

Antagonistas de canais de cálcio

WILLE OIGMAN, MARIO TOROS FRITSCH

Os antagonistas de canais de cálcio representam um grupo heterogêneo de drogas, divididos em quatro principais famílias: os diidropiridínicos, as fenilalquilaminas, os benzotiazepínicos e o tetralol.

Essas drogas desempenham ações distintas sobre o sistema cardiovascular, podendo ser mais específicas e potentes na musculatura vascular arterial sistêmica, coronariana e miocárdica, ou no sistema de condução cardíaca. São drogas neutras quanto ao metabolismo glicídico, lipídico, ou eletrolítico. Promovem regressão da hipertrofia ventricular esquerda e melhoram o desempenho diastólico do ventrículo esquerdo, porém algumas podem deteriorar a função sistólica na presença de falência miocárdica.

A relação vale-pico é elevada na maioria das apresenta-

ções, excetuando-se a nifedipina na apresentação cápsulas, sendo consideradas drogas de prescrição uma vez ao dia.

Recentemente, foi demonstrado, pela primeira vez, que um dos antagonistas de canais de cálcio, a nitrendipina, reduziu a longo prazo a mortalidade por acidente vascular cerebral.

A interação com outras medicações não é incomum, devendo-se dar atenção a esse fato, que, quando presente, pode trazer conseqüências clínicas indesejáveis.

Palavras-chave: antagonistas de canais de cálcio, hipertensão arterial, interação medicamentosa.

HiperAtivo 1998;2:104-9

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Endereço para correspondência:

Rua Barão Torre, 295/402 — CEP 22411-001 — Rio de Janeiro — RJ

INTRODUÇÃO

Os antagonistas de canais de cálcio vêm sendo empregados no tratamento da hipertensão arterial desde meados da década de 1970. Constituem grupo heterogêneo de drogas, existindo, no presente, quatro famílias distintas: os derivados das diidropiridinas (como, por exemplo, nifedipina, felodipina, lacidipina e amlodipina), dos benzotiazepínicos (como, por exemplo, diltiazem), das fenilalquilaminas (como, por exemplo, verapamil) e tetralol (mebefradil).⁽¹⁾

MECANISMOS DE AÇÃO

O íon cálcio é um importante mensageiro intracelular, sendo fundamental nos mecanismos de excitação e contração da musculatura lisa do miocárdio e dos vasos. Além disso, as correntes de cálcio são necessárias para a atividade marcapasso do nó sinoatrial e do sistema de condução atrioventricular.

O íon cálcio penetra no citoplasma celular através de diferentes canais; no sistema cardiovascular, os canais mais im-

portantes são os voltagem-dependente (dependente de um estímulo elétrico) e receptor-dependente (estimulado por agonistas, como, por exemplo, isuprel).⁽²⁾

Há pelo menos seis tipos de canais voltagem-dependente encontrados em vários tecidos: L, N, P, Q, R e T. No sistema cardiovascular são encontrados dois tipos de canais: o reconhecido canal L (L de longa ação da corrente elétrica produzida pela entrada de cálcio para dentro da célula) e o mais recentemente descoberto e denominado canal T (caracterizado pela corrente elétrica transitória e de menor voltagem).⁽³⁾

A estrutura protéica do canal L está bem reconhecida. É composto de várias subunidades, incluindo alfa1, alfa2, beta e delta (a gama existe apenas no músculo esquelético). Todos os antagonistas de canais de cálcio ligam-se à subunidade alfa1. Os diferentes antagonistas de canais de cálcio exibem diferentes comportamentos farmacológicos, dependentes do sítio onde estiverem atuando.⁽⁴⁾ Assim, a nisoldipina inibe 80% dos canais L na musculatura lisa vascular sem apresentar qualquer efeito nos canais L do miocárdio.

O mebefradil liga-se mais seletivamente ao canal T, cuja

estrutura molecular foi recentemente reconhecida e clonada em cérebros de ratos.⁽⁵⁾

A Figura 1 apresenta os principais locais onde estão preferencialmente localizados os canais L e T. Deve-se chamar atenção para dois aspectos importantes. Em primeiro lugar, que o canal L, no coração normal, está presente tanto no miocárdio como no sistema de condução, enquanto o canal T está exclusivamente presente no sistema de condução, no nó sinusal e no A-V. E, em segundo lugar, que nos vasos sanguíneos arteriais há um equilíbrio no número de canais T e L; contudo, há, provavelmente, no lado venoso, maior presença do canal T em relação ao L. Essa diferença poderia explicar a maior ou menor incidência de edema com os diferentes antagonistas de canais de cálcio. Há algumas evidências experimentais de que os canais T estão expressados no miocárdio hipertrofiado e na insuficiência cardíaca.⁽⁶⁾

dia. A manipulação galênica na apresentação “oros” determina maior relação vale-pico, conferindo também sua recomendação de uma vez por dia. O mesmo fato acontece com o verapamil. Na apresentação habitual, deve ser recomendado duas a três vezes por dia; na apresentação retard, ou de liberação lenta, uma a duas vezes por dia; já a manipulação galênica mais recente permite sua administração exclusivamente à noite.^(3,7)

Alguns aspectos práticos devem ser observados a partir dos dados de farmacocinética dos antagonistas de canais de cálcio. O mibefradil, a nifedipina e a amlodipina apresentam maior biodisponibilidade, o que significa que pouco é perdido a partir da primeira passagem hepática, ou durante a absorção da droga pelo organismo.

A excreção de todos os antagonistas de canais de cálcio é renal, exceto para o mibefradil, que é hepática, não necessitando ajuste de dose na presença de insuficiência renal.

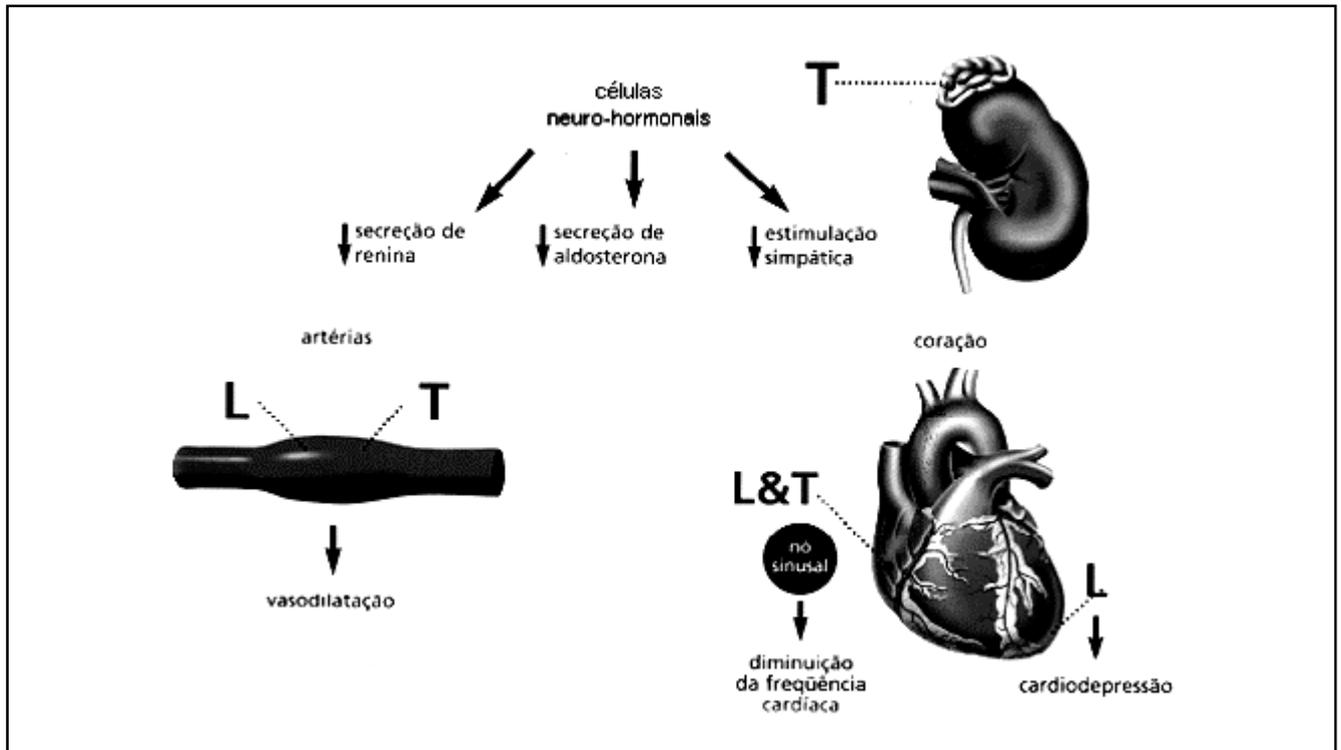


Figura 1. Principais localizações dos canais de cálcio tipos L e T. Deve-se observar que no coração há predominância do canal L no miocárdio, enquanto o canal T está presente quase que exclusivamente no sistema de condução. Quanto aos vasos sanguíneos, há a presença dos canais L e T no lado arterial e preponderância do canal T no lado venoso.

A Tabela I apresenta as principais diferenças farmacocinéticas entre os antagonistas de canais de cálcio. A meia-vida é maior com amlodipina e mebefradil, conferindo a essas duas drogas a maior relação vale-pico e, portanto, sua recomendação de uma vez por dia. A nifedipina apresenta meia-vida curta, relação vale-pico baixa e deve ser administrada pelo menos três vezes por

ASPECTOS HEMODINÂMICOS

Os antagonistas de canais de cálcio apresentam desejável efeito sobre as principais variáveis hemodinâmicas (Tabela II). Reduzem significativamente a resistência vascular periférica total, mantendo o débito cardíaco normal nos indivíduos

Tabela I. Diferenças farmacocinéticas dos antagonistas de canais de cálcio.

	Verapamil	Diltiazem	Nifedipina Oros	Amlodipina	Mibefradil
Plasma t _{1/2} (h)	4,5-12	5-7	2	35-50	17-25
Biodisponibilidade (%)	20-35	40	85	60-65	90
Metabolismo	Hepático	Hepático	Hepático	Hepático	Hepático
Excreção	Renal	Renal	Renal	Renal	Hepática (75%)
Efeito do alimento	↓ Biodisponibilidade	↓ Absorção	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Envelhecimento	t _{1/2} pode ↑	t _{1/2} pode ↑	Pode ↑	↑ Níveis plasmáticos	Nenhum efeito

t_{1/2} = meia-vida; ↑ = aumenta; ↓ = reduz.

Tabela II. Efeitos cardiovasculares dos diferentes antagonistas de canais de cálcio.

	Vasodilatação coronariana		Vasodilatação sistêmica		Contratili- dade miocárdica	Fre- quência cardíaca	Cate- colamina plasmática
Verapamil	↑	↑	↑		↓ ↓	↓ ↓	→
Diltiazem	↑	↑	↑		↓	↓	→
Nifedipina	↑	↑	↑	↑	→ ou ↓	→ ou ↑	↑
Nifedipina GITS	↑	↑	↑	↑	→ ou ↓	→	↑(?)
Amlodipina	↑	↑	↑	↑	→	→	→
Felodipina	↑		↑	↑	→	→ ou ↑	↑
Nitrendipina	↑		↑	↑	→	→ ou ↑	↑(?)
Nisoldipina	↑	↑	↑	↑	→	→	→
Mibefradil	↑	↑	↑	↑	→	↓	→

↓ = diminui; ↑ = aumenta; → = sem alteração.

sem comprometimento na função sistólica.

Alguns antagonistas de canais de cálcio, principalmente os diidropiridínicos de ação rápida, como a nifedipina sublingual, determinam quedas acentuadas e rápidas (20 a 30 minutos após sua administração) da pressão arterial. Nesse momento, observa-se ativação de mecanismos reflexos indesejáveis, principalmente aumento da atividade reflexa simpática, elevando a frequência cardíaca. Há algumas evidências clínicas de que em algumas situações agudas, como, por exemplo, imediatamente após infarto agudo do miocárdio, tais reflexos poderiam levar à maior mortalidade cardíaca. Há também um trabalho recente de que pacientes diabéticos do tipo II seriam mais vulneráveis aos

antagonistas de canais de cálcio, principalmente durante o uso de diidropiridínicos, apresentando maior incidência de infarto agudo do miocárdio.^(8, 9)

Na circulação renal, ainda são controversos os benefícios hemodinâmicos dos antagonistas de canais de cálcio. Há vasodilatação mais acentuada na arteríola aferente em relação à eferente, o que determina maior fluxo ao glômerulo e, conseqüentemente, aumento na pressão intraglomerular. Essa situação hemodinâmica é indesejável, podendo resultar em agressão às células glomerulares e mesangiais. Contudo, tal situação não acontece na prática. Apesar da maior dilatação arteriolar aferente, a acentuada queda pressórica sistêmica reduz o impacto hemodinâmico sobre o glomérulo.

EFEITOS SOBRE ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS CARDÍACAS E VASCULARES

Os estudos de meta-análise têm demonstrado que os antagonistas de canais de cálcio determinam regressão na hipertrofia ventricular esquerda, além de promover melhora na função diastólica do ventrículo esquerdo. Em pacientes com falência ventricular esquerda, deve-se evitar o verapamil e o diltiazem. O efeito dos demais antagonistas de canais de cálcio ainda está para ser definitivamente definido, mas aparentemente parece ser neutro.

Quanto às lesões estruturais vasculares, os dados clínicos são ainda muito escassos. Em pacientes com aterosclerose de carótida, a isradipina não demonstrou resultados significativos sobre a regressão da placa aterosclerótica após longo período de uso. Mais recentemente, em estudos em animais de experimentação, o mibefradil determinou a regressão da hipertrofia vascular em vasos arteriais.

EFEITOS NA ATEROGÊNESE

Há fortes evidências experimentais demonstrando efeito protetor sobre a parede vascular arterial dos antagonistas de canais de cálcio ao desenvolvimento de aterosclerose em modelos animais alimentados com dietas ricas em gordura. Contudo, em humanos, não há provas definitivas de que esses fatos sejam reprodutíveis, nem de que os antagonistas de canais de cálcio levem à redução da espessura da placa de aterosclerose já existente.

EFEITOS NA FUNÇÃO ENDOTELIAL

O comprometimento na atividade e/ou produção do óxido nítrico implica a perda endógena de um potente vasodilatador. Outra consequência desse fato é a ausência de um sistema oposto a fatores vasoconstritores, como angiotensina II, tromboxane e endotelina-I. Uma vez que esses fatores utilizam o influxo extracelular de cálcio como sinalizador nas suas vias de transdução, há uma possibilidade hipotética de que os antagonistas de canais de cálcio pudessem reduzir alguns dos efeitos hemodinâmicos da redução da atividade do óxido nítrico.

Em trabalho de modelo experimental de hipertensão arterial induzida pela L-NMMA, observou-se significativa redução da vasoconstrição com a administração concomitante de nifedipina. Da mesma forma, a nifedipina tem mostrado melhorar a insuficiência renal pós-transplante, situação em que a isquemia associada ao uso de ciclosporina pode produzir marcante disfunção endotelial.

ESTUDOS DE "ENDPOINTS" (DESFECHOS DUROS)

Uma das críticas ao emprego dos antagonistas de canais de cálcio como droga de primeira escolha no tratamento da

hipertensão arterial devia-se à ausência de estudos de longa duração que avaliassem os desfechos duros tanto de morbidade como de mortalidade cardiovascular.⁽¹⁰⁾ O estudo SYST-EUR, concluído em 1997, foi o primeiro que avaliou o antagonista de canais de cálcio nitrendipina em idosos com hipertensão sistólica isolada. O resultado comparado com placebo demonstrou que a nitrendipina, a longo prazo, reduziu significativamente a incidência de acidente vascular cerebral, comparativamente ao grupo que usou placebo.⁽¹¹⁾

Um outro estudo de desfecho duro foi também concluído recentemente, empregando-se o mesmo antagonista de canais de cálcio nitrendipina em idosos chineses, evidenciando resultados semelhantes.

ANTAGONISTAS DE CANAIS DE CÁLCIO NA PRÁTICA DIÁRIA

A Tabela III apresenta os principais antagonistas na prática diária, enfatizando as doses mínimas e máximas recomendadas.

Interação medicamentosa

Nos últimos anos, grande interesse tem surgido sobre a interação medicamentosa entre as drogas anti-hipertensivas entre si e com outras drogas empregadas em doenças frequentemente presentes nos pacientes hipertensos, principalmente dislipidemias e doenças reumáticas e pépticas ulcerosas, entre outras. Dentre as drogas para cuja interação deve-se observar maior vigilância, citam-se: agentes hipolipemiantes, anticoagulantes, antagonistas H₂, anti-histamínicos, antiácidos e digitálicos. A Tabela IV apresenta as principais interações medicamentosas.⁽¹²⁾

O antagonista de cálcio mibefradil, o primeiro antagonista específico de canal T, foi retirado do mercado após a constatação de aumento significativo de interações medicamentosas. Estas ocorreram devido a sua ação e de seu metabólito sobre a citocromo p450. Como consequência dessa ação, constatou-se que uma série de drogas poderia apresentar seu metabolismo hepático comprometido.

Em muitos casos, constatou-se elevação na biodisponibilidade da outra droga; no caso mais observado com as estatinas, a interferência em sua via metabólica acabava determinando aumento importante de seus efeitos colaterais, principalmente rabdomiólise. Observou-se também interação com betabloqueadores e amiodarona.

Outra interação do mibefradil estava relacionada com o impedimento da transformação de algumas pró-drogas em seu metabólito ativo, fato esse observado com o tamoxifem.

Deve, portanto, ficar claro que a interação medicamentosa do mibefradil não se deu pelo seu efeito de antagonismo no canal T, e, sim, em decorrência de sua via metabólica.

Tabela III. Antagonistas de canais de cálcio mais empregados na prática médica diária, com suas respectivas doses.

	Comprimido ou cápsulas	Dose mínima (mg/dia)	Dose máxima (mg/dia)
Diidropiridínico			
Nifedipina Retard	10 e 20 mg	20 mg	60 mg
Nifedipina Oros	30 e 60 mg	30 mg	90 mg
Amlodipina	2,5, 5 e 10 mg	2,5 mg	10 mg
Nitrendipina	10 e 20 mg	10 mg	40 mg
Iacidipina	4 mg	4 mg	8 mg
Felodipina	5 mg	5 mg	20 mg
Isradipina	2,5 e 5 mg	2,5 mg	20 mg
Nisoldipina	10, 20 e 30 mg	10 mg	40 mg
Fenilalquilamina			
Verapamil	80 mg	160 mg	480 mg
Verapamil Retard	240 mg	240 mg	480 mg
Verapamil AP	120 mg	120 mg	240 mg
Verapamil Coer	180 e 240 mg	180 mg	540 mg
Benzotiazepínico			
Diltiazem	30 e 60 mg	120 mg	240 mg
Diltiazem SR	90 e 120 mg	90 mg	240 mg
Tetralol			
Mibefradil	50 e 100 mg	50 mg	100 mg

Tabela IV. Interações medicamentosas dos antagonistas de canais de cálcio com algumas drogas de uso habitual.

Droga	Diidropiridínico	Fenilalquilamina	Benzotiazepínico	Mibefradil
Anticoagulante Astemizol	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente Aumento da toxicidade do astemizol
Amiodarona Artovastatina		Bradicardia	Bradicardia	Bradicardia Até 20 mg, ausência de interação
Betabloqueador	Hipotensão e bradicardia	Hipotensão e efeito inotrópico negativo	Hipotensão e efeito inotrópico negativo	Hipotensão e efeito inotrópico negativo
Cerovastatina Ciclosporina	Ausente			Aumenta os níveis séricos de ciclosporina Ausente
Cimetidina	Aumenta os níveis séricos de felodipina, nitrendipina e nisoldipina	Aumenta o nível sérico de verapamil	Aumenta o nível sérico de diltiazem	
Cisapride				Bradicardia e arritmias complexas
Fluvastatina Lovastatina	Ausente			Aumenta a toxicidade da lovastatina
Pravastatina Quinidina Sinvastatina				Aumenta a toxicidade da sinvastatina
Terfenadina				Aumenta a toxicidade da terfenadina

Calcium channel blockers

WILLE OIGMAN, MARIO TOROS FRITSCH

Calcium channel blockers represent an heterogenous group of drugs and there are four families in clinical practice: the dihidropiridínicos, the phenilalkilamines, the benzotiazepínicos and recently the tetralol derivate.

They have distinct pharmacokinetic and hemodynamic profiles that confer different clinical responses. They are potent systemic and coronary vasodilators, promote left ventricular regression, improve the diastolic dysfunction, and may be used carefully in patients with systolic dysfunction.

The trough to peak ratio is high for most drugs, except for the nifedipine capsules, and most of them are considered once daily drug.

Recently major concern have been raised relating interaction among calcium channel blocker and other cardiovascular drugs. Despite the fact this interaction is not common, physicians must be aware about the clinical consequences.

Key words: calcium channel blockers, blood hypertension, drug interaction.

HiperAtivo 1998;2:104-9

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pitt B. Diversity of calcium antagonists. *Clin Ther* 1997;19(suppl A):3-17.
2. Triggle DJ. The classification of calcium antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;27(suppl):13S-18S.
3. Dollery C. Clinical pharmacology of calcium antagonists. *Am J Hypertens* 1991;4(suppl):88S-95S.
4. Bean BP. Pharmacology of calcium channels in cardiac muscle, vascular muscle, and neurons. *Am J Hypertens* 1991;4(suppl):406S-411S.
5. Katz A. Calcium channel diversity in the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:522-9.
6. Hermsmeyer K, Miyagawa K. Novel concepts in Ca²⁺ channel selectivity. *J Hypertens* 1997;15(suppl 3):S5-S10.
7. Meredith PA, Reid JL. Differences between calcium antagonists: duration of action and trough to peak ratio. *J Hypertens* 1993;11(suppl):21S-26S.
8. Messerli FH. What, if anything, is controversial about calcium antagonists? *Am J Hypertens* 1996;9:177S-181S.
9. Michalewicz L, Messerli FH. Cardiac effects of calcium antagonists in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1997;79(10A):39-46.
10. Julius S. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study in the United States. *Am J Hypertens* 1996;9:41S-44S.
11. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-64.
12. Conti RC. Re-examining the clinical safety and roles of calcium antagonists in cardiovascular medicine. *Am J Cardiol* 1996;78(suppl 9A):13-8.