. Discos de 5mg podem ser úteis para tatear a dose em pacientes não habituados aos nitratos e em pacientes debilitados ou idosos.

Do que foi exposto, conclui-se que não é possível manter profilaxia anti-isquêmica contínua durante 24h do dia com os nitratos orgânicos, sem que ocorra atenuação de seus efeitos. Como na maioria dos pacientes os episódios isquêmicos são provocados pela atividade física e estresse emocional e se manifestam mais provavelmente enquanto o paciente está acordado, o esquema de administração intermitente com intervalo livre noturno pode ser apropriado. Entretanto, quando os episódios isquêmicos sintomáticos ou silenciosos ocorrem também durante a noite e em todas as condições clínicas nas quais a proteção contínua seja desejável, é necessário adicionar um bloqueador b-adrenérgico ou antagonista do cálcio. O reconhecimento de que a maioria dos episódios isquêmicos manifesta-se nas primeiras horas da manhã, é razão adicional para a associação medicamentosa.

Além de sua propriedade de aliviar a isquemia miocárdica, os nitratos desempenham importante papel na evolução da angina instável²⁹ e na prevenção da geometria e função ventricular esquerda após LAM³⁰. Nas primeiras 48h após o infarto, a administração intravenosa de NG em baixas doses associa-se a múltiplos benefícios, incluindo redução do tamanho do infarto, melhor função ventricular esquerda regional e global, atenuação do remodelamento ventricular e redução da morbimortalidade hospitalar. Recentes estudos indicam que a terapêutica prolongada com nitratos, durante a fase de cicatrização do infarto, pode limitar adicionalmente a remodelação ventricular progressiva e preservar a função ventricular esquerda³⁰.

Conclusão

A secular NG permanece como fármaco de grande importância no tratamento da cardiopatia isquêmica e da insuficiência cardíaca. Tem indicação na terapêutica das síndromes isquêmicas crônicas e agudas, incluindo isquemia miocárdica silenciosa, angina de esforço clássica ou secundária, angina vasoespástica ou primária, angina mista, angina instável e LAM. É útil ainda na disfunção

ventricular esquerda ou insuficiência cardíaca manifesta, sobretudo quando associada à cardiopatia isquêmica.

Referências

- Batlouni M - Nitratos. Farmacologia clínica e aplicações terapêuticas. Arq Bras Cardiol 1986; 47: 363-77.
- Abrams J - Mechanisms of action of the organic nitrates in the treatment of myocardial ischemia. Am J Cardiol 1992; 70: 30B-42B.
- Cohen MV, Kirk ES - Differential response of large and small coronary arteries to nitroglycerin and angiotensin. Circ Res 1973; 33: 445-9.
- Conti CR, Curry C - Coronary artery spasm and myocardial ischemia. Mod Concepts Cardiovasc Dis 1980; 44: 1-12.
- Stein JH, Ambrose JA, King BD, Herman MV - An integrated approach to the recognition and treatment of variant angina. Cardiovasc Rev Rep 1982; 11-8.
- Brown BG, Bolson E, Petersen RB, Pierce CD, Dodge HT - The mechanisms of nitroglycerin action: stenosis vasodilatation as a major component of the drug response. Circulation 1981; 64: 1089-97.
- Moir TW - Subendocardial distribution of coronary blood flow and the effects of antianginal drugs. Circ Res 1972; 30: 621-7.
- Franciosa JA, Nordstrom LA, Cohn JN - Nitrate therapy for congestive heart failure. JAMA 1978; 240: 443-6.
- Diodati J, Théroux P, Latour J-G, Lacoste L, Lam JYT, Waters D - Effects of nitroglycerin at therapeutic doses on platelet aggregation in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1990; 66: 683-8.
- Johnstone M, Lam JYT, Waters D - The antithrombotic action of nitroglycerin: cyclic GMP as a potential mediator. J Am Coll Cardiol 1989; 13: 231A.
- Ignarro LJ - Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. Circ Res 1989; 65: 1-21.
- Heistad DD, Armstrong ML, Marcus ML, Piegors DJ, Mark AL - Augmented responses to vasoconstrictor stimuli in hypercholesterolemia and atherosclerotic monkeys. Circ Res 1984; 54: 711-8.
- Shomokawa H, Vanhoutte PM - Impaired endothelium-dependent relaxation to aggregating platelets and related vasoactive substances in porcine coronary arteries in hypercholesterolemia and atherosclerosis. Circ Res 1989; 64: 900-14.
- Fung HL, Chung SJ, Bauer JA, Chong S, Kawaluk EA - Biochemical mechanisms of organic nitrate action. Am J Cardiol 1992; 70: 4B-10B.
- Ignarro LJ, Lippton H, Edwards JC et al - Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitroprusside and nitrous oxide: evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. J Pharmacol Exp Ther 1981; 218: 739-49.
- Horowitz JD, Henry CA, Syrjanen ML et al - Combined use of nitroglycerin and N-acetylcysteine in the management of unstable angina pectoris. Circulation 1988; 77: 787-94.
- Parker JO, Parker JD - Neurohormonal activation during nitrate therapy: A possible mechanism of tolerance. Am J Cardiol 1992; 70: 93B-7B.
- Dupuis J, Holande G, Lemieus R, Rouleau JL - Tolerance to intravenous nitroglycerin in patients with congestive heart failure: role of increased intravascular volume, neurohormonal activation and lack of prevention with N-acetylcysteine. J Am Coll Cardiol 1990; 19: 923-31.
- Parker JO, Fung HL, Ruggirelo D, Stone JA - Tolerance to isosorbide dinitrate: rate of development and reversal. Circulation 1983; 68: 1074-80.
- Parker JO, Farrel B, Lahey KA, Moe G - Effect of intervals between doses on the development of tolerance to isosorbide dinitrate. N Engl J Med 1987; 316: 1440-4.
- Reichek N - Intermittent nitrate therapy in angina pectoris. Eur Heart J 1989; 10(suppl A): 7-10.
- Boertz A, Bomn R - Nitrate therapy without loss of action by correct dosage. Z Kardiol 1986; 75(suppl 3): 57-60.
- Cowan JC, Bourke JP, Reid DS, Julian DO - Tolerance to glyceryl trinitrate patches: prevention by intermittent dosing. Br Med J 1987; 294: 544-5.
- Luke R, Sharpe N, Coxon R - Transdermal nitroglycerin in angina pectoris: efficacy of intermittent application. J Am Coll Cardiol 1987; 10: 642-6.
- Zimrin D, Reichek N, Bogin K et al - Antianginal effects of intravenous nitroglycerin over 24 hours. Circulation 1988; 77: 1376-84.
- Schaer DH, Buff LA, Katz RJ - Sustained antianginal efficacy of transdermal nitroglycerin patches using an overnight 10-hour nitrate-free interval. Am J Cardiol 1988; 61: 46-50.
- Fox KM, Dargie HJ, Deanfield J, Maseri A - The transdermal nitrate investigators. Avoidance of tolerance and lack of rebound with intermittent dose titrated transdermal glyceryl trinitrate. Br Heart J 1991; 66: 151-5.
- Sharpe N, Coxon R, Waster M, Luke R - Hemodynamic effects of intermittent transdermal nitroglycerin in chronic congestive heart failure. Am J Cardiol 1987; 59: 895-9.
- Horowitz ID - Role of nitrates in unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1992; 70: 64B-71B.
- Judgun BI - Role of nitrate after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1992; 70: 82B-7B.