

FÁRMACOS ANTIANGINOSOS

Flávio Danni Fuchs
Mário Tannhauser *

RESUMO:

Revisa-se a Farmacologia dos agentes empregados na terapêutica da angina de peito, salientando os aspectos de mecanismo de ação que justificam a sua eficácia e as características farmacocinéticas que determinam os esquemas de administração.

INTRODUÇÃO:

Muitos fármacos foram utilizados com o objetivo de aliviar a angina de peito e que, posteriormente, caíram em desuso pela demonstração de sua ineficácia. Por isto julgamos necessário definir, previamente, as condições para caracterizar um fármaco como antianginoso, justificando seu uso clínico. Como condição 1, o fármaco deve diminuir a intensidade e/ou a frequência das crises de angina. Para satisfazer a condição 2, o fármaco deve ter influência sobre parâmetros hemodinâmicos, ou influir no fluxo coronário, ou sobre metabolismo miocárdio, ou seja, ações passíveis de demonstração objetiva que justifiquem sua ação sobre a síndrome dolorosa.

Para caracterizar o efeito benéfico sobre a dor (condição 1), é necessário afastar o efeito placebo, aqui muito proeminente (1,2,3). Aronow (1) propõe o protocolo, a seguir descrito, para demonstrar a eficácia do fármaco, afastando o efeito placebo. Constitui-se de várias fases onde se detectam os erros usualmente cometidos nesta avaliação. Em primeiro lugar, deve ser feita a seleção de, pelo menos, vinte pacientes anginosos com mais de cinco crises semanais, sem outras doenças intercorrentes e com cardiopatia isquêmica objetivamente demonstrada por

infarto prévio, por cinecoronariografia ou por teste de esforço. Os pacientes devem manter os mesmos hábitos alimentares e consumo de cigarro durante o estudo, sem utilizar qualquer outra medicação que não nitratos por via sublingual.

Os pacientes são submetidos a estudo duplo-cego cruzado, distribuídos aleatoriamente em dois grupos. Na fase de estabilização, os dois grupos utilizam placebo por quatro semanas. Isto objetiva eliminar o efeito psicoterapêutico. Da quinta e oitava semana, os dois grupos utilizam o fármaco, ajustando a dose à necessidade de cada doente. Com isto, evita-se a ineficácia do fármaco na fase duplo-cego por dose insuficiente. Após, fazer uma semana de placebo, somente para eliminar o fármaco do organismo ("wash-out"). Por fim, entra-se no duplo-cego propriamente dito, em dois períodos de seis semanas, separados por uma de "wash-out", nos quais os grupos utilizam o fármaco e o placebo alternadamente.

Os doentes são submetidos a teste de tolerância ao esforço, de preferência em bicicleta ergométrica ou esteira, durante os períodos do estudo. O próprio paciente anota o número de crises e o consumo de nitratos durante sua atividade diária. Nas revisões ambulatoriais, investiga-se a ocorrência de efeitos adversos.

Os resultados são analisados estatisticamente, considerando a eficácia do fármaco em diminuir o número de crises durante o duplo-cego (consumo de nitratos), aumentar a tolerância ao exercício, diminuir o desnível do segmento ST e aumentar o produto da frequência cardíaca pela pressão sistólica, no início da angina desencadeada pelo esforço.

No protocolo acima descrito, já se analisam

* Professor Auxiliar de Ensino de Farmacologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e da Faculdade Católica de Medicina de Porto Alegre.

** Professor Assistente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Doutor em Ciências.
Endereço para correspondência: Anita Garibaldi 2120, apto. 608, Porto Alegre.

dados objetivos que preenchem a segunda condição para caracterizar um fármaco como antianginoso. Consistem na ação sobre o desnível de ST, traduzindo efeito benéfico sobre isquemia e sobre o produto da frequência cardíaca pela pressão sistólica que traduz, aproximadamente, o consumo de oxigênio pelo miocárdio. Determinação da resistência periférica, avaliação da função contrátil por métodos hemodinâmicos (pressões intracavitárias, dp/dt, fração de ejeção, débito cardíaco) ou por fonomecanocardiografia (intervalos sistólicos), cinecoronariografia e diferença artério-venosa de lactato e oxigênio são outras formas de demonstrar as ações de um fármaco sobre a hemodinâmica circulatória, fluxo coronário e metabolismo miocárdio. O antianginoso deve ter ação sobre estes parâmetros que se traduza por aumento da oferta de oxigênio ao miocárdio ou pela diminuição do consumo, corrigindo a isquemia determinante do quadro doloroso.

Poucos fármacos conseguem satisfazer as condições previamente expostas. O álcool, por exemplo, cumpre somente a condição 1, através de ação sedativa central, não sendo, portanto, um fármaco antianginoso (4,5).

Ação vasodilatadora não serve, também, para caracterizar um fármaco como antianginoso, visto que há fármacos que preenchem as condições 1 e 2 e são, inclusive, vasoconstrutores coronarianos, como o propranolol (6). Por outro lado, há vasodilatores, como o dipiridamol que não satisfazem as condições expostas, pois, por vasodilatação não seletiva, desviam o fluxo de zonas isquêmicas para zonas sãs (síndrome do roubo coronariano) (7, 8, 9).

Analisaremos, a seguir, os dois grupos de condições propostas, os nitratos e beta-bloqueadores e dois fármacos que, pelo descrito na literatura, também estão cumprindo os requisitos exigidos, o verapamil e o maleato de perexilina.

1) NITRITOS E NITRATOS

A. Apresentação

A nitroglicerina (trinitrato de glicerila) teve sua utilização proposta como fármaco antianginoso em 1879 (10). Constitue, juntamente com o dinitrato de isosorbide, ambos utilizados por via sublingual, os representantes deste grupo que, comprovadamente, satisfazem as condições previamente discutidas, justificando sua utilização clínica. O nitrito de amilo também atende às condições exigidas, mas teve seu uso clínico abandonado devido à breve duração de ação e interesses comerciais (baixo custo). As-

pectos farmacocinéticos, posteriormente analisados, põem sobre caução o uso destes e de outros representantes, por outra via de administração que não sublingual.

B. Ações farmacológicas

A ação fundamental dos nitratos é relaxar músculo liso por ação direta, independentemente de inervação e neuromediadores. Os nitratos agem, após redução a nitrito, no próprio receptor, não sendo necessária, ao contrário do que se pensava, a sua prévia redução em outros tecidos (11). Com base nesta ação, demonstram-se as duas formas pelas quais os nitratos têm ação antianginosa, uma central (coronariana e outra periférica.

a) Ação central: leva a um aumento da oferta de oxigênio à área isquêmica. Inicialmente, pensou-se que esta ação era devida à coronario-dilatação não seletiva, com evidências experimentais em animais e no homem normal (12,13). Posteriormente, questionou-se este mecanismo com a demonstração de sua breve duração, não ocorrência em indivíduos com cardiopatia aterosclerótica e da possibilidade de levar ao "roubo coronariano" (14, 15, 16). Atualmente, vários pesquisadores demonstram que os nitratos podem aumentar o fluxo em áreas isquêmicas, através de vasos de condutância e colaterais e da redistribuição de fluxo do subepicárdio ao subendocárdio (17, 18, 19).

b) Ação periférica: através de sua ação sobre músculo liso, os nitratos levam à relaxamento de vênulas e arteríolas na periferia. Em consequência, há diminuição do retorno venoso (diminuição da pré-carga) e diminuição da resistência ao esvaziamento do ventrículo esquerdo (diminuição da pós-carga). A resultante deste efeito é a diminuição do trabalho cardíaco e, portanto, do consumo de oxigênio (15, 20, 21, 22). Em consequência da queda de pressão arterial, pode haver aumento de frequência cardíaca e diminuição do fluxo coronariano (23) o que seria deletério sob o ponto de vista de consumo e oferta de oxigênio. Esta ação é menos importante que as previamente descritas (11).

Em síntese, os nitratos aliviam a isquemia miocárdica às custas de um aumento da oferta e de uma diminuição do consumo de oxigênio.

C. Farmacocinética

Os nitratos são bem absorvidos pelas mucosas em geral, como a oral e a gastrointestinal. Os

de menor peso molecular podem, inclusive, ser absorvidos pela pele.

O sistema enzimático glutatião-nitrato-reductase, no fígado, inativa a maior parte do fármaco que por ali passa com os metabólitos inativos, sendo excretado pelo rim (11, 24).

Com base no descrito, explica-se a ineficácia antianginosa dos representantes usados pela via oral, os chamados "nitratos de longa ação" (25, 26, 27, 28). Mesmo absorvidos no trato digestivo, têm acesso pela circulação porta ao fígado, onde são, na maior parte, inativados. Os nitratos usados pela via sublingual evitam esta rápida passagem pela circulação hepática, sendo esta a via usual de administração.

A nitroglicerina é utilizada na dose de 0,3 a 0,6 mg. Inicia a agir em poucos segundos, perdurando a ação por trinta minutos. O dinitrato de isosorbide é utilizado na dose de 5 mg. Inicia a agir em cinco minutos, persistindo a ação por duas horas (29).

Recentemente, demonstrou-se (30, 31, 32) ação hemodinâmica do dinitrato de isosorbide utilizado por via oral, evidenciando que, pelo menos parte da dose, deve resistir ao metabolismo inicial. Isto explica, também, a cefaléia referida pelos doentes que utilizam nitrato por via oral.

A via cutânea, igualmente, permite a obtenção de níveis plasmáticos eficazes com a nitroglicerina (33, 34), constituindo-se em via alternativa de administração.

D. Efeitos adversos

Os nitratos são fármacos isentos de efeitos adversos graves. Cefaléia e hipotensão postural, principalmente o primeiro, ocorrem freqüentemente no início do tratamento. Tolerância pode ocorrer com o uso continuado de nitratos, sendo, aparentemente, mais comum com os efeitos adversos do que com os terapêuticos. O conceito, amplamente difundido, de contra-indicação dos nitratos em pacientes com glaucoma, não parece ter base científica (11).

E. Usos clínicos

O discutido previamente fornece as bases para o uso de nitratos na terapêutica da angina de peito, administrados pela via sublingual, para o alívio da crise de dor. Recentemente, demonstrou-se que altas doses (29 mg em média) de dinitrato de isosorbide, administradas por via oral, são eficazes em melhorar, significativamente, o desempenho no exercício em bicicleta ergométrica, até cinco horas após a administração,

acompanhando-se de efeitos hemodinâmicos igualmente observados por cinco horas (35, 36). Estas observações abrem margem para a indicação deste representante, em doses altas por via oral, na profilaxia das crises anginosas.

Tem-se demonstrado, objetivamente, a ação dos nitratos na terapêutica da insuficiência cardíaca (30, 32, 37, 38), uma nova possibilidade de utilização clínica.

Os nitratos foram, por muitos anos, contra-indicados no infarto do miocárdio agudo, com base no raciocínio que a diminuição da pressão arterial levaria à perigosa queda do fluxo coronariano (39, 40, 41). Esta impressão está sendo amplamente questionada, com a demonstração de que os nitratos podem ter ação benéfica no infarto, diminuindo sua área, tratando a insuficiência cardíaca eventualmente associada e corrigindo a assínergia de áreas isquêmicas (38, 42, 43, 44, 45, 46). Esta última ação tem, também, utilização diagnóstica para diferenciação, durante a cine-ventriculografia, entre áreas cicatríciais e áreas viáveis, somente em isquemia.

II) BETA-BLOQUEADORES

A. Apresentação

Constituem um grupo farmacológico de grande interesse atual, com múltiplas aplicações clínicas e experimentais.

Observando o efeito difásico da adrenalina sobre a pressão arterial e o bloqueio da fase hipertensora por alcalóides do Ergot, Dale (47) sugeriu, em 1906, a ação do neuromediador adrenérgico em diferentes locais no organismo. Em 1948, Ahlquist (48), submetendo vários tecidos à ação de cinco diferentes agonistas adrenérgicos, propôs a denominação de alfa e beta receptores. Os receptores alfa seriam os mais sensíveis à noradrenalina e menos sensíveis ao isoproterenol, o inverso ocorrendo com os receptores beta.

Os alcalóides de Ergot são bloqueadores alfa de origem natural, conhecidos há séculos, sendo o objetivo de estudo de Dale. Somente em 1957 (49), foi introduzido o primeiro beta-bloqueador, o dicloroisoproterenol, que possuía, ainda, muita atividade intrínseca. Com a descoberta do pronetalol e do propranolol, com menor atividade intrínseca, iniciou-se a era dos beta-bloqueadores. Um grande número de representantes, alprenolol, oxprenolol, pindolol, sotalol, timolol, practolol, tolamolol, metoprolol, atenolol e acebutol, foi posteriormente introduzido.

Conolly, Kersting e Dollery (50) revisam ex-

tensamente a farmacologia dos beta-bloqueadores. Na seqüência deste trabalho, analisaremos os aspectos de interesse na sua utilização como antianginoso.

B. Ações farmacológicas

Os beta-bloqueadores têm ação antianginosa às custas de uma diminuição de consumo de oxigênio, obtido pelo bloqueio competitivo da atividade simpática endógena. Ocupam os receptores beta-1 adrenérgicos no coração, impedindo sua estimulação por catecolaminas. Há redução da freqüência cardíaca e da força de contração e, conseqüentemente, do trabalho cardíaco e do consumo de oxigênio (51, 52, 53, 54, 55, 56). Alguns dos novos representantes, como o alprenolol, oxprenolol e pindolol (50) possuem discreta atividade intrínseca simpaticomimética que, com excessão do pindolol (57), não têm importância clínica.

Os beta-bloqueadores também aumentariam a oferta de oxigênio a áreas isquêmicas, através da redistribuição do fluxo do subepicárdio ao subendocárdio (58, 59).

Alguns representantes, como o practolol, atenolol, metopronol, tolamolol e acebutol, têm ação sobre os receptores beta-1 adrenérgicos, que seria útil para utilização em pacientes com asma brônquica. As bases desta seletividade não são conhecidas. Não é, entretanto, absoluta, visto que, com o aumento da dose, também se desenvolve bloqueio dos receptores beta-2 (50).

Além das ações acima, que justificam seu uso como antianginoso, os beta-bloqueadores diminuem a pressão arterial. No uso agudo, este efeito se deve a diminuição da força de contração e, no uso crônico, às custas da diminuição da resistência periférica, por mecanismo controverso (60).

Os D-isômeros do propranolol, alprenolol, oxprenolol, pindolol e acebutol têm ação anestésica local, também chamada estabilizadora de membrana ou "quinidine like". Esta ação possui somente interesse experimental, visto ocorrer com doses bem mais elevadas do que as empregadas clinicamente (61).

C. Farmacocinética

A farmacocinética do propranolol tem sido uma das mais extensivamente estudadas. Nies e Shand (61) revisam a bibliografia publicada a este respeito.

Tem absorção eficaz no trato digestivo, mas é, em grande parte, metabolizado no fígado,

antes de atingir a circulação sistêmica. Isto explica a discrepância entre os efeitos observados após administração parenteral e oral do fármaco. Uma grande série de metabólitos tem sido descrita dos quais, pelo menos um, O 4-hidroxiopropranolol, ainda tem atividade farmacológica. Há significativa variação individual na eficácia deste sistema enzimático, visto terem sido encontradas variações de até vinte vezes na concentração plasmática, após administração de uma mesma dose por via oral.

A meia-vida do propranolol está em torno de 3,5 horas, o que exige administração a cada seis horas. As doses eficazes para a terapêutica antianginosa variam de 40 a 360 mg por dia e têm que ser estabelecidas para cada paciente em particular. A diferente eficácia do sistema enzimático e da sensibilidade ao beta-bloqueador são motivos apontados para esta variação individual (62).

Oxprenolol e alprenolol possuem cinética semelhante ao propranolol. O pindolol tem meia-vida de 3,5 horas, mas é excretado na maior parte inalterado pelo rim. O practolol é excretado sem ser praticamente metabolizado, mas tem meia-vida mais longa, de 7 a 13 horas (50).

D. Efeitos adversos

Insuficiência cardíaca: pode ocorrer em pacientes predispostos, principalmente naqueles que estejam utilizando-se de tônus adrenérgico aumentado para manter o débito cardíaco. Também nos pacientes com insuficiência aórtica, pois a maior duração da diástole aumenta o grau de regurgitação e nos indivíduos com distúrbios de condução atrioventricular, pelo risco de indução de bradiarritmias severas (50, 61, 63, 64). O desconhecimento da farmacocinética, com a administração de doses excessivas por via venosa, e a não seleção de doentes, levou, de início, a uma alta incidência deste efeito adverso. A eliminação destes erros, juntamente com o uso de diuréticos nos indivíduos suscetíveis, diminuiu muito esta ocorrência. Os pacientes com disfunção ventricular também se beneficiam da associação de digitálicos, sem perda do efeito antianginoso do beta-bloqueador e com melhor tolerância ao exercício (65, 66).

Broncoespasmo: pode ser induzido em pacientes predispostos, sendo decorrente do bloqueio beta-2 adrenérgico na árvore brônquica. Há menor incidência deste efeito com doses baixas dos representantes de ação seletiva sobre os receptores beta-1. Com o aumento da dose destes, perde-se a seletividade, não sendo

aconselhável usar beta-bloqueador em pacientes com história definida de obstrução de vias aéreas. Os casos limítrofes devem ser acompanhados com testes de função ventilatória periódica (50, 61, 63, 64).

Hipoglicemia: o bloqueio à mobilização de glicogênio muscular, que é feito por estímulo beta-2 adrenérgico, pode facilitar a ocorrência de hipoglicemia em pacientes predispostos, especialmente diabéticos que tenham feito uso de dose excessiva de insulina. Pode haver, também, bloqueio dos sinais de alarme da ocorrência de hipoglicemia, como taquicardia e sudorese, permitindo que ela chegue a níveis mais baixos sem que o paciente tome providências para o seu tratamento. Apesar de salientado por diversos autores, este é um efeito adverso de rara ocorrência (50, 61, 63, 64).

Síndrome óculo-cutânea e peritonite fibrinosa: alterações oculares, como panconjuntivite, queratite e lesão de córnea; alterações de pele, como eczema, lúpus eritematoso, líquen plano e psoríase; peritonite fibrinosa, manifesta por quadro abdominal frustrado, foram alterações associadas ao uso de practolol (67, 68, 69, 70, 71) e que levaram a sua retirada do mercado.

Rebote após suspensão de beta-bloqueador: a retirada súbita dos beta-bloqueadores pode levar à exacerbação da cardiopatia isquêmica, manifesta por instabilização da angina, infarto do miocárdio e morte súbita. Vários autores têm demonstrado a ocorrência deste fenômeno (72, 73, 74, 75, 76, 77), recomendando a retirada gradual do fármaco, quando necessário.

Outros efeitos: exacerbação de claudicação intermitente e do fenômeno de Raynaud pode ocorrer no uso de beta-bloqueadores, por perda de reflexo de vasodilatação e diminuição do débito cardíaco. Alterações de hábitos intestinais, erupções cutâneas e alucinações têm sido descritas, mas a incidência tem sido semelhante em alguns trabalhos.

E. Usos clínicos

O propranolol atende às condições exigidas na introdução desta revisão, sendo, sem dúvida, um fármaco antianginoso. É eficaz na profilaxia de crises de angina, conforme demonstrado por várias publicações, revisadas em 1969 por Dollery et. al. (78). Aronow (63) chama atenção de que alguns pacientes podem não se beneficiar do propranolol, independentemente da ocorrência de efeitos adversos.

Um grande número de trabalhos, revisados recentemente (50), tem demonstrado eficácia

antianginosa, comparável à do propranolol, de vários novos representantes, como o alprenolol, oxprenolol, sotalol, timolol, atenolol, metoprolol e tolamolol. O practolol é igualmente eficaz, mas não é mais utilizado, devido aos efeitos descritos. Alguns deles, como o atenolol, metoprolol e tolamolol, têm vantagem sobre o propranolol, por possuírem ação mais seletiva sobre os receptores beta-1 e a desvantagem de, ainda, não terem sido submetidos à observação clínica extensa, com o risco de descrição de novos efeitos adversos.

O uso do propranolol foi proposto na terapêutica do infarto do miocárdio agudo (79, 80), mas estes trabalhos eram carentes de metodologia. Trabalhos posteriores (81, 82, 83) não evidenciaram vantagens no seu uso. Recentemente, demonstrou-se, experimentalmente, a eficácia do propranolol em diminuir a área de infarto (84, 85). Isto foi, também, demonstrado no homem, através do mapeamento epicárdio e da extração de lactato, sem conseqüências hemodinâmicas significativas (86, 87, 88). Esta poderá ser uma nova área de indicação dos beta-bloqueadores dentro da cardiopatia isquêmica, mas que deve ser amplamente investigada, devido ao risco de depressão da contratilidade miocárdica no infarto agudo.

Recentemente, descreveu-se a diminuição de morte súbita após infarto do miocárdio em pacientes que usaram beta-bloqueadores (89, 90), especialmente os que tinham tido infarto de parede anterior (91). São observações que também precisam ser estendidas.

Os outros usos clínicos bem definidos dos beta-bloqueadores, não objetos desta revisão, são na Hipertensão Arterial Sistêmica, Arritmias e na Miocardiopatia Hipertrofica.

III) VERAPAMIL

A. Apresentação

Fármaco de introdução recente (92), está-se tornando, à semelhança dos beta-bloqueadores, um "coringa" na terapêutica cardiovascular, com utilização em arritmias, angina de peito e hipertensão arterial sistêmica.

B. Ações farmacológicas

O verapamil tem duas ações farmacológicas evidenciadas que podem ser a base de sua ação antianginosa. A primeira é a inibição da entrada de cálcio para o interior da célula, a partir do sarcolema (93, 94, 95). A contração muscular é

dependente de ATP e de cálcio. A menor disponibilidade deste leva à menor contração e, conseqüentemente, à menor utilização de oxigênio. A segunda propriedade que pode justificar sua ação antianginosa, é o relaxamento de musculatura lisa na circulação periférica e coronariana. A diminuição de resistência periférica, com decorrente queda de pressão arterial, leva a menor trabalho cardíaco e, conseqüentemente a menor consumo de oxigênio (96). A alteração de fluxo coronário, com possível aumento da oferta de oxigênio é, ainda, um efeito especulativo.

A ação antiarrítmica se deve ao bloqueio à entrada de cálcio (97). Não está bem evidenciada a importância de cada uma das ações, acima descritas, na determinação de eficácia antianginosa e anti-hipertensiva.

C. Farmacocinética

Foi determinada em animais, utilizando verapamil marcado com carbono 14 (97). Tem absorção eficaz por via oral, com pico de concentração duas horas após administração de uma dose. Meia-vida de 10 horas. Metabolizado no fígado, com 80% de excreção biliar e 20% renal.

D. Efeitos adversos

Não estão descritos na administração a longo prazo. A administração aguda de altas doses pode levar à hipotensão arterial e bloqueio AV (98).

E. Uso clínico

O verapamil tem sido eficaz em estudos duplo-cego bem conduzidos (99, 100), especialmente com doses de 360 mg por dia, o que, juntamente com a demonstração objetiva de sua ação hemodinâmica e sobre o metabolismo miocárdico, justifica seu emprego na profilaxia de crises anginosas.

O verapamil também diminui a área de infarto em animal de experimentação (96, 101, 102). Esta poderá se tornar uma nova área de indicação dentro da cardiopatia isquêmica.

Antiarrítmico e anti-hipertensivo são outras indicações do verapamil, não objeto desta revisão.

IV) PEREXILINE

A. Apresentação

O maleato de perexiline já está, há algum tempo, em uso no nosso meio. A sua eficácia

antianginosa tem sido demonstrada em vários trabalhos (103, 104, 105, 106).

B. Ações farmacológicas

Não está claro o mecanismo pelo qual o perexiline exerce sua ação antianginosa. Cho et. al. (107) demonstram a vasodilatação periférica e coronariana do perexiline em animais de experimentação. Contradizem-se com relação ao consumo de oxigênio, mostrando dados nos quais ele não é significativamente alterado e afirmando que diminui na discussão e sumário do trabalho. Pepine et. al. (108), estudando 21 pacientes com cardiopatia isquêmica, através de angina desencadeada por estimulação atrial ("pacing"), demonstram aumento do consumo de oxigênio e redução de lactato pelo miocárdio. Os dados discutidos sugerem que a possível ação antianginosa do perexiline se dê às custas de um aumento da oferta de oxigênio a áreas isquêmicas.

Ação cronotrópica negativa (109), especialmente em focos ventriculares (110) e ação diurética (111) são outras atividades farmacológicas demonstradas para o perexiline.

C. Farmacocinética (112)

O trabalho referido, feito em voluntários normais, demonstra que o perexiline é bem absorvido no trato gastrointestinal, em 6 a 12 horas após a ingestão. Meia-vida de 3 a 12 dias, com excreção urinária e biliar de vários metabólitos metilados e hidroxilados, além de parcela do fármaco na forma ativa (variável com a dose).

A dosagem média empregada nos diversos trabalhos está em torno de 200 mg duas vezes ao dia.

D. Efeitos adversos

Tontura, náusea e vômito são efeitos adversos freqüentes com a utilização de perexiline (103, 106). Elevação de transaminase tem sido descrita por vários autores (103, 106, 112), reversível após a suspensão do fármaco. Foram relatados, também, casos de polineuropatia (113) e de miosite (114) associados ao seu uso.

E. Uso clínico

Os trabalhos, referidos previamente, têm demonstrado a eficácia do perexiline em prevenir as crises de angina de peito. O fato de o mecanismo, pelo qual ele desenvolve esta ação, não estar

claramente demonstrado, ao lado dos efeitos adversos descritos, coloca sob caução a sua franca utilização clínica.

SUMMARY:

The authors reviewed the pharmacology of

drugs used in the treatment of angina pectoris, with emphasis on mechanism of action that justify its efficacy and on pharmacokinetic characteristics which determine the administration schedules.

BIBLIOGRAFIA

1. ARONOW, W.S. - *The medical treatment of angina pectoris II. Design of an antianginal drug study.* Am Heart J 84:132, 1972.
2. BEECHER, H.K. - *Appraisal of drugs intended to alter subjective responses, symptoms: report to Council on Pharmacy and Chemistry.* J.A.M.A. 158:399, 1955.
3. COLE, S.L., KAYE, H., GRIFFITH, G.C. - *Assay of antianginal agents-the rapport period.* J.A.M.A. 168:275, 1958.
4. ARONOW, W.S. - *Medical treatment of angina pectoris VIII. Miscellaneous-antianginal drugs.* Am Heart J 85:132, 1973.
5. RUSSEK, H.I., NAEGOLE, C.F., RAGAN, F.D. - *Alcohol in the treatment of angina pectoris.* J.A.M.A. 23:467, 1950.
6. WOLFSON, S., GERLIN, R. - *Cardiovascular pharmacology of propranolol in man.* Circulation 40:501, 1969.
7. DeGRAFF, A.C., LYEN, A.F. - *Evaluation of dipyridamole (Persantin).* Am Heart J 65:423, 1963.
8. FOULDS, T., MacKINNON, J. - *Controlled double-blind trial of "Persantin" in treatment of angina pectoris.* Br. Med J 2:835, 1960.
9. KINSELLA, D., TREUP, W., MCGREGOR, M. - *Studies with a new coronary vasodilator drug: persantin.* Am Heart J 63:146, 1962.
10. MURREL, W. - *Nitroglycerin as a remedy for angina pectoris.* Lancet 1:80, 1879.
11. NICKERSON, M. - *Vasodilator drugs*, in *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, edited by L.S. Goodman and A. Gilman, New York, 1975, the MacMillan Company, pp 727.
12. BRACHFELD, N., BOZER, J., GORLIN, R. - *Action of nitroglycerin on coronary circulation in normal and in mild cardiac subjects.* Circulation 19:697, 1959.
13. ESSEX, H.E., WEGRIA, HERRICK, J.F., MANN F.C. - *The effect of certain drugs on the coronary blood flow of the trained dog.* Am Heart J 19:554, 1940.
14. ARONOW, W.S. - *The medical treatment of angina pectoris III. Pharmacology of sublingual nitrites as antianginal drugs.* Am Heart J 84:273, 1972.
15. GORLIN, R., BRACHFELD, N., MacLOOD, C., BOPP, P. - *Effect of nitroglycerin on the coronary circulation in patients with coronary artery disease or increased ventricular work.* Circulation 19:705, 1959.
16. WEISSE, A.D., REGAN, T.J. - *The current status of nitrites in the treatment of coronary artery disease.* Prog Cardiovasc Dis 12:72, 1969.
17. FAM, W.M., MCGREGOR, M. - *Effect of nitroglycerin and dipyridamole on regional coronary resistance.* Circ res 22:649, 1968.
18. GOLDSTEIN, R.E., STINSEN, E.B., SCHERER, J.L., SENINGEN, R.P., GREHL, T.M., EPSTEIN, S.E. - *Intraoperative coronary collateral function in patients with coronary occlusive disease.* Circulation 49:298, 1974.
19. WINBURY, M.M. - *Redistribution of left ventricular blood flow produced by nitroglycerin.* Circ Res 28 (suppl 1):140, 1971.
20. MASON, D.T., BRAUNWALD, E. - *The effects of nitroglycerin and amyl nitrite on arteriolar and venous tone in the human forearm.* Circulation 32:755, 1961.
21. PARKER, J.O., CASE, R.B., KHAJA, F., LEDWICH, J.R., ARMSTRONG, P.W. - *The influence of changes in blood volume in angina pectoris. A study of effect of phlebotomy.* Circulation 41:593, 1970.
22. WILLIAMS, J.F., Jr., GLICK, G., BRAUNWALD, E. - *Studies on cardiac dimensions in intact unanesthetized man V. Effects on nitroglycerin.* Circulation 32:767, 1965.
23. PARKER, L.O., WEST, R.P., DI GIORGI, S. - *The effect of nitroglycerin on coronary blood flow and the hemodynamic response to exercise in coronary artery disease.* Am J Cardiol 27:59, 1971.
24. NEDLEMAN, P., LANG, S., JOHNSON, E.M., Jr. - *Organic nitrates relationship between biotransformation and rational angina pectoris therapy.* J Pharmac Exp Ther 181:489, 1972.
25. ARONOW, W.S. - *The medical treatment of angina pectoris V. Long-acting nitrates as antianginal drugs.* Am Heart J 84:567, 1972.
26. GOLBARG, A.N., MORAN, J.F., BUTTERFIELD, T.K., NEMICKAS, R., BERMUDEZ, G.A. - *Therapy of angina pectoris with propranolol and long-acting nitrates.* Circulation 40:847, 1969.
27. KALMANSON, G.M., DRENK, E.J., BINDER, M.J., ROSEVE, L. - *Pentacrythritol tetranitrate in the treatment of angina pectoris.* Arch Intern Med 95:819, 1955.
28. ORAM, S., SOWTON, E. - *Failure of propatylnitrate and pentacrythritol tetranitrate to prevent*

- attacks of angina pectoris. *Br Med J* 2:1745, 1961.
29. LOGUE, R.B., ROBINSON, P.H. - *Medical management of angina pectoris*. *Circulation* 46: 1132, 1972.
 30. BUSSMANN, W.D., LOHNER, J., KALTENBACH, M. - *Orally administered isosorbide dinitrate in patients with and without left ventricular failure due to acute myocardial infarction*. *Am J Cardiol* 39:91, 1977.
 31. FRANCIOSA, J.A., MIKULIC, E., COHN, J.N. - *Hemodynamic effects of orally administered isosorbide dinitrate in patients with congestive heart failure*. *Circulation* 50:1020, 1974.
 32. WILLIAMS, D.O., BEMMER, W.J., MILLER, R.R., AMSTERDAN, E.A., MASON, D.T. - *Hemodynamic assessment of oral peripheral vasodilator therapy in chronic congestive heart failure: Prolonged effectiveness of isosorbide dinitrate*. *Am J Cardiol* 39:84, 1974.
 33. GOLDSTEIN, R.E., EPSTEIN, S.E. - *Nitrates in the prophylactic treatment of angina pectoris*. *Circulation* 48:917, 1973.
 34. MEISTER, S.G., ENGEL, T.R., GUIHA, N., FURR, C.M., FEITOSA, G.S., HART, K., FRANKL, W.S. - *Sustained haemodynamic action of nitroglycerin ointment*. *Br Heart J* 38:1031, 1976.
 35. DANAHY, D.T., ARONOW, W. - *Hemodynamics and antianginal effects of high dose oral isosorbide after chronic use*. *Circulation* 56:205, 1977.
 36. DANAHY, D.T., BURWELL, D.T., ARONOW, W.S., PRAKASH, R. - *Sustained hemodynamic and antianginal effect of high dose oral isosorbide dinitrate*. *Circulation* 55:381, 1977.
 37. COHN, J.N. - *Vasodilator therapy for heart failure: the influence of impedance on left ventricular performance*. *Circulation* 45:5, 1973.
 38. HELFANT, R.H. - *Nitroglycerin: new concepts about an old drug*. *Am J Med* 60:905, 1976.
 39. ARONOW, W.S. - *The medical treatment of angina pectoris IV. Nitroglycerin as antianginal drug*. *Am Heart J* 84:415, 1972.
 40. PROGGER, S.H., AYMAN, D. - *Harmful effects of nitroglycerin. With special reference to coronary thrombosis*. *Am J Med Sci* 184:480, 1932.
 41. NIES, A.S. - *Coronary artery disease*, in *Clinical Pharmacology*, edited by K.L. Nelson and H.F. Merrell, New York, 1972, The MacMillan Company, pp 217.
 42. AWAN, N.A., AMSTERDAN, E.A., ZAKAUDDIN, V., DeMARIA, A.N., MILLER, R.R., MASON, D.T. - *Reduction of ischemic injury by sublingual nitroglycerin in patients with acute myocardial infarction*. *Circulation* 54:761, 1976.
 43. CHIARIELLO, M., GOLD, H.K., LEINBACH, R.C., DAVIS, M.A., MAROKO, P.R. - *Comparison between the effects nitroprusside and nitroglycerin on ischemic injury during acute myocardial infarction*. *Circulation* 54:766, 1976.
 44. EPSTEIN, S.E., KENT, K.M., GOLDSTEIN, R.E., BORER, J.S., REDWEED, D.R. - *Reduction of ischemic injury by nitroglycerin during acute myocardial infarction*. *N Engl J Med* 292:29, 1975.
 45. HELFANT, R.H., PINE, R., MEISTER, S.G., FELDMAN, M.S., TROUT, R.G., BANKA, V.S. - *Nitroglycerin to unmask reversible asynergy: correlation with post coronary bypass ventriculography*. *Circulation* 50:108, 1974.
 46. MATTHEWS, R.G., REDDY, S.P., O'TOOLE, J.D., SALERNI, R., SHAVER, J.A. - *Reversibility of left ventricular asynergy assessed by post nitroglycerin left ventriculography (abstract)*. *Am J Cardiol* 33:156, 1974.
 47. DALE, H.H. - *On some physiological actions of ergot*. *J Physiol (Lond)* 34:163, 1905.
 48. AHLQUIST, R.P. - *A study of the adrenotropic receptors*. *Am J Physiol* 153:586, 1948.
 49. SLATER, I.H., PEWELL, C.E. - *Blockade of adrenergic inhibitory receptor sites by 1-(3', 4'-dichlorophenyl) -2-isopropylaminoethanol hydrochloride*. *Def Proc* 16:336, 1957.
 50. CONOLLY, M.E., KERSTING, F., DOLLERY, C.T. - *The clinical pharmacology of beta-adrenergic blocking drugs*. *Prog Cardiovasc Dis* 19:203, 1976.
 51. CHOQUET, Y., CARPONE, R.J., MASON, D.T. - *Comparison of the beta-adrenergic properties and negative inotropic effects of oxprenolol and propranolol in patients*. *Am J Cardiol* 29:257 (abstract), 1972.
 52. EPSTEIN, S.E., ROBINSON, B.F., KAHLER, R.L. - *Effects of beta-adrenergic blockade on the cardiac response to maximal and submaximal exercise in man*. *J Clin Invest* 44:745, 1965.
 53. LEWINTER, M.M., CRAWFERD, M.H., KARLINER, J.S. - *Effects of oral propranolol in normal subjects*. *Clin Pharmacol Ther* 17:709, 1975.
 54. LEWIS, C.M., BRINK, A.J., THEREN, M.J. - *Beta adrenergic blockade, hemodynamics and myocardial energy metabolism in patients with coronary artery disease*. *Am J Card* 21:846, 1968.
 55. ROBIN, E., COWAN, C., PURI, P. - *A comparative study of nitroglycerin and propranolol*. *Circulation* 36:175, 1967.
 56. ROBINSON, B.F., EPSTEIN, S.E., BEISER, G.D. - *Control of heart rate by the autonomic nervous system*. *Circ res* 19:400, 1966.
 57. WAAL-MANNING, H., SIMPSON, F.O. - *Paradoxical effects of pindolol*. *Br Med J* 3:155, 1975.
 58. GROSS, G.J., WINBURY, M.M. - *Beta-adrenergic blockade on intramyocardial distribution of coronary blood flow*. *J Pharmac Exp Ther* 187:451, 1973.
 59. PITT, B., CRAVEN, P. - *Effect of propranolol on regional myocardial blood flow in acute ischemia*. *Cardiovasc res* 4:176, 1970.
 60. HOLLAND, O.B., KAPLAN, N.M. - *Propranolol in*

- the treatment of hypertension.* New Engl J Med 294:930, 1976.
61. NIES, A.S., SHAND, D.G. - *Clinical Pharmacology of propranolol.* Circulation 52:6, 1975.
of propranolol. Circulation 52:6, 1975.
 62. PINE, M., FAVRET, L., SMITH, S. - *Correlation of plasma propranolol concentrations with therapeutic response in patients with angina pectoris.* Circulation 52:886, 1975.
 63. ARONOW, W.S. - *The medical treatment of angina pectoris VI. Propranolol as an antianginal drugs.* Am Heart J 84:706, 1972.
 64. NICKERSON, M., COLLIER, B. - *Drugs inhibiting adrenergic nerves and structures innervated by them,* in *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, edited by L.S. Goodman and A. Gilman, New York, 1975, The MacMillan Company, pp 533.
 65. CRAWFORD, M.H., LeWINTER, M.M., O'ROURKE, R.A., KARLINER, J.S., ROSS, J. - *Combined propranolol and digoxin therapy in angina pectoris.* Ann Intern Med 83:449, 1975.
 66. SHORT, D. - *The management of the patient with angina (editorial).* Am Heart J 94:135, 1977.
 67. FELIX, R.H., IVE, F.A., DAHL, M.G.C. - *Cutaneous and ocular reactions to practolol.* Br Med J 4:321, 1974.
 68. *Side effects of practolol, editorial.* Br Med J 2:577, 1975.
 69. WINDSOR, W.O., KURREIN, F., DYER, N.H. - *Fibrinous peritonitis: A complication of practolol therapy.* Br Med J 1:68, 1975.
 70. WRIGTH, P. - *Untoward effects associated with practolol administration. Oculomucocutaneous syndrome.* Br Med J 1:595, 1975.
 71. THOMPSON, R.P.H., JACKSON, B.T. - *Sclerosing peritonitis due to practolol.* Br Med J 1:1393, 1977.
 72. ALDERMAN, E.L., COLTART, D.J., WETTACH, G.E. - *Coronary artery syndrome after sudden propranolol withdrawal.* Ann Intern Med 81:625, 1974.
 73. ALLEN, R., GENOVESE, B. - *Propranolol withdrawal.* Ann Intern Med 82:431, 1975.
 74. DIAZ, R.G., SOMBERG, J.C.; FREEMAN, E. - *Withdrawal of propranolol and myocardial infarction.* Lancet 1:1068, 1973.
 75. MILLER, R.R., OLSON, H.G., AMSTERDAN, E.A., MASON, D.T. - *Propranolol withdrawal rebound phenomenon. Exacerbation of coronary events after abrupt cessation of antianginal therapy.* N Engl J Med 293:416, 1975.
 76. MIZGALA, H.F., COUNSELL, J. - *Acute coronary syndromes following abrupt cessation of oral propranolol therapy.* Circulation 49 e 50 (suppl III):33, 1974.
 77. SLOME, R. - *Withdrawal of propranolol and myocardial infarction.* Lancet 1:156, 1973.
 78. DOLLERY, C.T., PETERSON, J.W., CONOLLY, M.E. - *Clinical pharmacology of beta-receptor blocking drugs.* Clin Pharmacol Ther 10:765, 1969.
 79. SNOW, P.J.D. - *Effect of propranolol in myocardial infarction.* Lancet 2:551, 1965.
 80. SNOW, P.J.D. - *Treatment of acute myocardial infarction with propranolol.* Am Cardiol 18:458, 1966.
 81. BALCON, R., JEWITT, D.E., DAVIES, J.P., et. al. - *A controlled trial of propranolol in acute myocardial infarction.* Lancet 2:1435, 1966.
 82. CLAUSEN, J., FELSBY, M., JORGENSEN, F.S. - *Absence of prophylactic effects of propranolol in myocardial infarction.* Lancet 2:920, 1966.
 83. *Propranolol in acute myocardial infarction. A multicentre trial.* Lancet 2:1435, 1966.
 84. MAROKO, P.R., BRAUNWALD, E. - *Modification of myocardial infarction size after coronary occlusion.* Am Intern Med 79:720, 1973.
 85. MAROKO, P.R., KJEKSHUS, J.K., SOBEL, B.E. - *Factors influencing infarction size following experimental coronary artery occlusion.* Circulation 43:67, 1971.
 86. MUELLER, H.S., AYRES, S.M., RELIGA, A. - *Propranolol in the treatment of acute myocardial infarction. Effect on myocardial oxygenation and hemodynamics.* Circulation 49:1078, 1974.
 87. MUELLER, H.S., AYRES, S.M. - *The role of propranolol in the treatment of acute myocardial infarction.* Prog Cardiovasc Dis 19:405, 1977.
 88. PELIDES, L.J., REID, D.S., THOMAS, M. - *Inhibition by beta blockade on the ST segment elevation after acute myocardial infarction in man.* Cardiovasc Res 6:292, 1972.
 89. AHLMARK, C., SAETRE, H., KERSGREN, M. - *Reduction of sudden deaths after myocardial infarction.* Lancet 2:1563, 1974.
 90. WILHELMSSON, C., VEDIN, J.A., WILHELMSSON, L. - *Reduction of sudden deaths after myocardial infarction by treatment with aprenolol.* Lancet 2:1157, 1974.
 91. GREEN, K.G. - *Improvement in prognosis of myocardial infarction by long term beta adrenergic receptor blockade using practolol.* Br Med J 3:735, 1975.
 92. HAAS, H., HARTFELDER, G. - *alpha-isopropyl-alpha-(N-methyl-N-homoveratril-gama-aminopropyl) - 3,4-dimethoxyphenylacetoneitril, eine substanz mit coronargefasserweitern den eigenschaften.* Arzneimittel Forsch 12:549, 1962.
 93. FLECKENSTEIN, A. - *Die zügelung des myocardsteeffwechsels durch verapamil.* Arzneimittelforschung (Drug res) 20:1317, 1970.
 94. FLECKENSTEIN, A. - *Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle.* Ann Rev Pharmacol Toxicol 17:149, 1977.
 95. NAYLER, G.W., SZETO, J. - *Effect of verapamil on contractility, oxygen utilization, and calcium exchangeability in mammalian heart muscle.* Cardiovasc Res 6:120, 1972.

96. REIMER, K.A., LEWE, J.E., JENNINGS, R.B. - *Effect of the calcium antagonist verapamil on necrosis following temporary coronary artery occlusion in dogs.* Circulation 55:581, 1977.
97. ROSEN, M.R., WIT, A.L., HOFFMAN, B.F. - *Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias VI. Cardiac effects of verapamil.* Am Heart J 89:665, 1975.
98. BELARDINELLI, L., SANT'ANNA, J.R., MATTOS, E., WAGNER, E.M., LUCCHESI, F.A. - *Alterações hemodinâmicas e eletrocardiográficas induzidas pelo verapamil: estudo experimental.* Arq. Bras Card 30:31, 1977.
99. LIVESLEY, B., CATLEY, P.E., CAMPBELL, R.C., ORAM, S. - *Double-blind evaluation of verapamil, propranolol and isosorbide dinitrate against a placebo in the treatment of angina pectoris.* Br Med J 1:375, 1973.
100. SANDLER, G., CLAYTON, G.A., THORNICROFT, S.G. - *Clinical evaluation of verapamil in angina pectoris.* Br Med J 3:224, 1968.
101. BELARDINELLI, L., LUCCHESI, F.A., WAGNER, E.M., SANT'ANNA, J.R., RODRIGUES, R. - *Redução da isquemia aguda do miocárdio pelo verapamil. Avaliação através de mapeamento epicárdio.* Arq. Bras Cardiol 28:599, 1975.
102. SMITH, H.J., SINGH, B.N., NISBET, H.D., NORRIS, R.M. - *Effect of verapamil on infarct size following experimental coronary occlusion.* Cardiovasc Res 9:569, 1975.
103. ARMSTRONG, M.L. - *A comparative study of perhexiline, beta-adrenergic blocking agents and placebos in the management of angina pectoris.* Postgrad Med J 49(suppl. 3):108, 1973.
104. BURNS-COX, C.J., CHANDRASEKHAR, K.P., IKRAM, H., PEIRCE, T.H., PILCHER, J., QUILAN, C.D.M., REES, J.R. - *Clinical evaluation of perhexiline maleate in patients with angina pectoris.* Br Med J 4:586, 1971.
105. LIBRETTI, A., GREGORINI, L., VALENTINE, R., CONCINA, B., MARINI, O., MASONI, A., ANTONIOLI, G., TOMASI, A.M. - *Double-blind clinical trial with perhexiline in outpatients with angina pectoris.* Postgrad Med J 48(suppl. 3):105, 1973.
106. MASONI, A., TOMASI, A.M., ORIANI, G.A. - *Clinical evaluation of perhexiline maleate in the treatment of patients with chronic coronary insufficiency.* Am Heart J 90:145, 1975.
107. CHO, Y.W., BELEJ, M., AVIADO, D.M. - *Pharmacology of a new antianginal drug: perhexiline I. Coronary circulation and myocardial metabolism.* Chest 58:577, 1970.
108. PEPINE, C.J., SCHANG, S.J., BEMILLER, C.B. - *Effects of perhexiline on coronary hemodynamic and myocardial metabolic responses to tachycardia.* Circulation 49:887, 1974.
109. MATSUO, S., CHO, Y.W., AVIADO, D.M. - *Pharmacology of a new antianginal drug: Perhexiline II. Heart rate and transmembrane potential of cardiac tissue.* Chest 58:581, 1970.
110. TEN EICK, R.E., SINGER, D.H. - *Effects of perhexiline on the electrophysiologic activity of mammalian heart.* Postgrad Med J 48(suppl. 3):32, 1973.
111. CZERWINSKI, A.W., CZERWINSKI, A.B., WHITSETT, T.L., CLARK, M.L. - *A controlled study on the diuretic and natriuretic properties of perhexiline maleate in normal human volunteers.* Postgrad Med J 49(suppl. 3):26, 1973.
112. WRIGHT, G.J., ZEIGER, A.V., LESEN, G.A., LANG, J.F. - *The absorption, excretion and metabolism of maleate by the human.* Postgrad Med J 48(suppl. 3):8, 1973.
113. LHERMITTE, F., FADEAU, M., CHEDRU, F., MALLECOURT, J. - *Polyneuropathy after perhexiline maleate therapy.* Br Med J 1:1256, 1976.
114. TOMLISON, I.W., ROSENTHAL, F.D. - *Proximal myopathy after perhexiline maleate treatment.* Br Med J 1:1319, 1977.