

## CAPÍTULO 12

### UMA REVISÃO DOS PRINCIPAIS AGENTES TERAPÊUTICOS DESENVOLVIDOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Arthur Felipe Giambona Rente;  
Claudina Mendes Horevicht;  
Deise Auxiliadora de Freitas Rocha;  
Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas;  
Herbert Gonçalves Krettl;  
Joel Ladislau de Melo Sousa;  
José Bernardes Netto;  
Leonardo Nicioli Bertucci

---

#### RESUMO

O sistema cardiovascular utiliza uma série complexa de mecanismos de controle para manter a homeostase. Esses controles utilizam mecanismos inter-relacionados e de múltiplas camadas que ajudam a minimizar a redundância e a duplicação do sistema. Eles utilizam diversos métodos, desde funções moleculares simples até princípios de dinâmica de fluidos em órgãos inteiros. Esta complexidade levou ao desenvolvimento de vários agentes terapêuticos que visam atuar em diferentes áreas e desencadear uma resposta fisiológica homeostática. Os números crescentes de mortalidade resultantes de doenças cardiovasculares resultaram em um consumo elevado de medicamentos que atuam no sistema cardiovascular, constituindo atualmente uma importante estratégia para o controle dos fatores de risco, aumento da taxa de sobrevida e melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Os locais de ação desses fármacos são variados, dependendo do objetivo terapêutico desejado, incluindo redução da pressão arterial, melhora da oferta de oxigênio ao miocárdio, estabilização do ritmo cardíaco, entre outros.

**PALAVRAS-CHAVE:** Fármacos cardiovasculares. Doenças cardiovasculares. Antiarrítmicos. Anti-hipertensivos. Vasodilatadores.

## **1. ANATOMIA DA FIBRA MUSCULAR CARDÍACA E DOS SARCÔMEROS**

Os músculos humanos são categorizados em 3 tipos: músculo esquelético, cardíaco e liso. As células que formam os músculos cardíacos são denominadas cardiomiócitos e são músculos estriados e involuntários. Às vezes, eles são vistos como intermediários entre os outros 2 tipos de músculos em termos de aparência, estrutura, metabolismo, acoplamento de excitação e mecanismo de contração. O músculo cardíaco compartilha algumas semelhanças com o músculo esquelético em sua aparência estriada e contração, e ambos são multinucleares em comparação às células musculares lisas mononucleares<sup>1</sup>.

Porém, as miofibrilas das células musculares cardíacas podem ser ramificadas em vez de lineares e longitudinais, como nas células musculares esqueléticas. Esses ramos se interligam com os das fibras adjacentes por meio de junções aderentes. Essas junções permitem que o coração se contraia com força, sem romper as fibras. Além disso, os túbulos T no músculo cardíaco são maiores, mais largos e correm ao longo dos discos Z. Os músculos cardíacos contêm menos túbulos T em comparação com o músculo esquelético. Os túbulos T desempenham um papel crítico no acoplamento excitação-contração (AEC)<sup>1</sup>.

As proteínas estruturais primárias do músculo cardíaco são a actina e a miosina, sendo os filamentos de actina finos, causando a aparência mais clara representada pelas bandas I no músculo estriado, enquanto o filamento de miosina mais espesso é representado por uma aparência mais escura nas bandas. As bandas A são divididas ao meio pela zona H, com a linha M passando pelo centro. A zona H se refere à parte da banda A onde não há sobreposição entre as bandas grossas e finas. As bandas I são divididas ao meio pelo disco Z<sup>2</sup>.

Cada miofibrila é composta por arranjos de filamentos paralelos. Os filamentos finos são formados, principalmente, por actina e quantidades menores de troponina (TN) e tropomiosina. Os filamentos grossos, por sua vez, têm um diâmetro de 15 a 20 nm e são compostos por miosina. O conjunto de filamentos grossos e finos entre os discos Z é chamado de sarcômero. Moléculas de uma proteína gigante, a titina (2.500 kDa), se estendem da linha M ao disco Z e estão intimamente associadas à molécula de miosina. Eles parecem ancorar a rede de miosina à rede de actina e manter o padrão de estrias bem ordenado. Uma de suas funções é fornecer uma estrutura para a montagem de um número preciso de moléculas de miosina no filamento grosso. A titina também pode limitar o número de moléculas de actina nos filamentos finos<sup>2</sup>.

Em uma miofibrila, o encurtamento dos sarcômeros reduz a miofibrila e as fibras musculares. A miosina cardíaca é a proteína motora diretamente responsável pela conversão da energia química na força mecânica, que resulta na contração cardíaca. Quando o músculo está relaxado, a miosina e a actina não estão envolvidas. Porém, quando o sarcômero é ativado e

contraído, as proteínas miosina e actina são envolvidas e o sarcômero é encurtado. A contratilidade cardíaca é impulsionada pelo sarcômero cardíaco, considerado uma das máquinas proteicas mais bem caracterizadas na biologia humana<sup>2</sup>.

## **2. POTENCIAL DE AÇÃO CARDÍACA**

Um potencial de ação originado no nó sinusal despolariza o cardiomiócito e o íon cálcio passa a integrar o citoplasma na fase 2 desse processo por meio do canal de cálcio tipo L, que está localizado no sarcolema. O cálcio intracelular desencadeia então a liberação de cálcio, que é armazenado no retículo sarcoplasmático pelos canais de liberação de cálcio. A ligação do cálcio livre ao TnC – parte do complexo proteico regulador ligado aos filamentos finos – induz uma mudança no complexo regulador de tal forma que o TnI expõe um sítio na molécula de actina capaz de se ligar à miosina ATPase (adenosina trifosfatase) localizada na cabeça da miosina<sup>3</sup>.

Essa ligação resulta na hidrólise do trifosfato de adenosina (ATP), que fornece energia para que ocorra uma mudança conformacional no complexo actina-miosina. Isso resulta em movimento (catraca) entre as cabeças da miosina e a actina, fazendo com que os filamentos de actina e miosina deslizem um sobre o outro e encurtem o comprimento do sarcômero. Os ciclos de catraca ocorrem enquanto o cálcio citosólico permanece aumentado. No final da fase 2, a entrada de cálcio na célula diminui e o cálcio é sequestrado pelo retículo sarcoplasmático por uma bomba de cálcio dependente de ATP, que reduz a concentração de cálcio citosólico e remove o cálcio do TnC<sup>3</sup>.

Em menor extensão, o cálcio citosólico é transportado para fora da célula pela bomba de troca sódio-cálcio. A redução do cálcio intracelular induz uma mudança conformacional no complexo Tn, levando à inibição do TnI do sítio de ligação à actina. Esta inibição desengata a cabeça da miosina e o local de ligação à actina. No final desse ciclo, um novo ATP se liga à cabeça da miosina, deslocando o difosfato de adenosina, e o comprimento inicial do sarcômero é restaurado. Caso o nível de cálcio citosólico não atinja o nível necessário, a função sistólica cardíaca se torna comprometida. Porém, se o nível de cálcio citoplasmático não conseguir atingir o nível inferior de repouso, ocorrerá disfunção diastólica cardíaca<sup>3</sup>.

O íon cálcio desempenha um papel extremamente importante na AEC no miocárdio. A maioria dos inotrópicos usados para tratar a insuficiência cardíaca congestiva, por exemplo, aumenta o nível de cálcio intracelular. O agonista do receptor b-adrenérgico ou inibidor da fosfodiesterase (PDE-i), por sua vez, atinge aumento da contratilidade miocárdica, estimulando a entrega de cálcio intracelular aos sarcômeros com o aumento do nível intracelular de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP). As evidências, no entanto, sugerem que esta via pode levar a resultados clínicos adversos<sup>3</sup>.

A terapia inotrópica atual (catecolaminas, PDE-i) foi associada a um risco 2 vezes maior de mortalidade hospitalar em comparação ao tratamento com vasodilatadores. A mortalidade hospitalar foi de 12,3% e 13,9% em pacientes que receberam milrinona ou dobutamina versus 4,7% e 7,1% naqueles que receberam nitratos ou nesiritide, respectivamente<sup>4</sup>. Fellahi et al<sup>5</sup> avaliaram 657 indivíduos, 84 (13%) dos quais receberam catecolaminas, na maioria das vezes dobutamina (90%). Uma maior incidência de morbidade cardíaca grave (30% vs. 9%) e mortalidade intra-hospitalar por todas as causas (8% vs. 1%) foi observada no grupo de catecolaminas em comparação com o grupo controle.

Após ajuste para viés de canalização e fatores de confusão, a administração de catecolaminas foi significativamente associada à maior morbidade cardíaca após estratificação do escore de propensão, análise de covariância do escore de propensão, modelos estruturais marginais e correspondência do escore de propensão, mas não com mortalidade intra-hospitalar por todas as causas. O mecanismo potencial por trás desses resultados piores do que o esperado no grupo tratado com catecolaminas pode ser o aumento da velocidade da contração cardíaca, o que encurta o tempo de ejeção sistólica<sup>5</sup>.

### **3. FARMACOLOGIA CARDIOVASCULAR<sup>6-15</sup>**

Conforme mencionado, o cálcio intracelular é um mediador chave no acoplamento da excitação elétrica à contração mecânica, sendo um importante determinante do estado contrátil do miocárdio. O tônus vascular dos vasos de resistência é regulado por fluxos iônicos através de diferentes tipos de canais de  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  e  $Cl^-$ . Grande parte da fisiologia humana – como, por exemplo, respostas a estímulos de hormônios, neurotransmissores, íons ou fótons – é regulada pela transdução de sinal ligada à proteína de ligação ao GTP (G), que serve como ponto de comunicação entre o ambiente extracelular e intracelular.

Os receptores adrenérgicos são moléculas que atravessam a membrana acopladas à adenilato ciclase por meio de uma proteína G localizada na membrana interna da célula. A sua ativação leva, em última análise, à modulação dos efetores a jusante. As proteínas G consistem em 3 subunidades ( $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ). A ligação de um agonista ao receptor adrenérgico substitui o difosfato de guanosina (GDP) pelo trifosfato de guanosina (GTP), fazendo com que a subunidade  $\alpha$  da proteína G se liberte do complexo  $\beta$ - $\gamma$  e atue como um mensageiro primário. Nos receptores  $\beta$ , estimula a adenilato ciclase e desencadeia a produção de cAMP, que, como segundo mensageiro no processo de transdução de sinal, ativa suas quinases alvo que fosforilam proteínas reguladoras e, por fim, aumentam os níveis de cálcio intracelular.

Os agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos puros também aumentam os níveis de cálcio intracelular ao estimular a fosfolipase C, uma enzima que catalisa a hidrólise do fosfatidil inositol em diacil glicerol e trifosfato de inositol. O

trifosfato de inositol estimula a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático e ambas as moléculas atuam como sensibilizadores miofilamentares de cálcio.

### **3.1 AGENTES ANTIARRÍTMICOS**

Sob condições fisiológicas, a geração, condução e propagação do impulso elétrico ocorrem em tecidos excitatórios e condutores especializados dentro do miocárdio, sendo impulsionadas por uma sequência de fluxos iônicos por meio dos canais iônicos do sarcolema. O marcapasso do músculo cardíaco normal é o nó sinoatrial, localizado no átrio direito, abaixo e lateralmente ao óstio da veia cava superior, suprido pelo ramo nodal da artéria coronária direita. Sua frequência intrínseca (60–100 batimentos por minuto) é determinada pelo potencial transmembrana de repouso, pelo potencial limiar e pela frequência da despolarização diastólica espontânea da fase 4. O nó sinoatrial tem a inclinação mais acentuada da despolarização da fase 4 e, por isso, sua frequência intrínseca é a mais alta, tornando o marcapasso primário e dominante do coração.

Impulsos rítmicos e automáticos gerados pelo nó sinusal se espalham diretamente para o átrio direito por meio de suas próprias fibras sinusais não contráteis – que se fundem com fibras atriais excitáveis e contráteis – e para o átrio esquerdo pelo feixe de Bachmann. O impulso elétrico do átrio direito se propaga por meio de três outros tratos internodais, incluindo as vias posterior (Thorel) e mediana (Wenkebach) até o nó atrioventricular (AV). O nó AV – localizado no lado atrial direito do septo interatrial, atrás da válvula tricúspide e superior ao seio coronário – atrasa os impulsos dos átrios em cerca de 70–100 ms antes de permitir que eles passem para o feixe de His. Essas velocidades de condução lentas permitem que os átrios se esvaziem antes do início da contração ventricular. Principal regulador da frequência ventricular na fibrilação e flutter atrial, o nó AV tem uma frequência intrínseca de 40 a 60 batimentos por minuto, sendo considerado um marcapasso intrínseco latente.

Localizado logo acima do septo interventricular (SIV), o feixe de His é suprido pelas perfurantes septais da artéria coronária descendente anterior esquerda (LAD), assim como pela artéria descendente posterior. Como marcapasso latente, sua frequência intrínseca é de 20 a 40 batimentos por minuto. Do feixe de His, os impulsos viajam rapidamente em ambos os lados da porção membranosa do septo interventricular (SIV), para despolarizar o esquerdo (ramo esquerdo, LBB) e o direito (ramo direito, RBB) ventrículos. O ramo esquerdo se divide ainda em fascículos anterior e posterior. Ambos os feixes terminam nas fibras de Purkinje que penetram no miocárdio ventricular, iniciando sua contração do endocárdio em direção ao epicárdio. Uma sequência organizada de geração e condução de impulso é necessária para que os cardiomiócitos se contraíam sincronicamente e, por contração coordenada da câmara, mantenham o débito cardíaco.

### **3.1.2 Mecanismos de disritmias cardíacas**

Arritmias cardíacas são comumente definidas como anormalidades na sequência normal de geração e propagação de impulsos dentro do miocárdio. Embora arritmias benignas – como, por exemplo, contrações atriais prematuras, contrações ventriculares prematuras isoladas ou fibrilação atrial na ausência de doença cardíaca estrutural – sejam comuns, arritmias ventriculares malignas (taquicardia ventricular monomórfica ou polimórfica, fibrilação ventricular) são responsáveis por cerca de 180 mil a 250 mil mortes cardíacas súbitas, somente nos Estados Unidos.

As causas subjacentes incluem hipoxemia arterial, acidose ou alcalose, anormalidades eletrolíticas, isquemia, aumento da atividade simpática, dilatação atrial ou ventricular ou drogas pró-arritmogênicas. Em alguns casos, a correção desses fatores é suficiente para suprimir as ectopias cardíacas. Porém, quando esses procedimentos não controlam as arritmias cardíacas e/ou ocorre comprometimento hemodinâmico, ou a presença de um distúrbio aumenta o risco de uma arritmia com risco de vida, a administração de agentes antiarrítmicos pode ser utilizada. Os principais mecanismos de disritmias cardíacas foram identificados como:

- 1) Atividade focal devido à geração anormal de impulso, que resulta em:
  - Aumento ou redução da automaticidade normal – como na taquicardia sinusal e bradicardia sinusal, ritmo juncional acelerado;
  - Automaticidade anormal aumentada das fibras de Purkinje, miócitos atriais ou ventriculares, ou seja, células que normalmente não apresentam automatismo – por exemplo, taquicardia atrial ou ritmo idioventricular acelerado. As fibras de Purkinje são sensíveis às catecolaminas e sua ativação pode ser estimulada pelo aumento do tônus simpático, como ocorre durante a isquemia miocárdica;
  - Atividade desencadeada – ocorre quando pós-despolarizações precoces e pós-despolarizações tardias iniciam despolarizações múltiplas espontâneas, como em torsades de pointes ou arritmias ventriculares no contexto de toxicidade digitálica.

- 2) Condução anormal

Condução retardada, como em bloqueios atrioventriculares, ou mecanismos de reentrada – por exemplo, reentrada no nodal SA, flutter atrial, taquicardia por reentrada no nodal AV ou taquicardia ventricular. As taquicardias reentrantes podem ser geradas por 3 mecanismos: reflexão, reentrada de movimento circense e reentrada de fase 2. A reentrada do movimento circense devido a um bloqueio anatômico ou funcional é um mecanismo importante e o mais comum. Para que ocorra um circuito reentrante, 2 vias condutoras paralelas devem ser conectadas com tecido condutor, capaz de formar um

circuito elétrico. Uma dessas vias deve ter um período refratário mais longo que o da outra via (via A), enquanto a via com o período refratário mais curto (via B) deve conduzir impulsos mais lentamente. Uma vez que um impulso extra (como contração prematura) encontra essas 2 vias separadas, ou seja, quando a via A é incapaz de ser despolarizado por estar no período refratário, mas a via B é capaz de despolarização, o impulso será conduzido pela via B. O sinal então viaja para a extremidade distal da via A para se reconectar a ela, se não for mais refratário, então é conduzido retrógrado para o local onde se reconecta com a via B. A via B tem um período refratário mais curto e, portanto, se recupera mais rápido: o impulso viajará para a via B, onde entrará novamente naquela parte do circuito, completando o loop.

A microrreentrada ocorre com taquicardia ventricular por condução ao redor do tecido cicatricial, como no infarto do miocárdio (IM), e por condução por vias acessórias ocultas, como na síndrome de Wolff-Parkinson-White.

### **3.1.3 Agentes antiarrítmicos**

O manejo farmacológico das arritmias ocorre quando o tratamento das causas subjacentes não resolve a arritmia, que, por sua vez, gera comprometimento hemodinâmico ou aumenta o risco de vida. O sistema de classificação de medicamentos antiarrítmicos mais utilizado foi proposto por Vaughan Williams, classificando os agentes antiarrítmicos com base na sua capacidade de parar uma arritmia, bloqueando correntes iônicas específicas durante o potencial de ação.

Canais específicos de íons existem em 3 estágios diferentes. Durante a fase ascendente (fase 0) do potencial de ação, os canais estão ativados. A fase de platô da repolarização (fase 2) corresponde ao estado inativado – durante o período refratário efetivo, os canais não respondem a estímulos novos ou continuados. Por fim, os canais iônicos se fecham durante a fase de repouso (fase 4).

Os efeitos no potencial de ação e no período refratário efetivo do potencial de ação cardíaco determinam o efeito clínico dos medicamentos antiarrítmicos, que bloqueiam o fluxo interno de íons sódio, retardando a condução e resultando na supressão da velocidade máxima de subida do potencial de ação cardíaco. Os bloqueadores dos canais de potássio prolongam a repolarização, estendendo a duração do intervalo QTc. Os canais de cálcio do tipo L e T estão presentes no miocárdio e são alvos dos bloqueadores dos canais de cálcio.

### 3.1.3.1 Classificação

#### 3.1.3.1.1 Classe I

Os medicamentos antiarrítmicos de classe I são inibidores rápidos dos canais de sódio. Os canais rápidos de sódio são bloqueados durante a despolarização da fase 0 (curso ascendente) e da fase 4 do potencial de ação, com reduções resultantes na amplitude e taxa do potencial de ação e na velocidade de condução.

**Classe IA** – quinidina, procainamida e disopiramida são alguns dos medicamentos que estimulam o potencial de ação e o período refratário efetivo, inibindo dos canais de sódio, e o prolongamento da repolarização, refletindo o bloqueio dos canais de potássio. São considerados estabilizadores de membrana no tratamento de arritmias atriais, nodais AV e ventriculares e podem prolongar os intervalos QRS e QT.

- **Quinidina** – tem efeitos parassimpáticos e alfa-bloqueadores leves e diminui a resistência vascular sistêmica (RVS);
- **Procainamida** – suprime contrações atriais e ventriculares prematuras e previne a precipitação de fibrilação ou flutter atrial. Aumenta a refratariedade e pode prevenir taquicardias por reentrada na via acessória. Níveis séricos elevados podem causar depressão miocárdica direta e bradicardia, necessitando de estimulação temporária ou administração de beta-agonistas. A procainamida e o seu metabolito ativo N-acetilprocainamida podem induzir o prolongamento do intervalo QT e torsades de pointes. A terapia de longo prazo pode causar sintomas semelhantes aos do lúpus;
- **Disopiramida** – tem efeito vagolítico dose-dependente e reversível pela piridostigmina. Deprime a contratilidade miocárdica e aumenta a RVS, podendo precipitar ou exacerbar a insuficiência cardíaca congestiva.

**Classe IB** – lidocaína, tocainida e mexiletina são exemplos de bloqueadores de canais de sódio menos poderosos. Eles encurtam a duração do potencial de ação e o período refratário em miócitos ventriculares normais. Os medicamentos de classe II têm efeito mínimo sobre a inotropia ou RVS. No tecido isquêmico, a lidocaína pode bloquear os canais dependentes de trifosfato de adenosina, evitando o encurtamento da despolarização ventricular mediado pela isquemia. Também deprime a inclinação da despolarização da fase 4 nas fibras de Purkinje e aumenta o limiar de fibrilação nos miócitos ventriculares. Sinais de toxicidade são frequentes com concentrações acima de 9 mcg/ml.

**Classe IC** – flecainida, propafenona integram a lista de medicamentos da classe IC, sendo potentes bloqueadores dos canais de sódio, indicados para o tratamento de arritmias ventriculares. Eles diminuem a taxa de despolarização da fase 0 e a velocidade de condução e exercem pouco efeito na duração do potencial de ação e no período refratário efetivo



nas células musculares ventriculares, mas encurtam a duração dos potenciais de ação nas fibras de Purkinje. A falta de homogeneidade na taxa de repolarização cardíaca e o abrandamento da condução cardíaca podem contribuir para seus efeitos prodisrímicos, especialmente em pacientes com histórico de IM, disfunção ventricular esquerda ou taquicardia ventricular sustentada prévia. Esses medicamentos, principalmente a flecainida, deprimem a inotropia e prolongam os intervalos PR e QT.

### **3.1.3.1.2 Classe II**

Os medicamentos de classe II são bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos. Os antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos diminuem a taxa de despolarização espontânea da fase 4, importante na supressão de arritmias ventriculares durante isquemia e reperfusão. São eficazes no tratamento de estados de doença mediados adrenergicamente, em que o aumento da despolarização da fase 4 e da velocidade de condução, assim como um período refratário mais curto, contribuem para uma maior automaticidade. Os betabloqueadores diminuem a taxa de  $V_{max}$  do potencial de ação, prolongam sua duração e o período refratário efetivo. A desaceleração da frequência cardíaca induzida por medicamentos, com diminuição das necessidades de oxigênio do miocárdio, é desejável em pacientes com doença arterial coronariana. Os betabloqueadores reduzem a frequência sinusal, prolongam a condução nodal AV e aumentam a refratariedade e o intervalo PR no ECG. O esmolol é usado para converter a fibrilação atrial com resposta ventricular rápida em ritmo sinusal normal ou para manter uma frequência ventricular lenta. Também reverte os efeitos de redução do limiar de fibrilação das catecolaminas.

### **3.1.3.1.3 Classe III**

Medicamentos da classe III são bloqueadores dos canais de potássio, incluindo amiodarona, bretílio, sotalol, capazes de prolongar a repolarização cardíaca, a duração do potencial de ação e o período refratário efetivo, possivelmente por interferência na troca de sódio e cálcio. Esses efeitos são benéficos na prevenção de arritmias cardíacas, diminuindo a proporção do ciclo cardíaco durante o qual as células miocárdicas são excitáveis e suscetíveis a um evento desencadeante. As taquicardias reentrantes podem ser suprimidas se a duração do potencial de ação for maior que a duração do ciclo do circuito de taquicardia.

- **Amiodarona** – além dos efeitos de classe III, também apresenta propriedades de bloqueio dos canais de  $Na^+$  classe I, bloqueio beta de classe II e bloqueio dos canais de  $Ca^{2+}$  classe IV. Prolonga a repolarização e o potencial de ação cardíaco, produz cronotropia negativa nos tecidos nodais e, como bloqueador dos canais de  $Ca^{2+}$  e  $K^+$ , retarda a velocidade de condução nodal SA e aumenta o período

refratário. É um antagonista dos receptores  $\alpha$  e  $\beta$  com potencial vasodilatador e depressor do miocárdio. Pode produzir bradicardia sinusal ou bloqueio cardíaco, necessitando da administração de cronotrópicos positivos ou início de estimulação temporária. Os efeitos colaterais de longo prazo incluem fibrose pulmonar, microdepósitos na córnea, cirrose hepática, hipertireoidismo ou hipotireoidismo.

- **Sotalol** – é uma mistura de isômeros com efeitos semelhantes de classe III, utilizado no tratamento de fibrilação atrial ou flutter atrial e arritmias ventriculares. Seu isômero L atua como antagonista beta, enquanto o isômero D pode aumentar a mortalidade em pacientes com disfunção ventricular e IM recente. Não possui atividade simpatomimética intrínseca ou propriedades estabilizadoras de membrana. A menor incidência de efeitos de disritmia observada com amiodarona e sotalol racêmico pode estar relacionada aos efeitos benéficos de classe II.

#### 3.1.3.1.4 Classe IV

- Bloqueadores dos canais de cálcio: Esses agentes atuam inibindo as correntes lentas de entrada de cálcio que podem contribuir para o desenvolvimento de arritmias ventriculares. Esses medicamentos são úteis no tratamento de taquicardias ventriculares idiopáticas. Os bloqueadores dos canais de cálcio prolongam o bloqueio neuromuscular.

### 3.2 AGENTES ANTIANGINOSOS

Sob condições fisiológicas normais, o fornecimento de oxigênio é adequado para atender à demanda celular de oxigênio e manter o metabolismo aeróbio. A proporção entre o consumo de oxigênio e o oxigênio disponível para os tecidos é a proporção de extração de oxigênio, que varia para diferentes órgãos. Nos períodos de maior carga de trabalho e demanda celular e/ou redução da oferta, o metabolismo aeróbio pode ser mantido independentemente do fluxo sanguíneo, aumentando a extração de oxigênio. A entrega crítica de oxigênio é o ponto em que a taxa de extração é aumentada, e qualquer diferença adicional entre a demanda e a oferta levará à hipóxia tecidual e ativação de vias metabólicas anaeróbicas. Quando o consumo de oxigênio pelo miocárdio excede a reserva de suprimento sanguíneo coronariano para atender a uma determinada demanda de oxigênio, a isquemia é desencadeada. A alta taxa de extração de oxigênio do coração, de 60 a 70%, pode torná-lo suscetível até mesmo a curtos períodos de isquemia.

Os principais determinantes do suprimento miocárdico de oxigênio são o fluxo sanguíneo coronariano e o conteúdo arterial de oxigênio.

O fluxo sanguíneo coronário também é determinado pela patência, pressão de perfusão e resistência vascular coronária. Os três principais determinantes da demanda miocárdica de oxigênio são a frequência cardíaca, o estado inotrópico e a tensão da parede. A farmacoterapia antianginosa é indicada quando o desequilíbrio oferta/demanda resulta em isquemia.

### **3.2.1 Vasodilatadores coronários**

#### **3.2.1.1 Nitroglicerina**

A nitroglicerina é um relaxante muscular liso, independente do endotélio, que atua predominantemente nos vasos de capacitância venosa e nas grandes artérias coronárias epicárdicas, maximizando o fluxo sanguíneo para as áreas subendocárdicas. Seus efeitos venodilatadores periféricos são significativos mesmo em doses baixas e não são dependentes da dose, enquanto a dilatação da condutância periférica e dos vasos de resistência ocorre em doses mais altas, e aumentos adicionais na dose resultam em vasodilatação mais pronunciada. A nitroglicerina reduz a demanda miocárdica de oxigênio, aumentando sua oferta, reduzindo a pré-carga e a dimensão ventricular e a tensão da parede, dilatando as artérias coronárias normais e ateroscleróticas e melhorando a circulação colateral. O grau em que as coronárias são capazes de dilatar depende do tônus vascular basal. A nitroglicerina produz um efeito vasodilatador arterial pulmonar e sistêmico dependente da dose e diminui as pressões de enchimento cardíaco. Seu uso é indicado no tratamento inicial de quase todos os tipos de isquemia miocárdica, assim como no manejo da hipertensão e da insuficiência cardíaca, e sua meia-vida de eliminação é de aproximadamente 1,5 min.

##### **3.2.1.1.1 Mecanismo de ação**

Depois de entrar nas células musculares lisas, a nitroglicerina gera óxido nítrico (NO) por meio de uma via dependente da glutatona, que estimula a produção cíclica de GMP e causa vasodilatação periférica por uma sequência de fosforilação e desfosforilação de proteínas. A produção de NO via estimulação da guanilato ciclase e produção de cGMP é um processo dependente do grupo sulfidrila (SH). A depleção dos grupos SH por exposição prolongada leva a uma tolerância dependente da dose e duração, que pode se manifestar nas primeiras 24 horas de tratamento. A restauração dos suprimentos de SH com agentes redutores, como, por exemplo, N-acetilcisteína não reverte a tolerância ao nitrato. Por isso, recomenda-se um intervalo sem medicamento de 12 a 24 horas para manter sua eficácia. A isquemia miocárdica de rebote pode ocorrer durante esses intervalos.

### **3.2.1.1.2 Uso clínico comum**

A nitroglicerina está disponível em formulações intravenosas (IV), sublinguais ou tópicas. Uma dose intravenosa típica para tratar isquemia aguda é de 50–10 mcg. Para uma infusão contínua, o intervalo de dose é de 0,1–7 mcg/kg/min.

## **3.2.2 Drogas cardioinibitórias**

### **3.2.2.1 Bloqueadores Beta-Adrenérgicos**

Os betabloqueadores são antiarrítmicos de classe II, que contam com várias propriedades benéficas no tratamento da isquemia cardíaca. Suas propriedades inotrópicas negativas, cronotrópicas negativas e anti-hipertensivas permitem redução no consumo de oxigênio e aumento no suprimento sanguíneo durante a diástole. Os betabloqueadores retardam a despolarização diastólica espontânea e encurtam a duração dos potenciais de ação cardíacos. Também reduzem a dimensão do IM.

Na ausência de contraindicações – incluindo choque cardiogênico, insuficiência cardíaca descompensada, bradicardia sinusal grave, bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau ou broncoespasmo ativo –, devem ser administrados precocemente no tratamento da isquemia miocárdica. Embora a administração precoce não tenha demonstrado melhorar a sobrevida em curto prazo, os betabloqueadores diminuem o reinfarto e a frequência de arritmias ventriculares, sendo seu uso associado ao benefício de mortalidade após IM.

#### **3.2.2.1.1 Mecanismo de ação**

Os betabloqueadores são inibidores competitivos e reversíveis dos receptores beta-adrenérgicos. Os receptores beta-adrenérgicos são receptores acoplados à proteína G. A estimulação por seus agonistas ativa a adenilato ciclase para produzir AMP cíclico. O AMP cíclico, por sua vez, ativa as vias das proteínas quinases com fosforilação dos canais de cálcio do tipo L e da troponina C, sendo o efeito líquido aumentado a inotropia, a cronotropia positiva e a dromotropia. Essas respostas são todas atenuadas pela ocupação do receptor por antagonistas beta.

- **Propranolol** – é um bloqueador não seletivo dos receptores  $\beta$  (beta)-1 e  $\beta$  (beta)-2, sem atividade do receptor alfa. Por ser o betabloqueador mais solúvel, seu uso está associado a maior frequência de efeitos colaterais no sistema nervoso central. É bem absorvido quando tomado por via oral. Para um efeito comparável, são necessárias doses orais mais elevadas do que intravenosas, devido ao seu metabolismo hepático de primeira passagem elevado (90%). Seu metabólito ativo não contribui para o efeito clínico

primário, decorrente de sua meia-vida curta. O propranolol reduz o débito cardíaco ao diminuir a frequência cardíaca e a contratilidade miocárdica, efeitos proeminentes em estados de doença causados pela simpatia. Devido ao antagonismo do receptor  $\beta$ -2, o propranolol pode estimular a resistência vascular sistêmica e coronariana. O aumento da resistência das vias aéreas pode ser provocado em pacientes asmáticos e o fluxo sanguíneo renal e hepático é reduzido com sua administração.

- **Metoprolol** – foi o primeiro antagonista seletivo do receptor  $\beta$ -1 usado na prática clínica para prevenir o aumento da cronotropia e inotropia em resposta à estimulação simpática. A seletividade do receptor está relacionada à dose. O metoprolol é lipossolúvel e se difunde facilmente nas regiões isquêmicas do que os medicamentos hidrofílicos. Cinquenta por cento da droga administrada é metabolizada durante o metabolismo hepático de primeira passagem. Na dose intravenosa de 0,2 mg/kg, o bloqueio máximo dos receptores beta é alcançado.
- **Esmolol** – é um agente cardiosseletivo de curta ação, metabolizado pelas esterases das hemácias. É um agente bloqueador  $\beta$ -1, produzindo reduções na frequência cardíaca e na contratilidade. Não é capaz de bloquear os receptores  $\beta$ -2 vasculares periféricos, por isso a redução da pressão arterial e do índice cardíaco é mais pronunciada devido à vasodilatação periférica sem oposição. Tem sido utilizado com segurança em pacientes com doença reativa das vias aéreas.
- **Sotalol** – é um agente antiarrítmico de classe III com efeitos antagonísticos tanto nos receptores  $\beta$  quanto nos canais de  $K^+$ .

### 3.2.2.2 Bloqueadores dos Canais de Cálcio (BCCs)

Correspondem a um grupo diversificado de agentes que inibem seletivamente o influxo de cálcio nas células musculares lisas miocárdicas e vasculares. As dihidropiridinas – incluindo nifedipina, nicardipina, nimodipina, amlodipina, felodipina, isradipina – exercem seu efeito nos leitos arteriolares periféricos e promovem vasodilatação periférica com pouco efeito direto na frequência cardíaca, na condução AV e na inotropia. Eles podem provocar ativação simpática reflexa por meio do reflexo barorreceptor. As não-dihidropiridinas – como fenilalquilaminas (verapamil) e benzotiazepinas (diltiazem) –, por outro lado, bloqueiam os canais de cálcio nodais AV e têm efeitos inotrópicos, cronotrópicos e dromotrópicos negativos significativos.

Os principais efeitos anti-isquêmicos ocorrem devido a sua capacidade de reduzir o consumo de oxigênio pelo miocárdio, deprimindo a contratilidade, a frequência cardíaca e a pós-carga sistêmica e aumentando a oferta de oxigênio por vasodilatação coronariana e colateral. Os bloqueadores dos canais de cálcio são preferidos na angina vasospástica,

pois podem provocar ou agravar a isquemia em alguns pacientes. Todos os bloqueadores dos canais de cálcio são eficazes no tratamento e prevenção do vasoespasm coronariano. Podem reduzir reinfartos e eventos de longo prazo em pacientes hipertensos com infarto agudo do miocárdio (IAM).

Especificamente, a di-hidropiridinas impedem a entrada de cálcio nas células do músculo liso vascular por meio da modulação extracelular dos canais do tipo L. Seu alvo primário é o leito arteriolar periférico – com exceção da nimodipina –, que favorece os vasos cerebrais. A taquicardia reflexa pode ocorrer com seu uso. Alguns exemplos incluem nifedipina, nicardipina, nimodipina, amlodipina e felodipina. A ação predominante desses agentes é a diminuição do tônus vasomotor sistêmico, coronariano e cerebrovascular.

- **Nifedipina** – foi o primeiro bloqueador dos canais de cálcio dihidropiridínico de uso clínico por suas propriedades vasodilatadoras coronarianas e periféricas. Possui mais propriedades vasodilatadoras coronarianas e periféricas do que o verapamil, com efeitos insignificantes na capacitância dos vasos venosos. Tem pouco ou nenhum efeito na geração de impulso cardíaco e na condução nodal SA e AV. A vasodilatação periférica e a redução resultante da pressão arterial sistêmica ativam os barorreceptores, levando à atividade reflexa do sistema nervoso simpático, manifestando-se como taquicardia. Na ausência de bloqueio dos receptores beta, pode aumentar o risco de IM ou angina recorrente. A vasodilatação periférica excessiva pode ser antagonizada com fenilefrina. Pode ser combinada com betabloqueadores, sem aumentar o risco de bloqueio AV, e usada na angina devido ao vasoespasm da artéria coronária. Nenhuma preparação intravenosa está disponível devido à sua extrema instabilidade quando exposta à luz. Sua interrupção abrupta tem sido associada ao vasoespasm das artérias coronárias.

### **3.2.2.2.1 Não-dihidropiridinas: antiarrítmicos**

**Fenilalquilaminas** – se ligam à porção intracelular do canal de cálcio tipo L quando aberto, ocluindo esse canal.

- **Verapamil** – é um derivado sintético da papaverina. É fornecido como uma mistura racêmica, na qual o isômero D não possui propriedades de bloqueio dos canais de  $Ca^{2+}$ , atuando como um bloqueador rápido dos canais de  $Na^+$ , responsável pelos efeitos anestésicos locais, sendo o isômero L específico para canais de  $Ca^{2+}$  lentos. Essa ação explica sua classificação como bloqueadora dos canais de cálcio. O verapamil diminui a frequência cardíaca ao deprimir a atividade sinoatrial e do nó AV; reduzir a pressão arterial sistêmica, devido à depressão miocárdica e vasodilatação periférica; e produzir dilatação moderada da artéria coronária. Sua inotropia negativa é pronunciada em pacientes com função ventricular

esquerda deprimida. Por isso, o verapamil deve ser evitado na insuficiência cardíaca sintomática, bradicardia grave, disfunção do nó sinusal e bloqueio do nó AV. Estes efeitos podem ser aumentados com o bloqueio  $\beta$ . Na presença de bloqueio cardíaco induzido por medicamentos, o isoproterenol pode ser útil para aumentar a frequência cardíaca. O verapamil também pode precipitar disritmias em pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White e tem demonstrado eficácia no tratamento da cardiomiopatia hipertrófica com ou sem obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo. Também pode ser útil no tratamento do trabalho de parto prematuro, assim como de taquidisritmias fetais e maternas. É capaz de diminuir o fluxo sanguíneo uterino e deve ser administrado com cautela em parturientes com perfusão útero-placentária prejudicada.

**Benzotiazepínicos** – bloqueiam o canal tipo L por meio de um mecanismo que ainda não é totalmente compreendido. O diltiazem pode atuar na bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , diminuindo a quantidade de  $\text{Na}^+$  intracelular disponível para troca com o cálcio extracelular, inibindo a ligação cálcio-calmodulina.

- **Diltiazem** – assim como o verapamil, bloqueia os canais de cálcio no nó AV. É considerado tratamento de primeira linha para taquidisritmias supraventriculares. Também pode ser usado para o controle da hipertensão essencial crônica. Tem efeitos cardiodepressores mínimos e não que interage com betabloqueadores para diminuir a contratilidade.

### 3.3 INOTRÓPICOS E VASOPRESSORES

Os receptores adrenérgicos alfa e beta são receptores acoplados à proteína G – responsáveis pela ligação de catecolaminas endógenas e sintéticas – presentes em vários tipos de células: terminais nervosos simpáticos pré e pós-sinápticos; assim como células musculares cardíacas, esqueléticas ou lisas; hepatócitos; ilhotas pancreáticas; tecido adiposo; plaquetas; e o aparelho justaglomerular renal. Os receptores alfa são encontrados na vasculatura periférica e pulmonar e têm 2 subtipos (alfa-1 e alfa-2).

Os receptores beta-1 adrenérgicos, por sua vez, são encontrados no nó sinusal, no nó AV e no miocárdio, enquanto os receptores beta-2 estão localizados no músculo liso da árvore brônquica, em alguns vasos coronários, nas artérias do músculo esquelético, no trato gastrointestinal e na bexiga urinária.

### **3.3.1 Agonistas de receptores adrenérgicos**

#### **3.3.1.1 Epinefrina**

A adrenalina é uma catecolamina endógena produzida pela medula adrenal. É um potente agonista direto alfa-1, alfa-2, beta-1, beta-2-adrenérgico. Em todas as faixas de dosagem tem fortes efeitos inotrópicos positivos. A resistência vascular periférica varia de acordo com o efeito dominante dos receptores ativados: em doses baixas ( $\beta > \alpha$ ) a RVS geralmente está diminuída. Em doses moderadas ( $\beta$  comparável a  $\alpha$ ), a RVS pode permanecer inalterada. Em doses elevadas ( $\alpha > \beta$ ), a RVS aumenta.

Responsável pelo aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio, a adrenalina é um agente de primeira linha no tratamento de assistolia ou parada cardíaca por fibrilação ventricular; choque cardiogênico quando administrada com vasodilatador, como nicardipina ou milrinona; baixo débito cardíaco após separação da circulação extracorpórea; droga de escolha em anafilaxia e reações anafilactóides; asma grave devido aos seus efeitos. Atualmente não é recomendada como pressor de primeira linha no tratamento da sepse.

#### **3.3.1.2 Norepinefrina**

A noradrenalina é uma catecolamina endógena produzida pela medula adrenal e pelos neurônios simpáticos, que estimula os receptores alfa e beta adrenérgicos e atua tanto como hormônio quanto como neurotransmissor simpático pós-sináptico primário. Seus efeitos farmacológicos são predominantes nos receptores alfa-1 periféricos, resultando em vasoconstrição dos vasos de resistência e de capacitância. Na maioria das faixas de dosagem, a noradrenalina aumenta a pressão arterial média sistêmica e pulmonar. Em faixas de doses baixas, seus efeitos beta-1 menos potentes – traduzidos em aumento da frequência cardíaca, inotropia positiva e leve aumento no débito cardíaco – tornam-se perceptíveis. A norepinefrina não tem efeitos beta-2 significativos. É usada clinicamente como, sendo o agente de escolha no choque séptico e em outros estados onde o tônus simpático normal é perdido. Oferece suporte hemodinâmico de curto prazo no choque não hipovolêmico.

#### **3.3.1.3 Dopamina**

A dopamina é uma catecolamina endógena, precursora da epinefrina e da norepinefrina, encontrada na medula adrenal e nas terminações nervosas periféricas. Tem efeitos nos receptores alfa, beta e dopaminérgicos. Em doses mais baixas, seus efeitos dopaminérgicos são dominantes, resultando na dilatação dos leitos vasculares cerebrovasculares, renais e mesentéricos, enquanto em doses baixas a moderadas, seus efeitos beta-1-



adrenérgicos são predominantes, resultando em aumento da frequência cardíaca, da contratilidade e do débito cardíaco. Em doses elevadas predominam os seus efeitos alfa-1-agonistas, elevando a RVS, a RVP e diminuindo a perfusão periférica. É um inotrópico misto e vasoconstritor eficaz. Porém, não é recomendada como terapia de primeira linha no tratamento do choque séptico, devido aos efeitos colaterais associados ao seu uso.

Tem efeitos cronotrópicos positivos em todas as faixas de dose e, em faixas de dose mais altas, pode induzir arritmias devido ao aumento da excitabilidade e da condução. Não tem efeitos beta-2 significativos. A dopamina causa menor aumento no consumo de oxigênio do que o isoproterenol. É indicada no tratamento de hipotensão devido à baixa RVS ou ao débito cardíaco. Pode ser a primeira escolha para temporizar a hipotensão até que o volume intravascular seja restaurado. As evidências atuais desencorajam seu uso para tratar insuficiência ou falência renal, pois não proporcionam benefício de mortalidade ou redução de risco.

#### **3.3.1.4 Dobutamina**

A dobutamina é um derivado sintético da dopamina que não afeta a liberação endógena de norepinefrina. É uma mistura racêmica de enantiômeros de (-) dobutamina com propriedades vasoconstritoras (agonista alfa-1) e (+) dopamina com propriedades vasodilatadoras (antagonistas alfa-1). É um beta-1-agonista miocárdico com efeito inotrópico positivo predominante. Seus efeitos beta-2 e alfa-1 são limitados e precisam de efeitos beta-2.

No coração, aumenta a contratilidade miocárdica e o consumo de oxigênio e o débito cardíaco, elevando, com isso, a frequência cardíaca e o volume sistólico. O estímulo do trabalho miocárdico é compensado pelo aumento do fluxo sanguíneo coronariano. Em todos os leitos vasculares sistêmicos e vasos sanguíneos pulmonares, atua como vasodilatador, podendo causar hipotensão. Isso é mediado principalmente pelos seus efeitos beta-2 ligeiros, que não são parcialmente contrariados pelos efeitos beta-2 da dobutamina.

É clinicamente utilizada como suporte inotrópico de curto prazo em estados de baixo débito cardíaco, com mais frequência na insuficiência ventricular direita, redução da pós-carga na insuficiência cardíaca sistólica esquerda e/ou direita (congestão pulmonar, choque cardiogênico; droga de escolha na insuficiência cardíaca direita), ecocardiografia de estresse. Pode ser combinada com dopamina para aumentar a pré-carga, a contratilidade e a resistência vascular sistêmica.

### **3.3.1.5 Dopexamina**

A dopexamina é um análogo sintético da dobutamina com inotropia positiva, cronotropia positiva e ação vasodilatadora periférica, além de apresentar atividade mínima dos receptores alfa. É um potente agonista dos receptores DA1, reduzindo, com isso, a resistência renovascular. É indicada no tratamento de estados de baixo débito cardíaco. Apesar de ser amplamente utilizada na Europa, a dopexamina não é aprovada pela Food and Drug Administration (FDA).

### **3.3.1.6 Efedrina**

A efedrina é um derivado de alcaloide com efeitos simpatomiméticos. Possui agonista direto leve nos receptores alfa-1, beta-1 e beta-2 e leva à liberação indireta de norepinefrina dos neurônios. É um pressor e inotrópico facilmente titulável, com curta duração de ação, que não reduz o fluxo sanguíneo placentário sendo, portanto, segura para administração durante a gravidez. Clinicamente é indicada para correção de hipotensão e bradicardia, induzidas por medicamentos sob anestesia geral; ou simpatectomia, induzida por medicamentos, com hipovolemia relativa resultante e baixa RVS após a colocação de bloqueio neuroaxial. Pode ser usada para temporizar a pressão arterial na hipovolemia até que o volume intravascular seja restaurado.

### **3.3.1.7 Fenilefrina**

A fenilefrina é uma não-catecolamina sintética com alfa-1 pós-sináptico quase seletivo e efeitos beta mínimos. Devido aos efeitos vasoconstritores nos vasos de resistência, é amplamente utilizada no tratamento da hipotensão induzida por medicamentos no intraoperatório. Tem potência vasoconstritora é inferior à da epinefrina e da norepinefrina. É um alfa-agonista direto com curta duração de ação. Aumenta a resistência vascular sistêmica e pulmonar. A fenilefrina contrai os vasos sanguíneos coronários e aumenta o fluxo sanguíneo coronário. Contrai os vasos cerebrais e renais, mas não compromete o fluxo sanguíneo para esses órgãos.

Também pode reduzir o suprimento sanguíneo renal, muscular esquelético, mesentérico e cutâneo. A necessidade miocárdica de oxigênio permanece inalterada, a menos que haja hipertensão. A bradicardia reflexa mediada vagamente ocorre como resposta ao aumento da resistência vascular e geralmente responde bem à atropina. Essa resposta pode ser bloqueada pela atropina. Seus efeitos no débito cardíaco parecem ser determinados pela dependência da pré-carga.

Seu uso clínico é mais comum nos estados de RVS baixa, na hipotensão iatrogênica, no choque não hipovolêmico, tratamento de hipotensão em pacientes com doença arterial coronariana, estenose aórtica, tetralogia de Fallot para neutralizar o shunt da direita para a esquerda ou

estenose subaórtica hipertrófica idiopática. Embora não seja prejudicial, a fenilefrina não é a droga de escolha no choque séptico devido à sua potência diminuída em relação à norepinefrina.

### **3.3.1.8 Isoproterenol**

O isoproterenol é um agonista direto puro dos receptores beta-1 e beta-2. Aumenta o débito cardíaco ao elevar a frequência cardíaca, potencializando a contratilidade miocárdica e reduzindo a pós-carga. Quando inalados, os receptores beta-2 medeiam seus efeitos broncodilatadores. Clinicamente, é indicada nos casos em que a bradicardia não responde à atropina na ausência de marcapasso temporário e no tratamento do baixo débito cardíaco nos casos, em que é necessário aumentar a inotropia e cronotropia, a exemplo do coração desnervado, em pacientes pediátricos com volume fixo de stroke ou ressecção de aneurisma ventricular. Além disso, é usada no tratamento da hipertensão pulmonar; no estado asmático, exigindo, para isso, monitorização cardíaca contínua; na overdose de betabloqueador e no bloqueio cardíaco.

## **3.3.2 Vasoconstritores não adrenérgicos**

### **3.3.2.1 Vasopressina**

A vasopressina é um nonapeptídeo antidiurético de ocorrência natural, sintetizado como um pró-hormônio, principalmente no supraóptico e nos núcleos paraventriculares do hipotálamo posterior. Depois de se ligar à proteína transportadora neurofisina, é transportada pelo trato hipofisário supraóptico para a hipófise posterior, onde é armazenada e liberada na circulação quando a osmolalidade plasmática é superior à fisiológica ou quando há hipovolemia profunda.

As concentrações plasmáticas normais são inferiores a 4 pg/ml. A meia-vida da vasopressina endógena é de 10 a 35 minutos, sendo metabolizada pelas vias renal e hepática. Devido à atividade da tripsina no trato gastrointestinal, deve ser administrada por via parenteral ou intranasal. Em concentrações superiores às necessárias para seu efeito antidiurético, atua como vasoconstritor não adrenérgico nos leitos vasculares periféricos. Precisa completamente de efeitos beta-adrenérgicos. Por isso, produz menos taquicardia em comparação aos agonistas adrenérgicos. Em estados de choque graves ou em condições de vasoplegia refratária, uma deficiência nos níveis de vasopressina pode exigir a restauração de sua concentração fisiológica por meio de sua administração exógena em baixas doses.

Os efeitos da vasopressina são mediados por uma família de receptores de vasopressina acoplados à proteína G. V1a e V1b estão ligados à proteína Gq, enquanto V2 são receptores ligados à proteína Encontrado

principalmente no músculo liso vascular do leito dos vasos sistêmicos, coronários, esplâncnicos e renais, o V1a medeia a resposta pressora pelo aumento da resistência vascular periférica. A infusão intra-arterial de vasopressina contrai os principais ramos da artéria celíaca, exceto a artéria hepática. Também exerce um efeito vasodilatador pulmonar, induzindo a síntese endotelial constitutiva do óxido nítrico e aumentando a produção de óxido nítrico.

Os efeitos vasodilatadores da vasopressina são mediados por receptores endoteliais de ocitocina. O V1a também é expresso em diversos tecidos, incluindo os hepáticos, neuronais centrais e miometriais, além das plaquetas. Os receptores V1a estão ligados à proteína Gq, ativam a fosfolipase C e aumentam o cálcio intracelular, levando à vasoconstrição, enquanto os receptores V1b ativam a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela glândula pituitária anterior.

Os receptores V2, por sua vez, estão localizados nos túbulos distais e nos ductos coletores dos rins e desempenham um papel na regulação homeostática do volume plasmático e preservação da osmolalidade sérica. Também estão ligados à proteína Gs e ativam a adenilato ciclase para aumentar os níveis intracelulares de AMPc. Isso leva à mobilização dos canais de aquaporina 2 – assim como sua inserção na superfície luminal dos túbulos coletores – e ao aumento da reabsorção de água. Os receptores V2 também são expressos nas células endoteliais, onde estão envolvidos na liberação do fator von Willebrand (VWF) e do fator VIII (F VIII). O VWF protege o F VIII da degradação e desempenha um papel importante na ligação das plaquetas ao local do sangramento.

Atualmente, o uso da vasopressina é recomendado no tratamento da vasoplegia refratária à reposição máxima de catecolaminas, no choque séptico, na síndrome vasoplégica após separação da circulação extracorpórea, e no efeito residual dos inibidores da ECA/BRA sob anestesia geral.

### **3.3.3 Inibidores da enzima fosfodiesterase-3**

#### **3.3.3.1 Milrinona**

A milrinona é um inodilatador não catecolamina e não glicosídeo com potentes propriedades inotrópicas e vasodilatadoras. Atua como inibidor competitivo da fosfodiesterase-3 (PDE-3) nas células musculares lisas cardíacas e vasculares, independentemente dos mecanismos beta-adrenérgicos. A PDE-3 é uma enzima que hidrolisa o AMPc intracelular em seu metabólito inativo. A inibição da degradação do AMPc permite que os níveis de AMPc permaneçam elevados, aumentando o influxo de Ca<sup>2+</sup> para o miocárdio e o efluxo de Ca<sup>2+</sup> do músculo liso vascular. Esse efeito gera aumento da inotropia no coração e vasodilatação das artérias e veias periféricas.

No miocárdio, a milrinona eleva a contratilidade, facilita o relaxamento diastólico, estimula a automaticidade e encurta o tempo de condução nodal AV. A redução da pós-carga nos vasos periféricos tem pouco efeito na cronotropia. No geral, a milrinona melhora a contratilidade miocárdica, o débito cardíaco e a fração de ejeção. O consumo miocárdico de oxigênio permanece inalterado ou ligeiramente aumentado. Clinicamente, é recomendada no tratamento de curto prazo da síndrome de baixo débito cardíaco, principalmente nos casos em que a pressão capilar pulmonar/pressão diastólica final do ventrículo esquerdo está elevada. Também pode ser considerada uma terapia de primeira linha na insuficiência cardíaca congestiva descompensada e evidência de hipertensão pulmonar, além de função ventricular direita deprimida. Mantém os efeitos hemodinâmicos na presença de betabloqueadores.

### **3.3.3.2 Inamrinona**

A inamrinona é um potente inodilatador, com mecanismo de ação semelhante ao da milrinona. Reduz a pré-carga e pós-carga e aumenta o débito cardíaco. Geralmente, há pouca alteração no consumo miocárdico de oxigênio. A diminuição da tensão da parede ventricular e da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo compensa o aumento do VO<sub>2</sub>M resultante do aumento do débito cardíaco. Este agente, no entanto, está perdendo popularidade para a milrinona que exerce um efeito menos pronunciado na função plaquetária. Seu uso clínico, no entanto, pode ocorrer na insuficiência cardíaca congestiva descompensada, grave e refratária à terapia convencional com diuréticos, vasodilatadores e agentes inotrópicos. Também é eficaz na presença de bloqueio beta-adrenérgico.

### **3.3.3.3 Levosimendan**

Outro inibidor da PDE-3, o levosimendan atua como um sensibilizador intracelular do cálcio à troponina C. Melhora a contratilidade de maneira dependente do cálcio, ligando-se à troponina C cardíaca e estabilizando suas alterações induzidas pelo cálcio. Tem efeitos vasodilatadores ao abrir os canais de potássio sensíveis ao ATP (KATP) do músculo liso vascular. Os canais KATP se fecham conforme a concentração intracelular de ATP aumenta. Seu bloqueio seletivo resulta em vasoconstrição arteriolar. A ativação dos canais KATP também pode ser responsável por seus efeitos antiatordoamento, sem elevar as concentrações intracelulares de cálcio ou o consumo de energia no miocárdio.

Os efeitos do levosimendan são maiores durante a sístole, quando os níveis de cálcio intracelular são mais elevados, e diminuem com a redução da disponibilidade de cálcio intracelular durante a diástole. Atua independentemente do AMPc e tem sido utilizado em pacientes administrados com betabloqueadores. Não aumenta o consumo de oxigênio

pelo miocárdio e não prejudica a função diastólica basal, sendo tolerado sem arritmogenicidade. Também é um vasodilatador sistêmico e coronariano usado no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva aguda descompensada. Não é aprovado pela FDA para uso clínico nos Estados Unidos.

### 3.4 AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS

A farmacoterapia anti-hipertensiva é indicada quando mudanças no estilo de vida – perda de peso; cessação do tabagismo; limitação do consumo de álcool; dieta saudável e prática de exercícios físicos – não oferecem o controle adequado da pressão arterial. Diuréticos, betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA)/bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) e antagonistas da aldosterona são os pilares do manejo farmacológico da hipertensão. Classes específicas de anti-hipertensivos visam danos específicos a órgãos-alvo. Por isso, existem diferenças nas combinações de medicamentos quando fatores de risco coexistentes são levados em consideração:

- **Insuficiência cardíaca** – diuréticos, betabloqueadores, inibidores da ECA/BRA, antagonistas da aldosterona;
- **Pós-infarto do miocárdio** – betabloqueadores, inibidores da ECA, antagonistas da aldosterona;
- **Risco alto de doença coronariana** – diuréticos, betabloqueadores, inibidores da ECA, BCCs;
- **Diabetes** – diuréticos, betabloqueadores, inibidores da ECA/BRA, BCCs;
- **Doença renal crônica** – inibidores da ECA/BRAs;
- **Prevenção de AVC recorrente** – diuréticos, inibidores da ECA.

#### 3.4.1 Manejo da hipertensão sistêmica

Os principais determinantes da pressão arterial são o débito cardíaco e a resistência vascular periférica. O débito cardíaco é mantido pela frequência cardíaca e pelo volume sistólico. O volume sistólico é determinado pela pré-carga, contratilidade e pós-carga, assim como o tamanho do compartimento ventricular esquerdo e vascular. A modulação desses fatores, controlando a entrada de hormônios vasoativos, neurotransmissores e fatores locais derivados do endotélio, provoca uma mudança na pressão arterial – a resistência periférica é diminuída por bloqueadores alfa-1 periféricos, agonistas alfa-2 centrais, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos ou vasodilatadores diretos. A frequência cardíaca é modulada por betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio ou pela ivabradina, enquanto o volume sistólico é reduzido por diuréticos e

venodilatadores redutores de pré-carga, inotropia negativa de bloqueadores dos canais de cálcio ou agentes redutores de pós-carga.

### 3.4.1.1 Bloqueadores de receptores alfa-1 periféricos

- **Labetalol** – betabloqueador não seletivo com propriedades bloqueadoras seletivas do receptor alfa-1. A potência do bloqueio beta é quase 7 vezes maior que a do bloqueio alfa-1. Seu agonista beta-2 parcial promove vasodilatação periférica. O labetalol pode ser considerado um vasodilatador periférico que não desencadeia taquicardia reflexa. Conforme a dose, diminui a frequência cardíaca e a resistência vascular periférica, deixando o volume sistólico e o débito cardíaco inalterados. Após administração oral, é completamente absorvido. Seu metabolismo de primeira passagem produz metabólitos inativos.
- **Fentolamina** – antagonista competitivo não seletivo reversível nos receptores adrenérgicos alfa-1 e alfa-2 e nos receptores de serotonina. Sua principal ação é a vasodilatação arterial com mínima venodilatação. A RVS e a RVP são, portanto, diminuídas. A frequência cardíaca e a contratilidade aumentam devido ao reflexo barorreceptor e ao efeito direto da fentolamina nos receptores alfa-2 pré-sinápticos centrais, permitindo aumento da liberação de norepinefrina e redução da recaptção. Isso gera efeitos beta sem oposição, que podem provocar arritmias e isquemia miocárdica, e respondem bem aos betabloqueadores. Em pacientes pré-tratados com fentolamina, a administração de epinefrina pode resultar em hipotensão devido a efeitos beta-2 sem oposição. A fentolamina é um estimulante gastrointestinal, pode diminuir a glicose no sangue e causar a liberação de histamina. É utilizado para o diagnóstico de feocromocitoma, no tratamento de episódios hipertensivos associados à ressecção de feocromocitoma e no tratamento local de necrose cutânea associada a extravasamento de norepinefrina.
- **Fenoxibenzamina** – antagonista adrenérgico alfa-1 e alfa-2 não seletivo e não competitivo nas sinapses pós-ganglionares no músculo liso e nas glândulas exócrinas. Sua principal ação é a vasodilatação arterial com mínima venodilatação.
- **Prazosina, doxazosina, terazosina, tamsulosina** – são antagonistas alfa-1 seletivos, sendo sua principal ação cardiovascular reduzir a RVS e a RVP com aumentos mínimos na frequência cardíaca. A prazosina atua nas artérias e veias. A prazosina e a doxazosina são indicadas para o tratamento da hipertensão crônica, enquanto a terazosina bloqueia os receptores alfa-1b vasculares, assim como os receptores alfa-1b na próstata e no colo da bexiga, sendo usada no tratamento da hipertrofia benigna da próstata (HPB) e hipertensão. A tamsulosina, por sua vez, é um

bloqueador seletivo do receptor alfa-1a usado para HBP sintomática e como auxiliar na passagem de cálculos renais. Pode ocorrer hipotensão ortostática com síncope com o uso de alfa-bloqueadores periféricos, principalmente após a primeira dose.

- **Tolazolina** – é um antagonista competitivo não seletivo dos receptores alfa-adrenérgicos, estruturalmente semelhante à fentolamina. Atua como simpaticomimético e também estimula os receptores muscarinérgicos de ACh e causa liberação de histamina. Diminui a resistência vascular sistêmica e pulmonar. Aumenta a frequência cardíaca e pode provocar arritmias, devido aos seus efeitos simpaticomiméticos e à ativação simpática reflexa associada ao seu uso. Embora seja utilizado no tratamento da hipertensão pulmonar persistente em neonatos, não é um vasodilatador pulmonar seletivo e pode piorar a relação RVS/RVP quando há hipertensão pulmonar fixa.

### 3.4.1.2 Agonistas do receptor central alfa-2

Os agonistas dos receptores alfa-2 centrais reduzem o fluxo simpático, estimulando a atividade alfa-2 bulbar e reduzindo a liberação periférica de norepinefrina, sem provocar taquicardia reflexa e aumento da contratilidade. Os agonistas dos receptores  $\alpha_2$  centrais podem exacerbar a depressão e são contraindicados no tratamento da hipertensão em pacientes tratados com inibidores da monoamina oxidase.

- **Clonidina** – é um agonista  $\alpha$  de ação central com quase seletividade nos receptores alfa-2. Como agonista-antagonista parcial, provoca uma resposta submáxima nos receptores alfa-2 centrais pré e pós-juncionais, ao mesmo tempo em que bloqueia os efeitos de outros agonistas. É um vasodilatador coronário e atua como simpaticolítico – uma propriedade utilizada para controlar os sintomas de abstinência em viciados em opioides e álcool. A clonidina reduz efetivamente a RVS, a RVP e a resistência vascular renal. Sua meia-vida é de 12 horas.
- **Metildopa** – é um anti-hipertensivo de ação central. Seu mecanismo de ação não está totalmente elucidado. Seus efeitos anti-hipertensivos são provavelmente devidos ao seu metabolismo em alfa-metil-norepinefrina, que estimula os receptores alfa inibitórios centrais e reduz a pressão arterial por falsa neurotransmissão e pela redução da atividade da renina plasmática. Não tem efeito direto na função cardíaca e renal. Trombocitopenia e leucopenia reversíveis, anemia hemolítica, teste de Coombs positivo e disfunção hepática, incluindo necrose hepática fatal, foram relatadas com o uso de metildopa. Apesar dos efeitos adversos, ainda é comumente usada para o tratamento da hipertensão induzida pela gravidez, devido à falta de efeitos adversos do tratamento a longo prazo no feto.



- **Guanabenz** – é um anti-hipertensivo oral ativo nos receptores alfa-2 centrais. Sua ação é mediada pela ativação bulbar alfa-2, levando à atenuação do fluxo simpático ao nível do tronco cerebral. Controla a pressão arterial sem efeitos significativos na função renal. Causa sedação e, por isso, efeitos sedativos aditivos devem ser considerados quando usados com outros depressores de ação central. Sua interrupção abrupta raramente resulta em aumento da produção de catecolaminas endógenas e subsequente hipertensão de rebote. Em pacientes com doença hepática e renal coexistentes, recomenda-se monitoramento da pressão arterial.
- **Guanfacina** – é um agonista seletivo do receptor alfa-2a central pós-sináptico oral, com duração de ação maior que a da clonidina. Reduz o fluxo simpático e com a redução da frequência cardíaca e do tônus vasomotor. A guanfacina se liga aos receptores alfa-2a pós-sinápticos no córtex pré-frontal e modula as respostas comportamentais. Sua forma de liberação imediata é usada no tratamento da hipertensão, enquanto sua forma de liberação prolongada é indicada para o tratamento do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade como monoterapia ou como complemento de estimulantes do sistema nervoso central. Sua dose deve ser reduzida com o uso concomitante com inibidores do CYP3A4 e aumentada lentamente com o uso de indutores do CYP3A4.
- **Dexmedetomidina** – é um agonista seletivo alfa-2a central e alfa-2b periférico com propriedades sedativas e anestésicas. Centralmente, reduz o fluxo simpático e inibe a liberação de norepinefrina em doses regulares. Em altas doses, ativa receptores alfa-2b periféricos, resultando em vasoconstrição, aumento da RVS/ RVP, pressão de oclusão da artéria pulmonar e pressão venosa central. É indicado para sedação de procedimento para intubação com fibra óptica acordado, bem como sedação de pacientes intubados e ventilados mecanicamente na unidade de terapia intensiva. Sua dose de ataque inicial é de 1 mcg/kg durante 10 min, seguida por uma taxa de manutenção de 0,2–0,7 mcg/kg/hora, administrada por um dispositivo de infusão controlada e titulada para efeito. Não são necessários ajustes de dose na insuficiência renal grave. Na insuficiência hepática grave, recomenda-se redução da dose. Pode causar episódios de hipotensão, bradicardia ou parada sinusal. Esses efeitos adversos são potencializados na presença de betabloqueadores e agentes anti-hipertensivos, assim como em pacientes idosos, com diabetes mellitus, bloqueio cardíaco pré-existente, bradicardia, hipovolemia ou função ventricular deprimida.

### **3.4.1.3 Bloqueadores dos receptores da angiotensina II**

Os níveis de angiotensina II podem aumentar e manter a pressão arterial elevada apesar do tratamento adequado com inibidores da ECA, devido à produção de AT-II pelas vias não dependentes da ECA. Produzem efeitos anti-hipertensivos bloqueando as ações vasoconstritoras da AT II sem afetar a atividade da ECA. Como não inibem a ECA, não causam aumento da bradicinina, o que contribui para alguns efeitos colaterais dos inibidores da ECA, como tosse seca e angioedema.

Os BRA são redutores de pré-carga e pós-carga, regulam negativamente a atividade simpática bloqueando o efeito AT-II na liberação e recaptção periférica de noradrenalina. Atuam como diuréticos e natriuréticos, bloqueando a secreção de aldosterona e neutralizam o remodelamento cardíaco associado à hipertensão, insuficiência cardíaca e IM. Podem ser preferidos aos inibidores da ECA em pacientes hipertensos com insuficiência cardíaca, doença cardíaca isquêmica e/ou pós-IM. São geralmente bem tolerados, com baixa incidência de efeitos colaterais e interações medicamentosas. Assim como os inibidores da ECA, são contraindicados na gravidez.

Na presença de estenose bilateral da artéria renal, a AT-II contrai mais a arteríola glomerular eferente do que a arteríola aferente, permitindo pressão e filtração capilar glomerular adequadas. Os inibidores da ECA e BRA eliminam esse efeito. Na presença de pelo menos um rim não afetado, a filtração suficiente ainda pode ser mantida mesmo após o bloqueio dos receptores AT-1. Porém, quando há estenose de rim único ou de artéria renal bilateral, a função renal pode piorar.

- **Losartana** – é um BRA oral indicado para o tratamento da hipertensão e redução de eventos cardíacos e cerebrovasculares fatais e não fatais, especialmente quando há hipertrofia ventricular esquerda. Tanto o losartana quanto seu primeiro metabólito são ativos e antagonizam eficazmente a ação da AT-II no receptor AT-1. O volume e o déficit de sal devem ser corrigidos antes do tratamento com losartana. Na presença de doença hepática e renal, ou em pacientes cuja função renal depende da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, pode ser necessário ajuste posológico, suspensão ou descontinuação, e monitoramento periódico da função renal e do potássio. É contraindicado na gravidez.
- **Valsartana** – é utilizado em monoterapia ou em combinação com amlodipina e/ou hidroclorotiazida para o tratamento inicial da hipertensão e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Traz benefícios de morbidade e mortalidade em pacientes clinicamente estáveis com insuficiência cardíaca sintomática ou disfunção ventricular esquerda após IM. Pode ser administrado como parte do regime padrão pós-IM, juntamente com aspirina, betabloqueadores, estatinas e trombolíticos. É contraindicado na gravidez.

- **Irbesartana** – é um BRA oral. Suas indicações, perfil terapêutico e de efeitos colaterais são semelhantes aos da losartana e da valsartana.
- **Olmesartana, Candesartana, Telmisartana, Eprosartana** – o olmesartana e candesartana são administrados como pró-fármacos e metabolizados na sua forma ativa durante a sua absorção pelo trato gastrointestinal. O candesartan é o único BRA que depende do seu metabolismo para efeito clínico. O ajuste da dose é necessário na presença de doença renal.

#### **3.4.1.4 Bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos**

Os antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos atenuam o efeito da estimulação simpática no sistema cardiovascular. A magnitude desse efeito depende da densidade dos receptores nos locais efetores e da disponibilidade e concentração relativa tanto das catecolaminas agonistas como dos bloqueadores dos receptores antagonistas. Os betabloqueadores inibem os receptores beta-1 vasculares miocárdicos e periféricos para reduzir a frequência cardíaca, a contratilidade e o consumo de oxigênio pelo miocárdio. Ao diminuírem a frequência cardíaca, eles aumentam o tempo de enchimento diastólico e melhoram o fornecimento de oxigênio e substrato ao ventrículo esquerdo. Com a redução da contratilidade, eles reduzem a velocidade de ejeção do ventrículo esquerdo; as forças de cisalhamento na aorta, na presença de dissecção; e a obstrução dinâmica da via de saída do ventrículo, como, por exemplo, na cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva ou na tetralogia de Fallot.

A RVS pode aumentar devido à inibição da vasodilatação beta-2. Devem ser usados com cautela em pacientes com doença vascular periférica e, geralmente, não são agentes de primeira linha para o tratamento inicial da hipertensão, mas podem ser considerados como terapia complementar em pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento com outras classes de medicamentos. Podem precipitar insuficiência cardíaca congestiva, especialmente quando usados com outros depressores miocárdicos, como os bloqueadores dos canais de cálcio. A interrupção perioperatória abrupta da terapia com betabloqueadores pode produzir taquicardia rebote e hipertensão.

Normalmente, os antagonistas dos receptores beta são classificados com base na sua seletividade relativa para os receptores beta-1 e beta-2, na presença ou ausência de atividade agonista intrínseca (simpaticomimética) e nas suas características farmacocinéticas.

##### **3.4.1.4.1 Cardiosseletividade**

A primeira geração de betabloqueadores (propranolol) bloqueou de forma não seletiva os receptores beta-1 e beta-2. Os betabloqueadores

cardiosseletivos de segunda geração têm maior afinidade pelos receptores beta-1 do que pelos beta-2-adrenoceptores e são menos propensos a produzir efeitos colaterais indesejados, como broncoconstrição e aumento da RVS. A seletividade beta-1 é dependente da dose. Por isso, é preciso ter cautela ao administrar um betabloqueador a um paciente com doença reativa das vias aéreas.

Exemplos de betabloqueadores cardiosseletivos: metoprolol, atenolol, bisoprolol, esmolol, betaxolol e acebutolol.

Exemplos de betabloqueadores não seletivos: labetalol, carvedilol, nadolol, timolol, sotalol e propranolol. O colírio de timolol pode produzir bloqueio beta sistêmico.

- **Labetalol** – é um bloqueador não seletivo dos receptores beta de ação prolongada com propriedades bloqueadoras seletivas dos receptores alfa-1. Sua proporção de bloqueio dos receptores alfa-1 para beta é de 1:3 quando administrado por via oral e 1:7 quando administrado por via intravenosa. Produz vasodilatação relacionada à dose sem provocar taquicardia reflexa e diminui a pressão arterial e a resistência vascular sistêmica. A frequência cardíaca pode aumentar ligeiramente e o volume sistólico e o débito cardíaco permanecem inalterados.
- **Carvedilol** – é um agente bloqueador beta-adrenérgico não seletivo com atividade seletiva nos receptores alfa-1 periféricos. É usado no tratamento da hipertensão, como monoterapia ou em combinação com outros agentes. O carvedilol demonstrou benefício na sobrevida e agora também faz parte do regime de tratamento padrão para pacientes clinicamente estáveis que sobreviveram à fase aguda do IM e apresentam fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 40%. Em pacientes hipertensos com disfunção ventricular esquerda – que dependem da estimulação beta-adrenérgica para manter a compensação cardiovascular –, recomenda-se dosagem usual (mais baixa) para insuficiência cardíaca. Suas contraindicações incluem bloqueio atrioventricular de alto grau, asma brônquica ou outra doença reativa das vias aéreas, choque cardiogênico, insuficiência cardíaca congestiva descompensada que requer inotrópicos, disfunção hepática grave e história de reações de hipersensibilidade graves. A interrupção abrupta do carvedilol pode precipitar isquemia cardíaca ou arritmias ventriculares malignas, assim como tempestade tireoidiana em pacientes com tireotoxicose.

#### **3.4.1.4.2 Atividade simpaticomimética intrínseca**

Certos betabloqueadores podem atuar como agonista-antagonista parcial competitivo nos receptores beta periféricos e provocar uma resposta submáxima na ocupação máxima. Este fenômeno é conhecido como atividade simpaticomimética intrínseca, ou ISA. Esses agentes impedirão que

um beta-agonista se ligue ao seu receptor e diminuirão a pressão arterial e a resistência vascular sistêmica, ao mesmo tempo que resultam em menos bradicardia em repouso e na manutenção do débito cardíaco em repouso do que o observado com betabloqueadores sem ISA. O tratamento a longo prazo com agentes com ISA resulta em redução da pressão arterial, devido à diminuição da resistência vascular, em vez de diminuição do débito cardíaco. Esses agentes podem ser úteis em pacientes incapazes de tolerar bradicardia excessiva resultante do tratamento com betabloqueadores. Os agentes com ISA não demonstraram ser benéficos após IM e não estão incluídos nos regimes de tratamento padrão pós-IM. Eles são menos eficazes que outros betabloqueadores no tratamento da angina e da taquicardia. Exemplos de betabloqueadores com AIS: pindolol e acebutolol.

### 3.4.1.5 Bloqueadores dos canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio contam com vários efeitos terapêuticos, sendo usados principalmente como agentes anti-ischêmicos para tratamento e prevenção da angina estável. Eles atuam como vasodilatadores periféricos sem provocar taquicardia reflexa, induzem vasodilatação coronariana, são inotrópicos negativos e possuem propriedades depressoras eletrofisiológicas. O diltiazem não dihidropiridínico e o verapamil são indicados para o controle da frequência na isquemia cardíaca aguda, quando betabloqueadores são contraindicados. São considerados potentes vasodilatadores coronários no tratamento da angina de Prinzmetal (variante, vasospástica). As di-hidropiridinas atuam nos leitos arteriolares periféricos e promovem vasodilatação periférica com efeito direto e indireto na frequência cardíaca, na condução AV e na inotropia. Alguns exemplos são a nifedipina antianginosa de ação rápida, o vasodilatador de ação prolongada nicardipina, a nimodipina altamente lipossolúvel (favorecendo os vasos cerebrais), a amlodipina, a felodipina ou a isradipina.

- **Nifedipina** – é indicada principalmente no tratamento da angina de Prinzmetal. Apenas suas formulações de liberação prolongada são recomendadas para o tratamento da hipertensão, assim como para o manejo da doença de Raynaud. As formulações convencionais (liberação imediata) são contraindicadas no manejo do IAM devido à sua inotropia negativa e ativação simpática reflexa.
- **Nicardipina** – vasodilatador periférico altamente potente, que inibe o influxo de cálcio no miocárdio e no músculo liso vascular, porém sem efeitos nos nós SA e AV. Produz inotropia negativa clinicamente insignificante, podendo ser combinada com um betabloqueador para o tratamento da angina. Tem os maiores efeitos vasodilatadores de todos os BCCs, sendo a vasodilatação proeminente nas artérias coronárias. Tanto a nifedipina quanto a nicardipina podem ser úteis em pacientes com hipertensão residual, apesar do bloqueio beta-

adrenérgico adequado. A nicardipina reduz a pressão arterial sistólica e diastólica de acordo com a dose e é frequentemente usada como tocolítico. Quando administrada, se liga ao interior dos canais L do miométrio, fazendo com que permaneçam fechados e inibindo as contrações uterinas. Edema pulmonar foi relatado quando nicardipina foi usada como tocolítico. Seu uso é contraindicado em pacientes com estenose aórtica grave, pois a diminuição da pressão diastólica pode piorar o equilíbrio de oxigênio miocárdico.

- **Nimodipina** – é um análogo altamente lipossolúvel da nifedipina. Seu elevado grau de solubilidade lipídica facilita a sua penetração no sistema nervoso central, onde bloqueia o influxo de cálcio extracelular necessário para a contração das grandes artérias cerebrais. Essa ação é importante durante o tratamento e prevenção do vasoespasma cerebral após hemorragia subaracnóidea. Tem efeito inotrópico negativo mínimo no miocárdio.
- **Amlodipina** – é um antagonista do cálcio dihidropiridínico disponível apenas na forma oral, com efeitos cardiodepressores mínimos. Seus efeitos anti-iskêmicos são comparáveis aos dos betabloqueadores em pacientes com síndrome coronariana aguda. A combinação de amlodipina e betabloqueador é mais eficaz no tratamento da isquemia miocárdica do que qualquer um dos medicamentos isoladamente. Suas ações são semelhantes às da nifedipina. É usado principalmente no tratamento oral da hipertensão.
- **Felodipina** – é um vasodilatador periférico sem inotropia negativa clinicamente significativa. Suas ações são semelhantes às da nifedipina. É utilizada no tratamento oral da hipertensão.
- **Isradipina** – é um vasodilatador periférico sem inotropia negativa clinicamente significativa. Suas ações são semelhantes às da nifedipina. É utilizada no tratamento oral da hipertensão.

### Vasodilatadores diretos

- **Hidralazina** – é um vasodilatador arteriolar sistêmico direto, com efeitos venodilatadores mínimos (pré-carga e posturais). Seu mecanismo de ação não é totalmente compreendido. Parece interferir nos movimentos do cálcio dentro da célula que iniciam e mantêm o estado contrátil. Reduz a pressão arterial sistêmica e promove estimulação reflexa do sistema nervoso simpático – com aumento da atividade da renina e da AT-II –, o que leva à estimulação da aldosterona e à reabsorção de sódio. Pacientes com doença arterial coronariana devem ser monitorados quanto a isquemia miocárdica. Seu uso no tratamento da hipertensão pulmonar não é recomendado, pois a vasodilatação sistêmica associada pode resultar em hipotensão sistêmica. Tem um início de ação relativamente lento,

- com efeito máximo ocorrendo em 20 minutos. Com o uso crônico de PO, pode ocorrer uma reação semelhante ao lúpus.
- **Nitroglicerina** – é um vasodilatador coronário direto com maiores efeitos no sistema venoso do que no arterial.
  - **Nitroprussiato** – é um vasodilatador não seletivo de ação direta, indicado para correção rápida de emergências hipertensivas. Produz vasodilatação aumentando diretamente os níveis intracelulares de óxido nítrico. Seus efeitos nas artérias e veias são equilibrados. Não tem efeito no músculo liso não vascular e no miocárdio, mas taquicardia reflexa e aumento da inotropia podem ocorrer, tornando-o uma droga de escolha indesejável para o tratamento da dissecção aórtica, onde as forças de cisalhamento devem ser minimizadas. Seu início de ação imediato e curta duração permitem infusão intravenosa e titulação precisa da dosagem.

### 3.5 TERAPIA MEDICAMENTOSA PARA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca corresponde a uma série de sintomas clínicos, principalmente fadiga e dispneia, secundários à função sistólica (fração de ejeção reduzida) ou diastólica (fração de ejeção preservada) do VE prejudicada e/ou pressões intracardíacas elevadas. É caracterizada por vasoconstrição, sobrecarga de volume e ativação neuro-hormonal. O objetivo do seu manejo farmacológico é reduzir o tônus vascular e a ativação simpática e melhorar a função cardíaca. As opções de tratamento convencionais incluem inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina II, antagonistas da aldosterona, betabloqueadores e a combinação de dinitrato de isossorbida e hidralazina e diuréticos. Outras abordagens se referem ao uso de combinações de ivabradina e receptor de angiotensina-inibidor de neprilisina/ARB.

- **Nesiritida** – peptídeo natriurético humano recombinante do tipo B com propriedades vasodilatadoras. Ele se liga aos receptores de peptídeos natriuréticos do tipo A e B do endotélio vascular e do músculo liso. Aumenta os níveis de cGMP, um segundo mensageiro de produção de dilatação arterial e venosa. Semelhante aos peptídeos natriuréticos endógenos, suprime o sistema nervoso simpático, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e a endotelina. Com base nos resultados dos ensaios iniciais e na redução observada da pressão capilar pulmonar e no alívio sintomático, foi aprovado inicialmente para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca aguda descompensada. Porém, dados do estudo ASCEND-HF registraram que a nesiritida não oferecia vantagem sobre o tratamento padrão da insuficiência cardíaca descompensada aguda.
- **Ivabradina** – modulador sinoatrial utilizado no tratamento da angina crônica estável e da insuficiência cardíaca com fração de ejeção

inferior a 35% inadequadamente controlada por betabloqueadores, em pacientes com ritmo sinusal nativo. Reduz a frequência cardíaca ao inibir a corrente do marcapasso cardíaco no nó sinoatrial, que, diferentemente dos betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio, produz controle seletivo da frequência cardíaca, sem afetar a repolarização ventricular ou a contratilidade miocárdica. Pode ser benéfico para o tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. É contraindicado na síndrome do nó sinusal, assim como no uso concomitante de inibidores do CYP3A4, a exemplo de antifúngicos azólicos, macrólidos e anti-retrovirais inibidores de protease. Também é contraindicado com o uso concomitante de verapamil ou diltiazem.

### **3.5.1 Inibidores do receptor de angiotensina-nepirilina (ARNI)**

#### **3.5.1.1 Sacubitril/Valsartana**

Foi demonstrado que as combinações de ARNI trazem benefícios de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, uma condição na qual a ativação neuro-hormonal, a sobrecarga de volume e a vasoconstrição desempenham papéis importantes. Os peptídeos natriuréticos são potentes vasodilatadores com propriedades natriuréticas. Eles reduzem o tônus simpático e inibem o eixo renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). A neprilina é uma endopeptidase que degrada peptídeos vasoativos e natriuréticos, sendo o sacubitril um inibidor da neprilina, capaz de aumentar a concentração de peptídeos natriuréticos.

Sua combinação com um bloqueador do receptor de angiotensina inibidor do SRAA oferece proteção cardiovascular e renal. O estudo PARADIGM-HF demonstrou redução significativa na mortalidade cardiovascular e por todas as causas, assim como nas readmissões hospitalares relacionadas à insuficiência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca intravenosa e fração de ejeção reduzida quando tratado com sacubitril/valsartana em comparação com enalapril isolado. Deve ser evitado durante a gravidez e não deve ser administrado concomitantemente com inibidores da ECA.

## **REFERÊNCIAS**

1. Reichert S, Ignaszewski A. Molecular and physiological effects of nesiritide. *Can J Cardiol* 2008;24(B):15B–8B.
2. Padron R. El modelo atómico del filamento de miosina. 2007;28(30):369.



3. Kamisago M, Sharma SD, DePalma SR, et al. Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;343(23):1688–96.
4. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:57–64.
5. Fellahi JL, Parianti JJ, Hanouz JL, et al. Perioperative use of dobutamine in cardiac surgery and adverse cardiac outcome: propensity-adjusted analyses. *Anesthesiology*. 2008;108(6):979–87.
6. Mill MR, Anderson RH, Cohn LH. Chapter 2. Surgical anatomy of the heart. In: Cohn LH, editor. *Cardiac surgery in the adult*. 4a ed. New York: McGraw-Hill. 2012.
7. Fleischer LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(22):e77–e137.
8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(18):2129–200.
9. Butterworth JF. Chapter 2. Cardiovascular drugs. In: Hensley F, Gravlee GP, Martin ED, editors. *A practical approach to cardiac anesthesia*. 5a ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins. 2013.
10. Wijeyesundera DN, Duncan D, Nkonde-Price C, Virani SS, Washam JB, Fleischmann KE, Fleisher LA. Perioperative beta blockade in noncardiac surgery: a systematic review for the 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2014; 130:000–000.

11. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17):1573–619.
12. Roshanov PS, Rochweg B, Patel A, Salehian O, Duceppe E, Belley-Côté EP, et al. Withholding versus continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers before noncardiac surgery: an analysis of the vascular events in noncardiac surgery patients cohort evaluation prospective cohort. *Anesthesiology.* 2017;126:16–27.
13. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, editors. Chapters 10, 18, 41. In: *Clinical anesthesia.* 6a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2009.
14. Khan MG. *Cardiac Drug Therapy. Contemporary Cardiology.* 8a ed. New York: Humana Totowa. 2014.
15. Kaplan JA. *Kaplan's Cardiac Anesthesia: In Cardiac and Noncardiac Surgery.* 7a ed. Elsevier. 2016.