

Bloqueadores de cálcio



Rui Moreira

Nasceu em 1960 em Lisboa. Em 1985 licenciou-se em Ciências Farmacêuticas – ramo de Farmácia Industrial – pela Faculdade de Farmácia de Lisboa. No mesmo ano iniciou a sua carreira académica na Faculdade de Farmácia de Lisboa, tendo realizado as provas de aptidão pedagógica e capacidade científica em 1988. Presentemente desenvolve um projecto de investigação na área de Química Orgânica Física aplicada a substratos dotados de actividade antitumoral para a realização da sua tese de doutoramento.

Rui Moreira ^a
Luís Constantino ^a
Fátima Norberto ^a

Os iões Ca^{2+} desempenham um papel vital em muitos processos biológicos; eles fazem a ligação entre a estimulação eléctrica e a contracção e secreção celulares, activam uma série de células excitáveis, participam no controlo, armazenamento e utilização de energia pela célula e são ainda importantes a nível da hemostase e do metabolismo do osso. O desenvolvimento de fármacos que interferem com a entrada de Ca^{2+} na célula, denominados bloqueadores dos canais lentos de cálcio, bloqueadores de cálcio ou antagonistas de cálcio trouxe à investigação fundamental uma poderosa ferramenta para a elucidação do papel deste ião em estados normais e patológicos e trouxe à clínica uma nova classe de agentes terapêuticos usados já correntemente no tratamento da hipertensão, angina de peito e alguns tipos de arritmias e com um potencial de aplicação numa vasta gama de situações clínicas.

Acção celular do cálcio

A manutenção do caudal sanguíneo depende da contracção regular do coração, a qual ocorre após excitação das células do músculo cardíaco. Esta excitação resulta da alteração do potencial de repouso e possui várias fases que no conjunto se denominam potencial de acção.

Na maioria das células cardíacas (células contrácteis auriculares e ventriculares e algumas fibras condutoras como o feixe de His-Purkinje) o potencial de acção é constituído por cinco fases: fase 0 ou despolarização rápida; fase 1 ou repolarização inicial; fase 2 ou planalto; fase 3 ou repolarização rápida; fase 4 ou diástole (Figura 1.A.). Cada uma das fases depende da activação e inactivação de fluxos iónicos transmembranares que se processam através de estruturas denominadas canais.

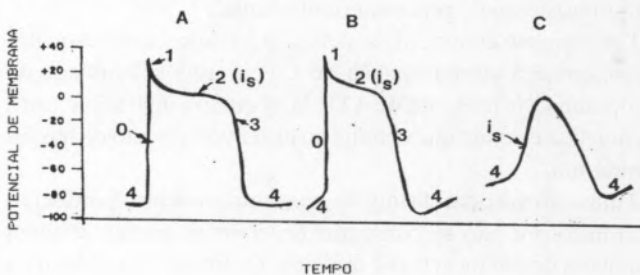


FIGURA 1
Potenciais de acção cardíacos

^a Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Avenida das Forças Armadas, 1600 Lisboa.

O potencial de acção tem início com a chegada de um impulso nervoso proveniente do nodo SA (tecido *pacemaker*) que provoca uma redução do potencial de repouso da célula do músculo cardíaco de -80 mV para -65 mV. Esta ligeira despolarização activa os canais de Sódio, os quais permitem o influxo de iões Na^+ , também denominado corrente de resposta rápida devido à sua cinética de activação (i_{Na}^+). A entrada do Na^+ no interior da célula provoca a despolarização rápida da membrana e o início da fase 0. Quando o potencial se torna suficientemente positivo (cerca +10 mV) a corrente rápida de Na^+ é inactivada ocorrendo então a repolarização inicial ou fase 1.

A despolarização inicial activa um segundo canal cuja permeabilidade é preferencial para o Cálcio. A corrente resultante possui uma cinética de activação muito mais lenta sendo por isso denominada corrente de resposta lenta (i_s). Este influxo de iões Ca^{2+} é o responsável pela fase 2 do potencial de acção. Sendo os canais de Cálcio inactivados lentamente, a maior parte do potencial de acção é mantida a 0 mV pelo influxo de Ca^{2+} . Esta fase é fundamental para as células contrácteis permitindo o acoplamento da excitação à contracção.

O restabelecimento do potencial de repouso deve-se ao efluxo de K^+ (i_{K}^+) que se inicia quando a corrente lenta é inactivada, e corresponde à fase 3. A fase 4 é a fase de repouso eléctrico.

Os tecidos condutores cardíacos (nodo SA e nodo AV, ou ainda os focos ectópicos em situações anormais) diferem dos restantes por possuírem uma actividade *pacemaker* natural ou latente. Esta capacidade de gerar estímulos eléctricos regulares resulta de, durante a fase 4, ocorrer um decréscimo da condutância de Potássio. A diminuição do efluxo de K^+ conduz à redução do potencial de membrana até ao valor crítico a partir do qual se inicia a fase despolarização (Figura 1.B.).

O nodo SA possui ainda a característica de apresentar um potencial de acção de iniciação lenta (Figura 1.C.). Isto deve-se ao facto das células daquele tecido serem activadas essencialmente pela corrente lenta de Cálcio, isto é, o movimento iónico predominante na fase 0 corresponde ao influxo de Ca^{2+} .

Em todas as células musculares o Ca^{2+} é o mensageiro intracelular que permite acoplar a excitação à contracção despoletando o mecanismo contráctil. Como as células cardíacas possuem uma concentração de Ca^{2+} intracelular baixa, é o influxo deste ião, durante a fase 2 do potencial de acção que irá induzir aquele processo fundamental.

O mecanismo contráctil, semelhante ao do músculo esquelético, começa com a ligação do Ca^{2+} a uma subunidade da troponina. Na presença de ATP dá-se então a interacção entre a miosina e actina que conduz ao desenvolvimento da tensão muscular.

O músculo vascular distingue-se anatomicamente do músculo cardíaco por não se conseguir observar as estrias, embora também contenha actina e miosina. Distingue-se também na actividade eléctrica e mecânica.

O potencial de acção no músculo vascular resulta principalmente do influxo de Ca^{2+} através dos canais de Cálcio. Este facto determina que o acoplamento contracção-excitação seja neste músculo um fenómeno lento, chegando a verifi-

car-se um lapso de 500 ms entre o pico da despolarização e o máximo da contracção, quando para o músculo cardíaco este desfasamento reduz-se a 150 ms.

O aumento do Ca^{2+} intracelular resultante da estimulação nervosa desencadeia uma série de reacções em cascata que terminam na contracção muscular (Figura 2). A primeira envolve a Calmodulina, um péptido com 16700 D e com afinidade para o Ca^{2+} . Quando a concentração do Cálcio intracelular atinge o valor de 10^{-6} M, a Calmodulina liga-se àquele ião e o complexo resultante activa a miosina quinase, a qual por sua vez activa a miosina por fosforilação. O passo final consiste na interacção da miosina activada com a actina que conduz à contracção muscular e portanto à constrição arteriolar.

O músculo vascular possui ainda um outro mecanismo diferente para o influxo de Ca^{2+} e que se inicia com a ligação da Noradrenalina à superfície extracelular da membrana plasmática. Neste caso o influxo de Ca^{2+} ocorre através de canais controlados por receptores α -adrenérgicos.

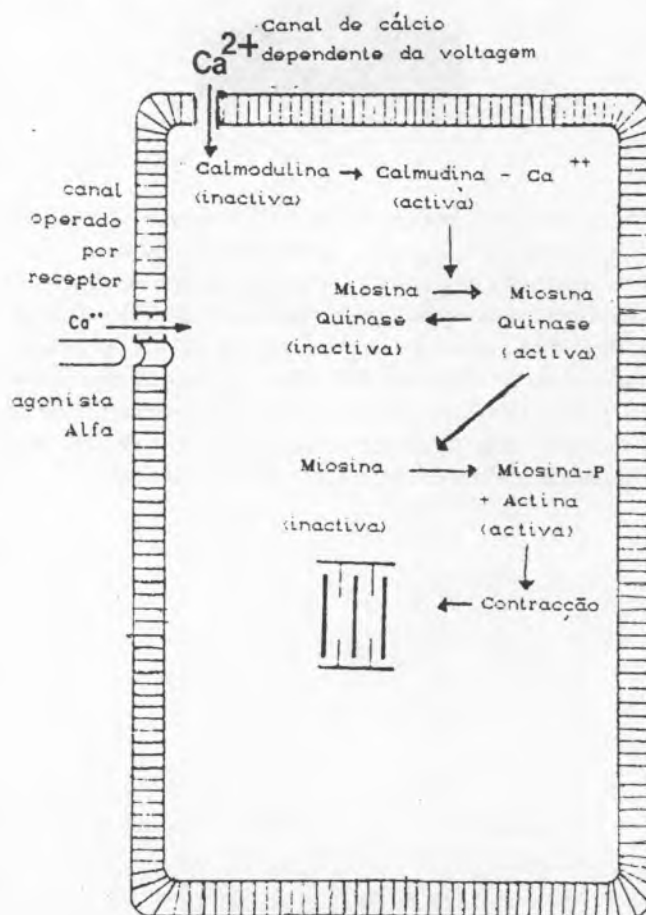


FIGURA 2

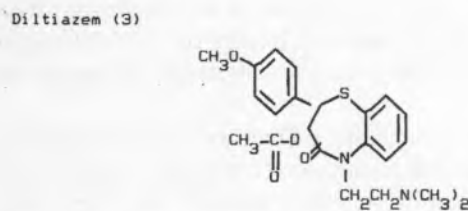
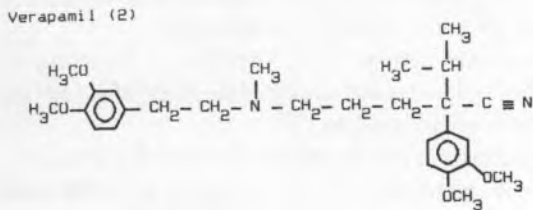
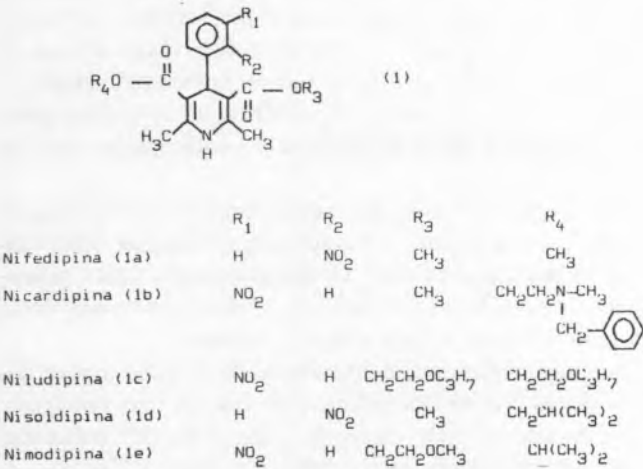
Papel do Cálcio no músculo vascular liso. A entrada do Ca^{2+} ocorre via os canais dependentes da voltagem e dos canais operados por receptores α -adrenérgicos.

Classificação química dos bloqueadores de cálcio

Os bloqueadores de cálcio constituem um grupo de fármacos quimicamente heterogéneo. Do ponto de vista químico, os três fármacos mais usados, a Nifedipina, (1a), Verapamil, (2), e Diltiazem, (3), pertencem a três grupos diferentes.

A Nifedipina pertence à classe das 1,4-dihidropiridinas, tendo sido sintetisada em 1966 e introduzida na terapêutica em 1971. Esta classe contém a maioria dos bloqueadores de cálcio, dos quais se salientam pelo seu interesse clínico a nicardipina, (1b), niludipina, (1c), nisoldipina, (1d) e a nimodipina, (1e).

O verapamil, introduzido em 1962 é estruturalmente semelhante à papaverina. O diltiazem é uma benzotiazepina, introduzida na clínica em finais da década de setenta.



Mecanismo de acção

Efeitos electrofisiológicos

A actividade electrofisiológica dos bloqueadores de Cálcio resulta basicamente da inibição do influxo de Ca²⁺ para as células cardíacas durante o potencial de acção. É a inibição selectiva da corrente lenta de cálcio, essencial à fase 2 do potencial de acção, que caracteriza os antagonistas de cálcio. Como já foi afirmado, no coração os nodos SA e AV dependem em elevado grau dos canais lentos, sendo portanto o local principal de acção dos bloqueadores de cálcio. Estes fármacos são caracterizados por possuírem uma actividade depressora sobre dois parâmetros importantes: o ritmo de descarga do nodo SA que em condições normais marca o ritmo cardíaco (efeito cronotrópico negativo); e a condução do estímulo eléctrico proveniente do nodo SA para a região ventricular através do nodo AV (efeito dromotrópico negativo).

Apesar da intensidade dos efeitos cronotrópicos e dromotrópicos negativos depender em parte da dose e da via de administração, verifica-se que a Nifedipina é muito menos potente que o Verapamil ou o Diltiazem. Em doses terapêuticas a Nifedipina não tem efeito apreciável no nodo SA ou AV e pode na realidade aumentar a velocidade de contracção cardíaca e a condução atrioventricular por activação simpática em resposta às suas propriedades vasodilatadoras. Os bloqueadores de Cálcio possuem ainda uma actividade depressora sobre a excitabilidade da musculatura ventricular contribuindo desta maneira para a supressão de focos ectópicos.

Efeitos hemodinâmicos

Como já foi afirmado, o Ca²⁺ extracelular é fundamental para o processo de acoplamento entre a excitação e a contracção no músculo cardíaco e no músculo liso vascular. Os antagonistas do cálcio bloqueiam o fluxo transmembranar de Ca²⁺ naqueles músculos, resultando numa depressão da contracção do miocárdio (efeito inotrópico negativo) e da vasoconstrição efectuada pelo músculo liso. O músculo vascular liso das artérias é muito mais sensível que o das veias à acção bloqueadora do influxo de Ca²⁺. A artéria coronária é particularmente sensível, fazendo com que acção dilatadora arterial dos bloqueadores de Cálcio se traduza por um aumento do fluxo coronário. Esta acção é especialmente benéfica quando o miocárdio se encontra em isquémia, permitindo a redução do seu déficit em oxigénio. Outro efeito útil para o miocárdio isquémico é a depressão directa da contracção ventricular, especialmente notório para o Verapamil, e que reduz o trabalho cardíaco. A nível periférico a Nifedipina é o bloqueador de Cálcio com maior potência vasodilatadora e portanto maior eficiência na redução da pressão sanguínea. O efeito vasodilatador periférico deste fármaco é tão notório que induz por via do reflexo simpático um aumento do ritmo cardíaco e da contractibilidade miocárdica. O resultado final será um incremento das necessidades do miocárdio em oxigénio e que poderá ser prejudicial em situações de isquémia. Este fenómeno não se verifica com o Verapamil ou com o Diltiazem, pois não só possuem uma reduzida potência vasodilatadora periférica como também são agentes cronotrópicos negativos eficientes. Estes efeitos hemodinâmicos variam entre os vários bloqueadores de cálcio dependendo do fármaco e da dosagem.

TABELA I
Efeitos cardiovasculares dos bloqueadores de Cálcio

	Nofedipina	Verapamil	Diltiazem
Vasodilatação coronária	↑	↑	↑
Vasodilatação periférica	↑ ↑	↑	↑
Contractibilidade miocárdica	↓/ 0	↓	↓/ 0
Necessidade do miocárdio em O ₂	↓	↓	↓

Farmacocinética

Absorção e biodisponibilidade

Após administração oral a Nifedipina, o Verapamil e o Diltiazem são bem absorvidos, principalmente a nível do intestino delgado. Porém o Verapamil e o Diltiazem sofrem um efeito de primeira passagem bastante acentuado o que reduz a sua biodisponibilidade sistémica a 20 e a 30%, respectivamente. O grau de biotransformação hepática é bastante menor para a Nifedipina, a qual possui uma biodisponibilidade sistémica de 65%.

Aqueles bloqueadores de Cálcio ligam-se em grande extensão às proteínas plasmáticas, fenómeno este que não é afectado por insuficiência renal.

Distribuição

A Nifedipina, o Verapamil e o Diltiazem distribuem-se rápida e extensivamente pelos tecidos. O tempo de semi-vida (Tabela 2) varia com a via de administração, aumentando em regimes de dosagem oral múltipla. Este fenómeno é especialmente importante para o Verapamil e Diltiazem, os quais por serem extensivamente metabolizados provocam uma redução da *Clearance* hepática após administrações múltiplas por saturação dos sistemas enzimáticos. O mesmo acontece em situações de insuficiência hepática.

Metabolismo e excreção

A Nifedipina é metabolizada a ácido ou lactona inactivos. O principal modo de excreção daquele fármaco é a renal. O Verapamil e o Diltiazem são *N*-desmetilados por oxidação pelo citocromo P-450, sendo a desacetilação outra via de inactivação importante para o Diltiazem. Este último é principalmente excretado nas fezes enquanto que 70% do Verapamil é excretado na urina.

TABELA 2
Propriedades farmacocinéticas dos antagonistas do Ca^{2+}

	Nifedipina	Verapamil	Diltiazem
Absorção	>90%	>90%	>90%
Biodisponibilidade	50-70%	10-20%	25-45%
Ligação à proteínas	92-98%	85-90%	75-80%
Metabolismo	Hepático	Hepático 70% de efeito 1. ^a passagem	Hepático 50% de efeito 1. ^a passagem
Tempo de semi-vida	1,5-5 h	37-h	2-6 h
Excreção	80% renal 20% fecal	70% renal 15% fecal	40% renal 60% fecal

Aplicações terapêuticas

É de prever que os fármacos citados, na medida em que inibem o influxo de iões cálcio, tenham profundos efeitos na circulação o que inclui redução da pressão arterial e aumento do fluxo coronário.

A frequência cardíaca, a tensão nas paredes dos vasos e o fluxo sanguíneo coronário determinam em larga medida os dois síndromes básicos para os quais a aplicação dos bloqueadores de cálcio se encontra mais difundida – a hipertensão e a angina de peito.

Hipertensão

A hipertensão é uma das situações crónicas que mais frequentemente atinge a população adulta, sendo caracterizada por uma desregulação no controle da pressão arterial. A hipertensão pode resultar de um ou ambos os factores – débito cardíaco e resistência periférica; ao aumentar a pressão sanguínea aumenta também a tensão nas paredes do coração e artérias.

Actualmente pensa-se que a causa primária da hipertensão poderá ser na maioria dos casos, um aumento da concentração intracelular do Cálcio. Os antagonistas do Cálcio provocam a relaxação do músculo liso, tendo como consequência a redução da resistência vascular sistémica.

Os antagonistas do Cálcio constituem uma alternativa aos diuréticos e aos bloqueadores- β devido às suas vantagens: efeitos laterais (por exemplo, asma e fadiga) reduzidos; aumento da circulação coronária e periférica; ausência de alterações metabólicas e electrolíticas; ausência de retenção de fluidos e de Sódio; ausência de tolerância.

Os fármacos mais activos são a Nifedipina e o Verapamil, sendo ambos utilizados em situações de emergência devido ao seu rápido início de acção.

Algum cuidado deve no entanto nortear o uso dos antagonistas do Cálcio, nomeadamente em situações de hipertensão associada a problemas coronários. Assim a Nifedipina pode conduzir a taquicárdia por aumento da actividade simpática reflexa. Neste caso poderá ser aconselhável a administração de bloqueadores- β para evitar o ressurgimento da angina e da taquicárdia.

Em contraste, o Verapamil e o Diltiazem reduzem a actividade do nodo SA em simultâneo com vasodilatação. Desta maneira a taquicárdia reflexa é anulada pelo efeito cronotrópico negativo, e o ritmo cardíaco não será afectado durante o repouso.

Síndromes anginais

A angina de peito ocorre quando a necessidade de oxigénio do miocárdio excede o seu fornecimento, havendo a chamada situação de isquémia, que resulta fundamentalmente de duas causas: o aumento das necessidades do miocárdio em oxigénio ou a diminuição do fornecimento de sangue.

Os efeitos dos antagonistas do Cálcio sobre os pacientes com angina de peito podem-se agrupar basicamente em dois tipos: redução das necessidades do miocárdio em oxigénio através da redução do ritmo cardíaco, pressão sanguínea e contractibilidade do miocárdio tanto em repouso como durante o exercício; vasodilatação das artérias coronárias com um aumento substancial do caudal colateral e prevenção do espasmo arterial.