



Farmacologia Cardiovascular

Fernando Silva Carneiro

Departamento de Farmacologia
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo

Temas a serem abordados

Drogas que interferem



Noções básicas do sistema cardiovascular



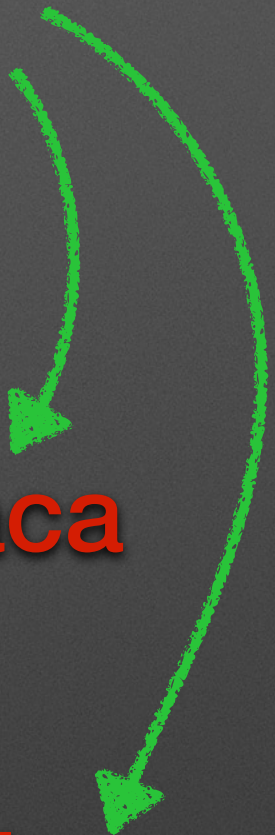
Mecanismos que controlam a **função cardíaca**

- * Inervação (Simpático e Parassimpático)



Mecanismos que controlam a **função vascular**

- * Fatores liberados pelo endotélio
- * Inervação (Simpático)
- * Fatores locais
- * Hormônios
- * Componentes intrínsecos da musculatura lisa



Temas a serem abordados

Drogas que interferem com a função cardíaca e vascular

- Bloqueadores de canais para Ca^{+2}
- Antagonistas β -adrenérgicos
- Antagonistas α -adrenérgicos
- Nitrovasodilatadores
- Inibidores do Sistema Renina-Angiotensina

Temas a serem abordados



Noções básicas do sistema cardiovascular



Mecanismos que controlam a função cardíaca

- * Inervação (Simpático e Parassimpático)

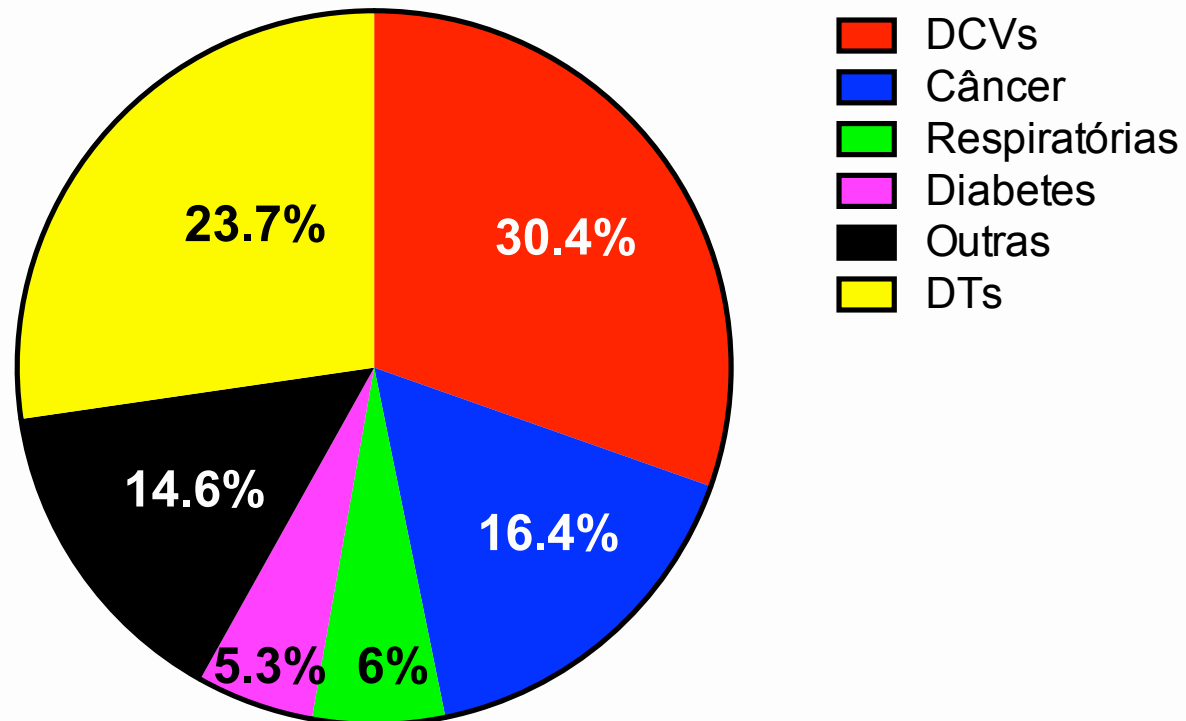


Mecanismos que controlam a função vascular

- * Fatores liberados pelo endotélio
- * Inervação (Simpático)
- * Fatores locais
- * Hormônios
- * Componentes intrínsecos da musculatura lisa

Mortalidade por doenças cardiovasculares.

Causa de morte no Brasil em 2011

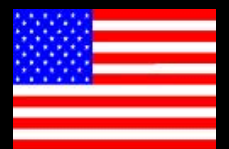


Mortalidade



- em 2005 32% de todas as mortes no Brasil ocorreram por DCV.

- 36% de todas as mortes nos Estados Unidos.



Epidemiologia e Serviços de Saúde 2006; 15(1) : 35 – 45.

Secretaria de Vigilância em Saúde/MS

American Heart Association and American Stroke Association. Heart disease and stroke statistics—2007 update

Fatores de risco - Doenças Cardiovasculares



Hipertensão arterial

Fatores de risco - Doenças Cardiovasculares



Hipertensão arterial



Diabetes

Fatores de risco - Doenças Cardiovasculares



Hipertensão arterial



Diabetes



Estresse

Fatores de risco - Doenças Cardiovasculares



Hipertensão arterial



Diabetes



Estresse



Fumo

Fatores de risco - Doenças Cardiovasculares



Hipertensão arterial



Diabetes



Estresse



Fumo



Obesidade

Fatores de risco - Doenças Cardiovasculares



Hipertensão arterial



Diabetes



Estresse



Fumo



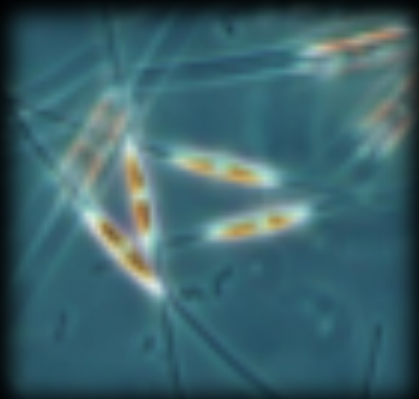
Obesidade



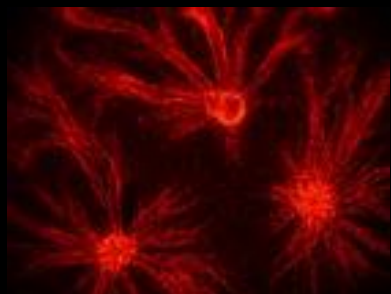
Colesterol



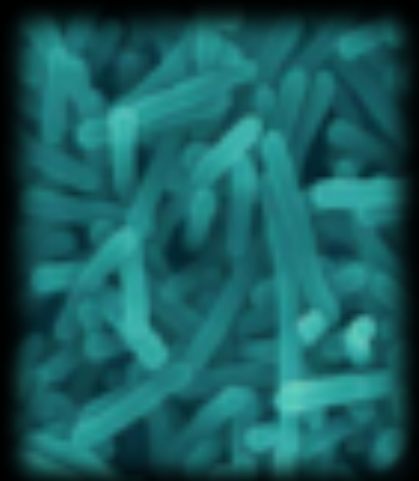
Noções Básicas do sistema cardiovascular



diátomos



amebas



bactérias

O_2
Nutrientes

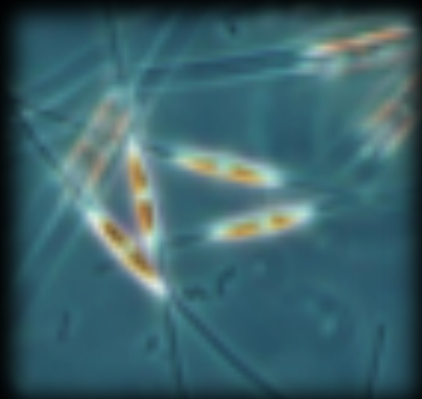
Difusão



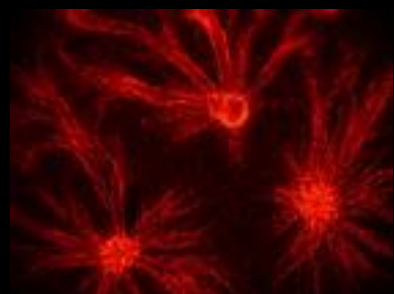
CO_2
Catabólitos



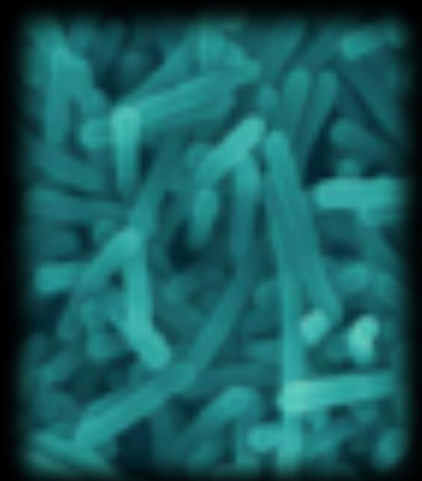
Noções Básicas do sistema cardiovascular



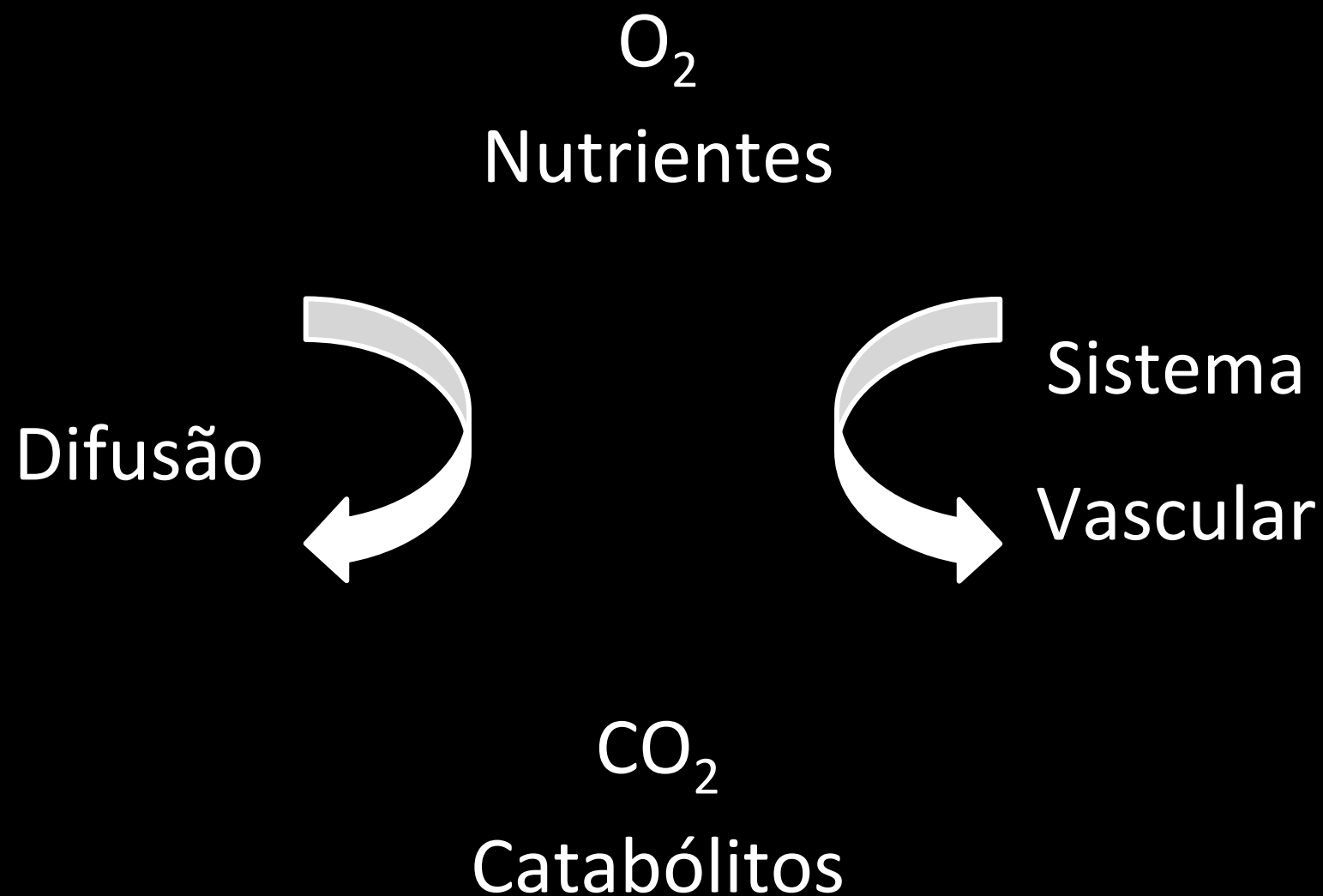
diátomos



amebas



bactérias



Organismos multicelulares
e complexos



Funções do sistema cardiovascular

Transporte



Gases

Nutrientes

Resíduos metabólicos

Comunicação



Hormônios

Temperatura



Respostas de defesa

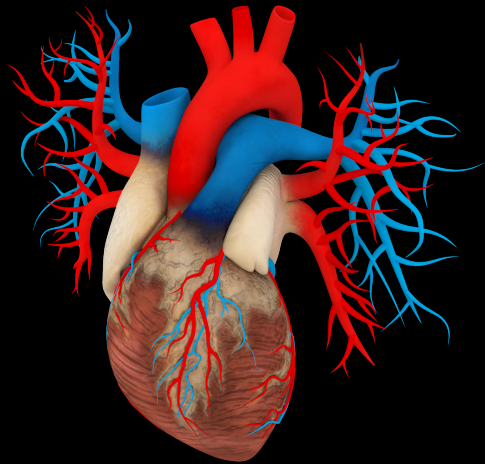
Imune

Coagulação

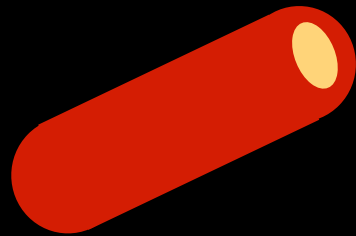




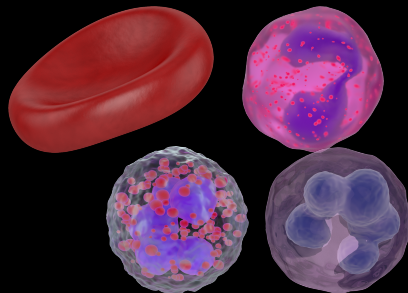
Componentes do sistema cardiovascular



Coração



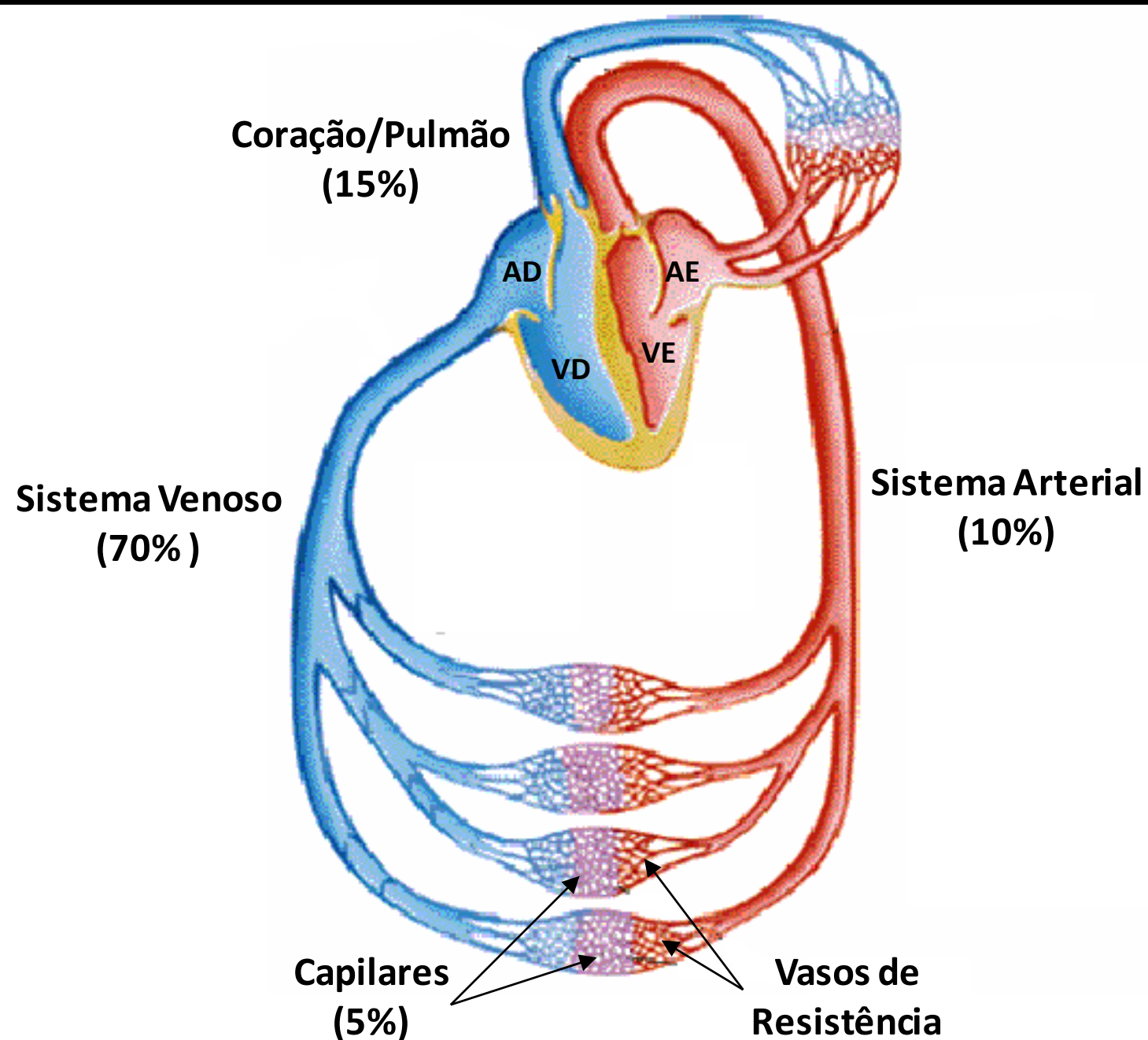
Vasos sanguíneos



Sangue



Relações do sistema cardiovascular



$$PAM = DC \times RP$$

$$FC \times VS$$

Temas a serem abordados



Noções básicas do sistema cardiovascular



Mecanismos que controlam a função cardíaca

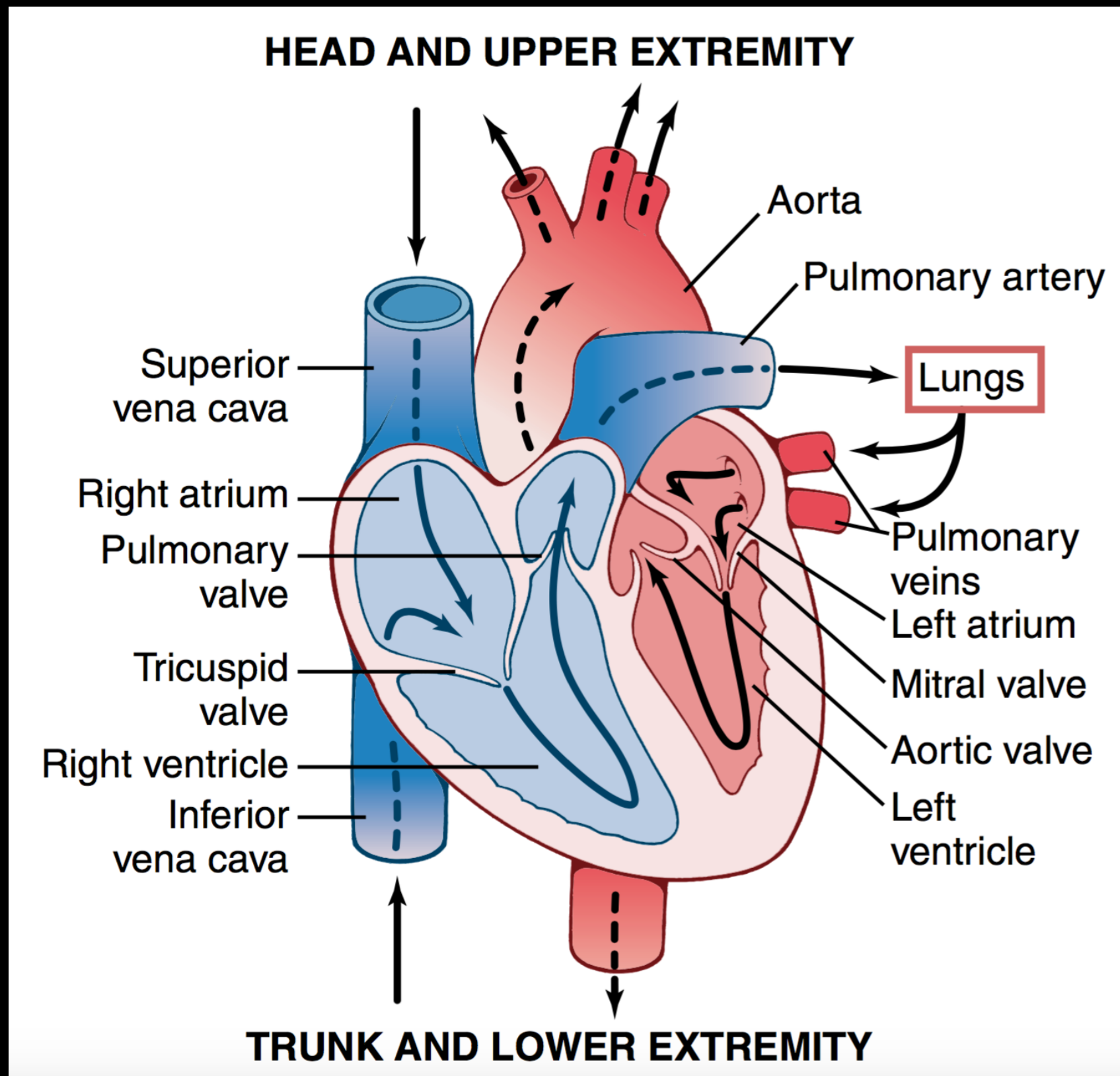
- * Inervação (Simpático e Parassimpático)



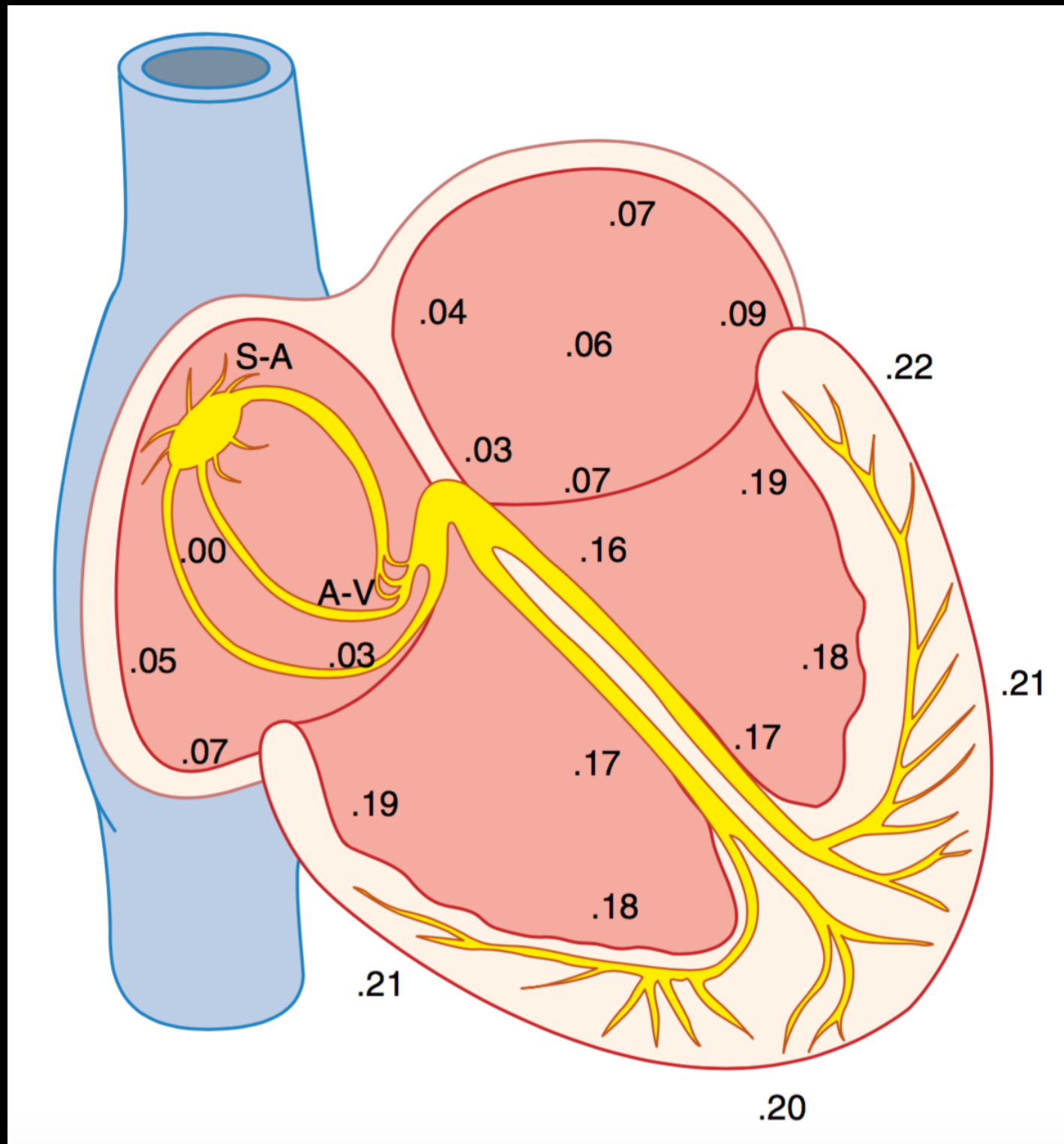
Mecanismos que controlam a função vascular

- * Fatores liberados pelo endotélio
- * Inervação (Simpático)
- * Fatores locais
- * Hormônios
- * Componentes intrínsecos da musculatura lisa

Coração



Sistema de condução cardíaca



Propriedades Funcionais das Fibras Miocárdicas

- **Automatismo**

Tecidos Nodais:

SA - ritmo sinusal (75-80 bpm)

AV - ritmo nodal (45-60 bpm)

Feixe de His (15-45 bpm)

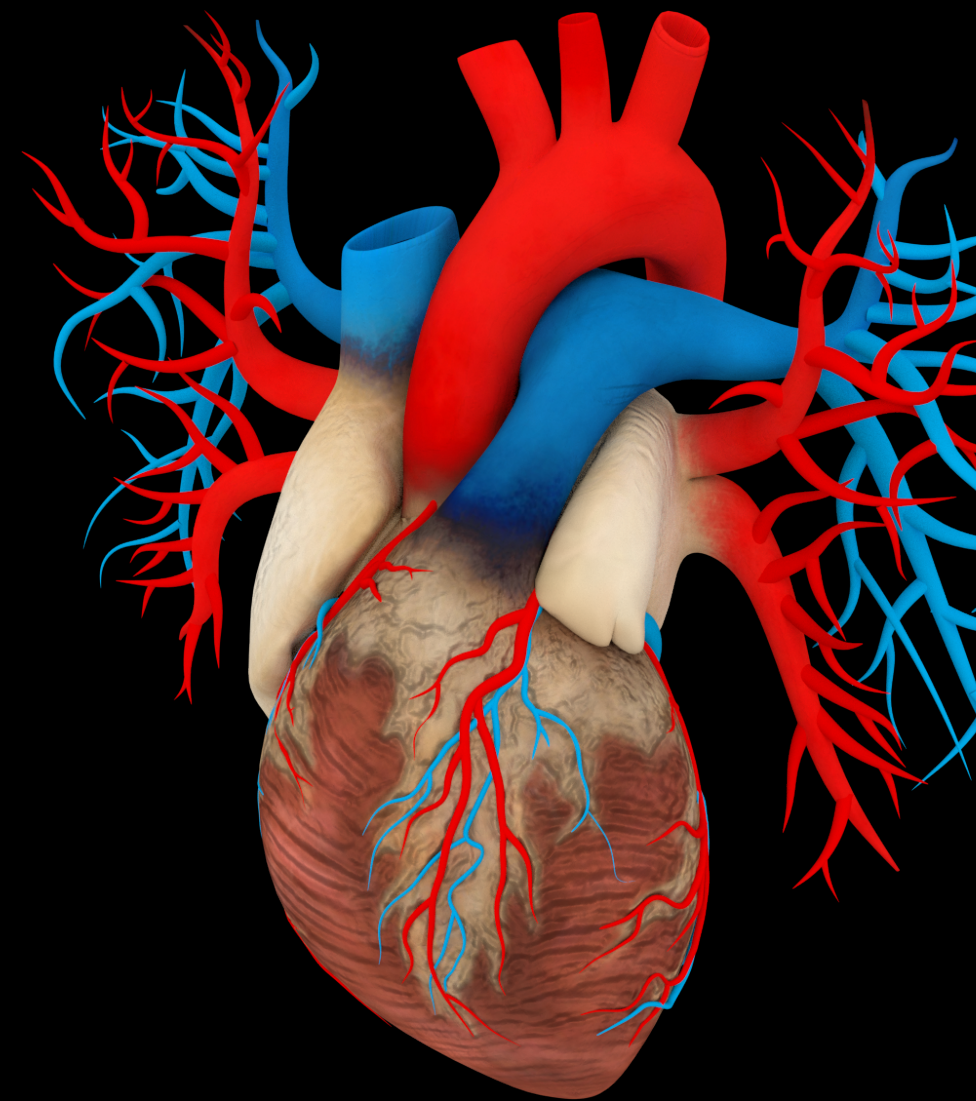
Rede de Purkinje (15 bpm)

- **Condutibilidade**

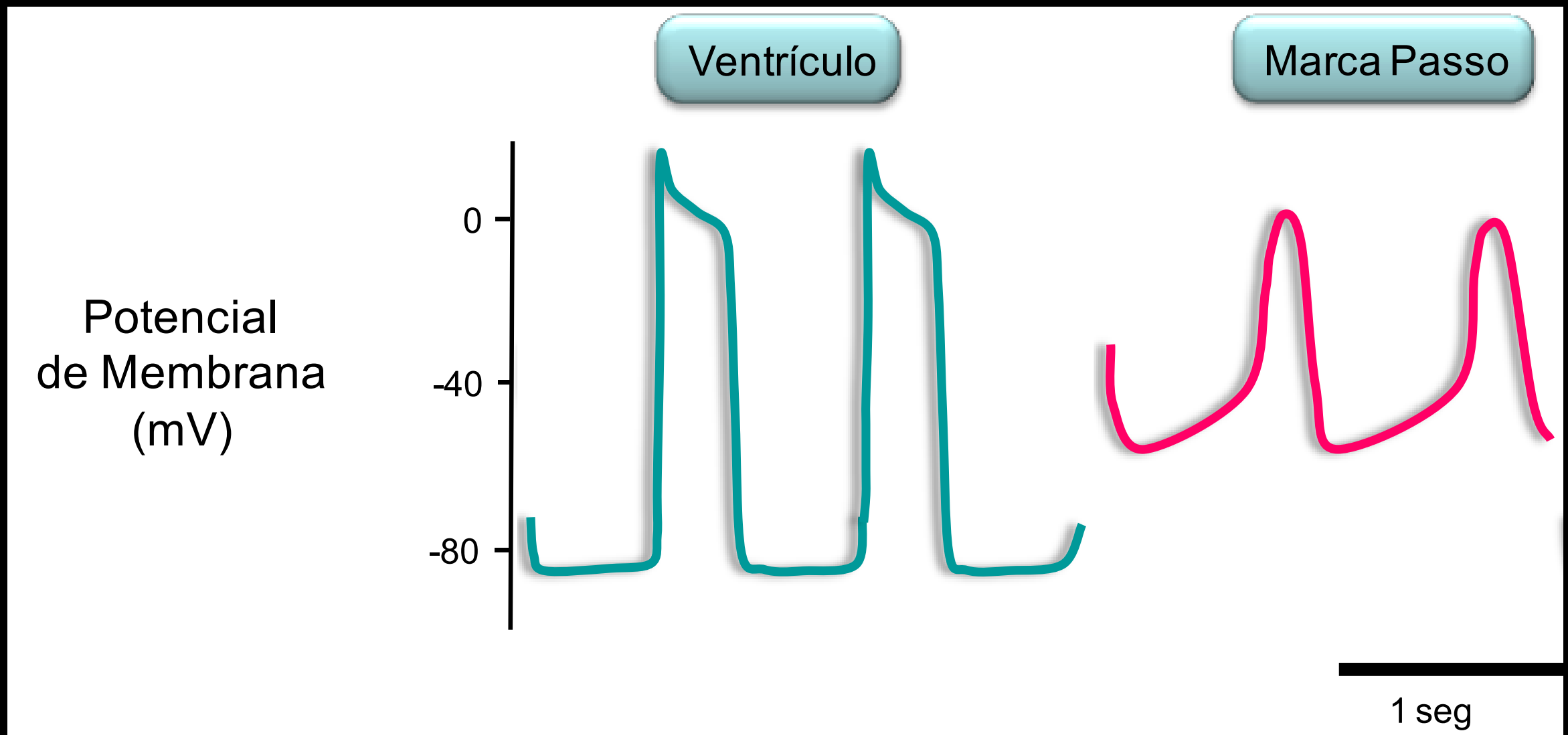
- **Excitabilidade**

Mecânica, elétrica, térmica e química

- **Contratibilidade**

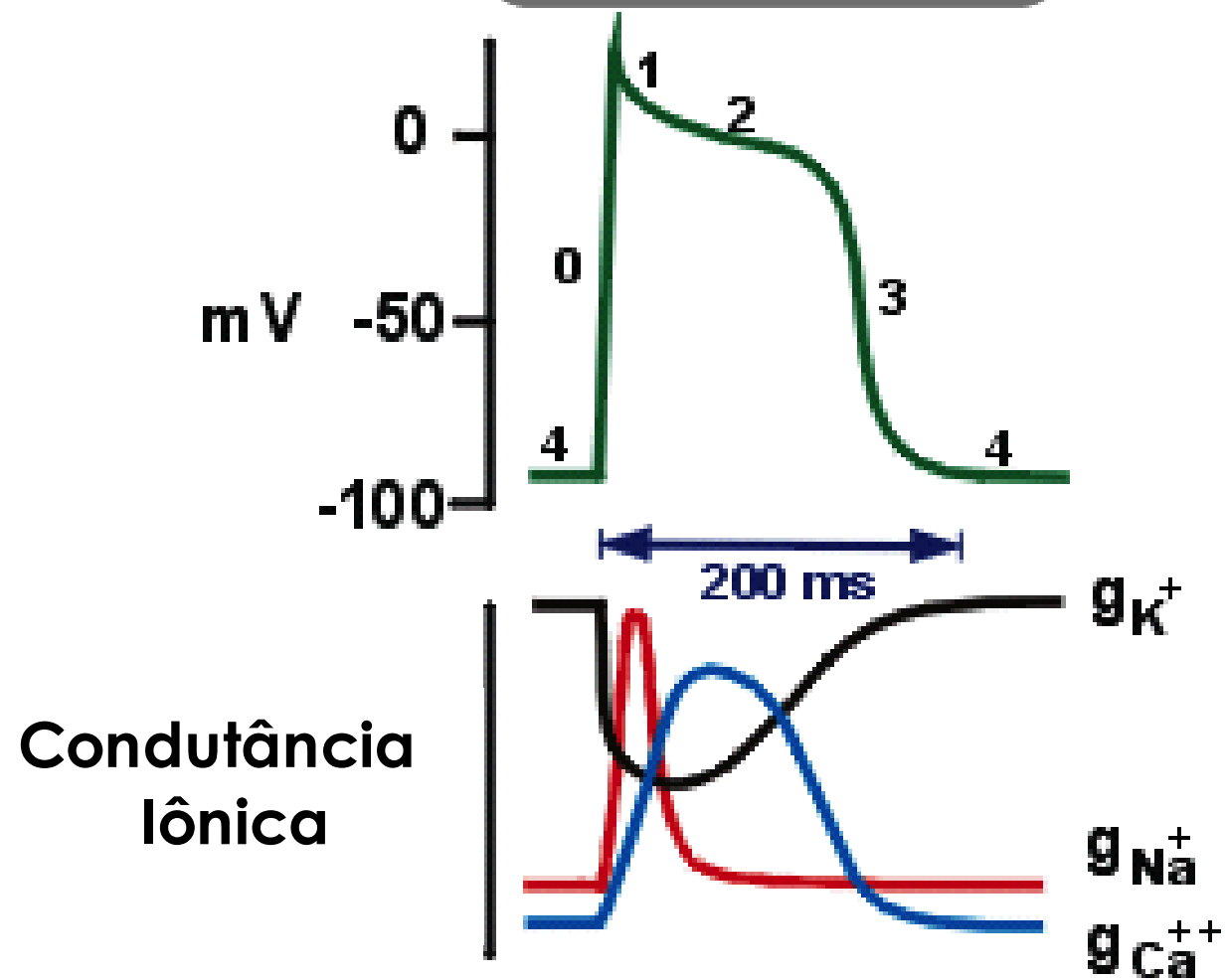


Potencial de repouso e despolarização da membrana de células do ventrículo e do marca passo



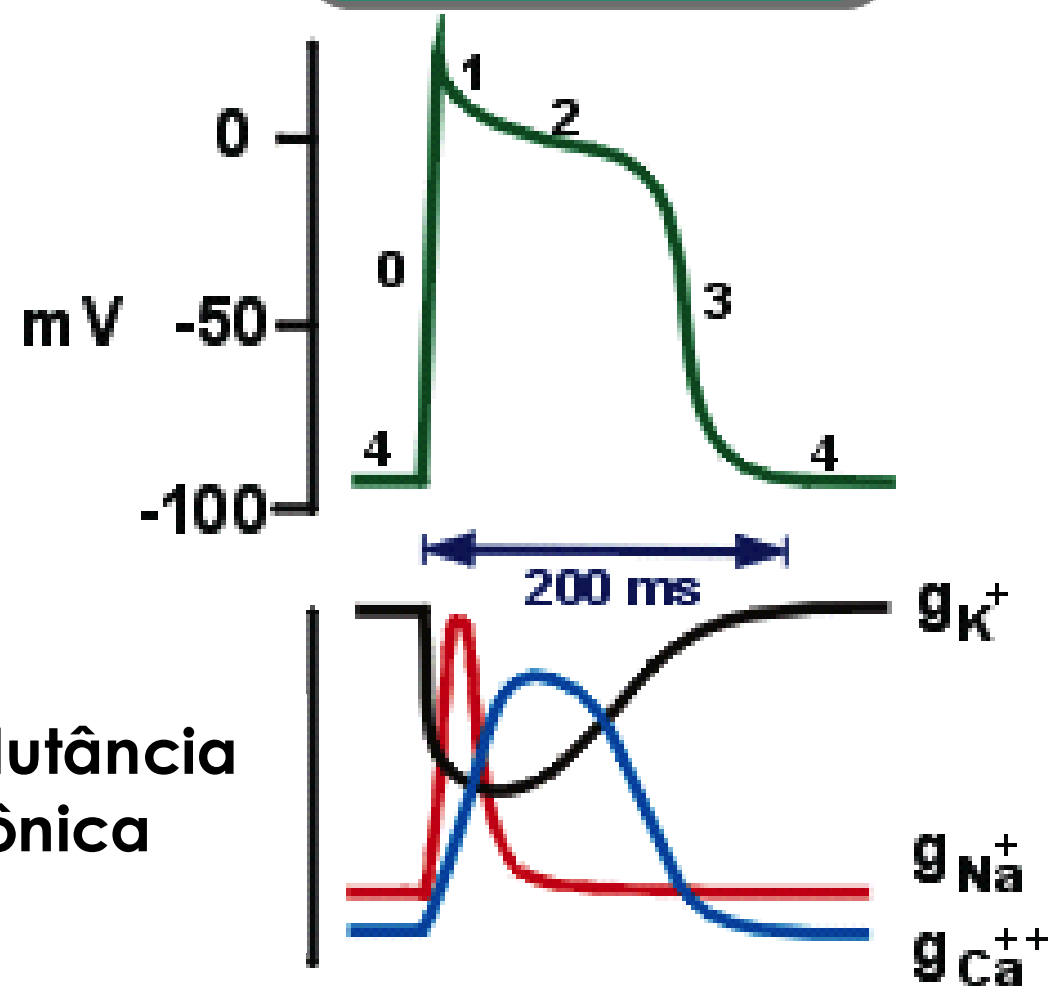
Coração

Miocárdio Ventricular

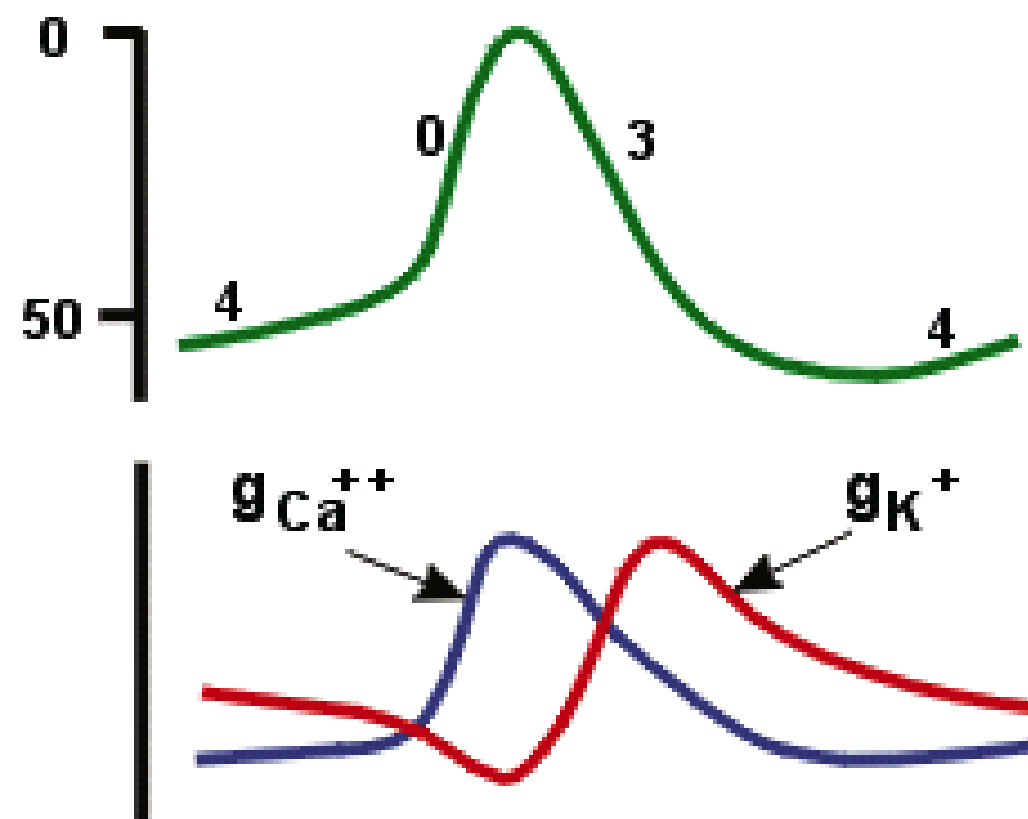


Coração

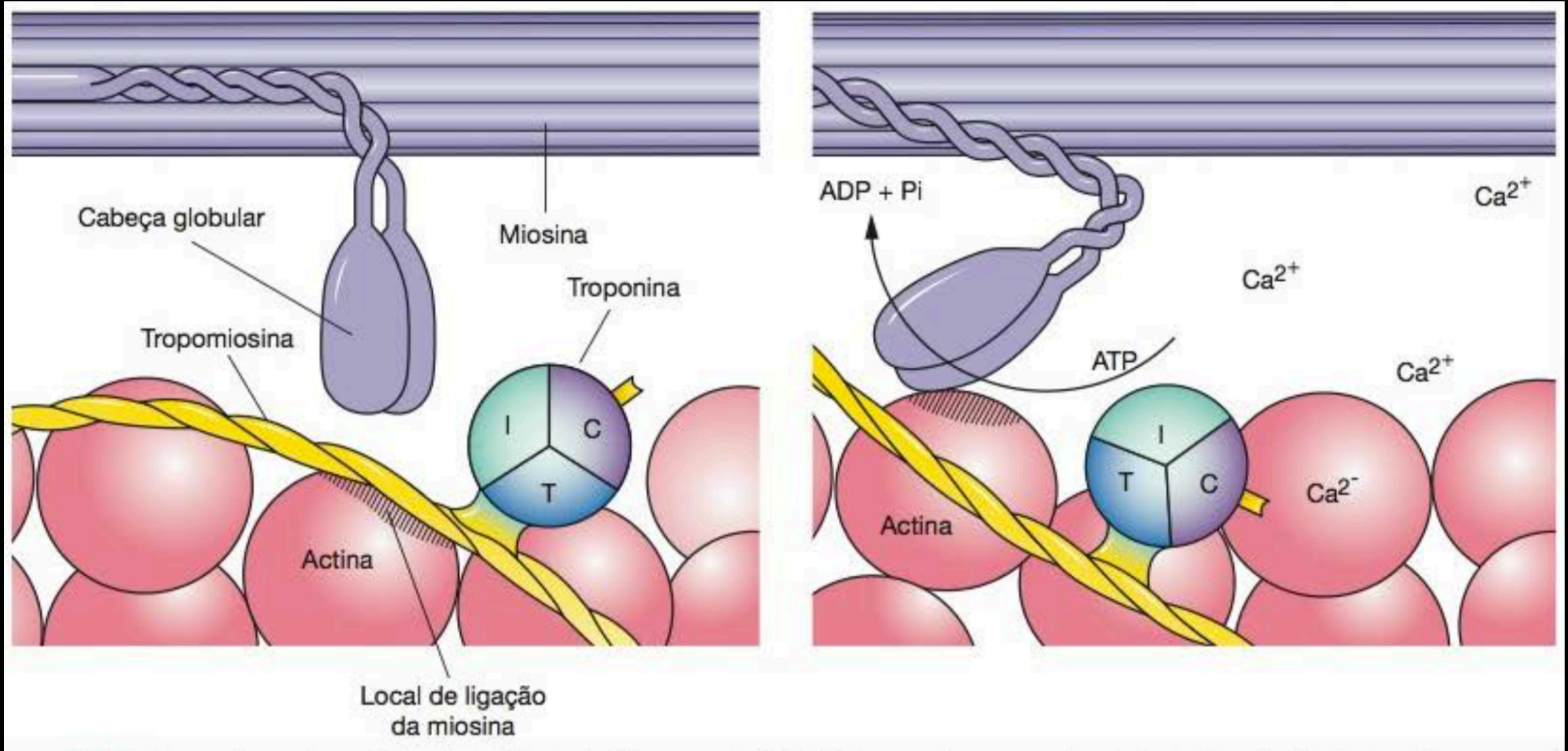
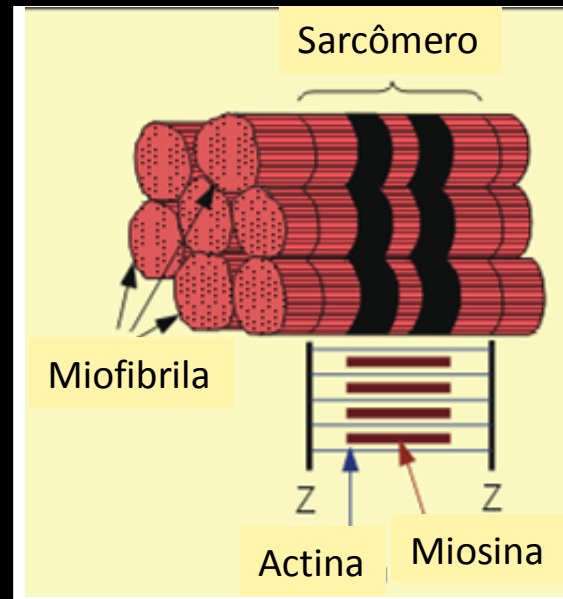
Miocárdio Ventricular

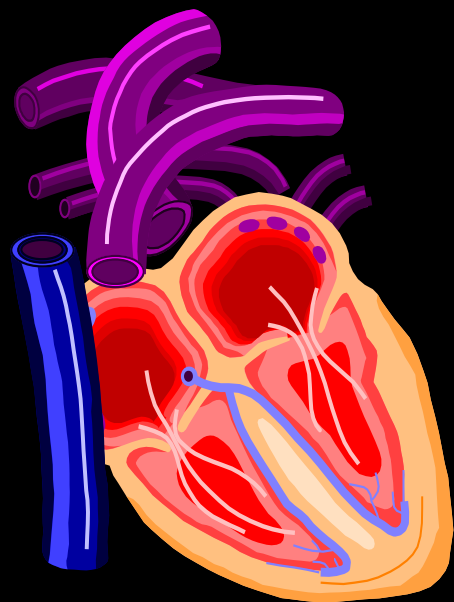


Marca Passo



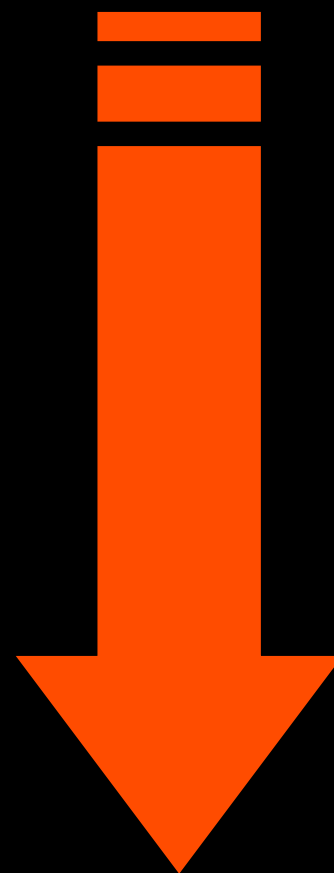
Contração das fibras cardíacas





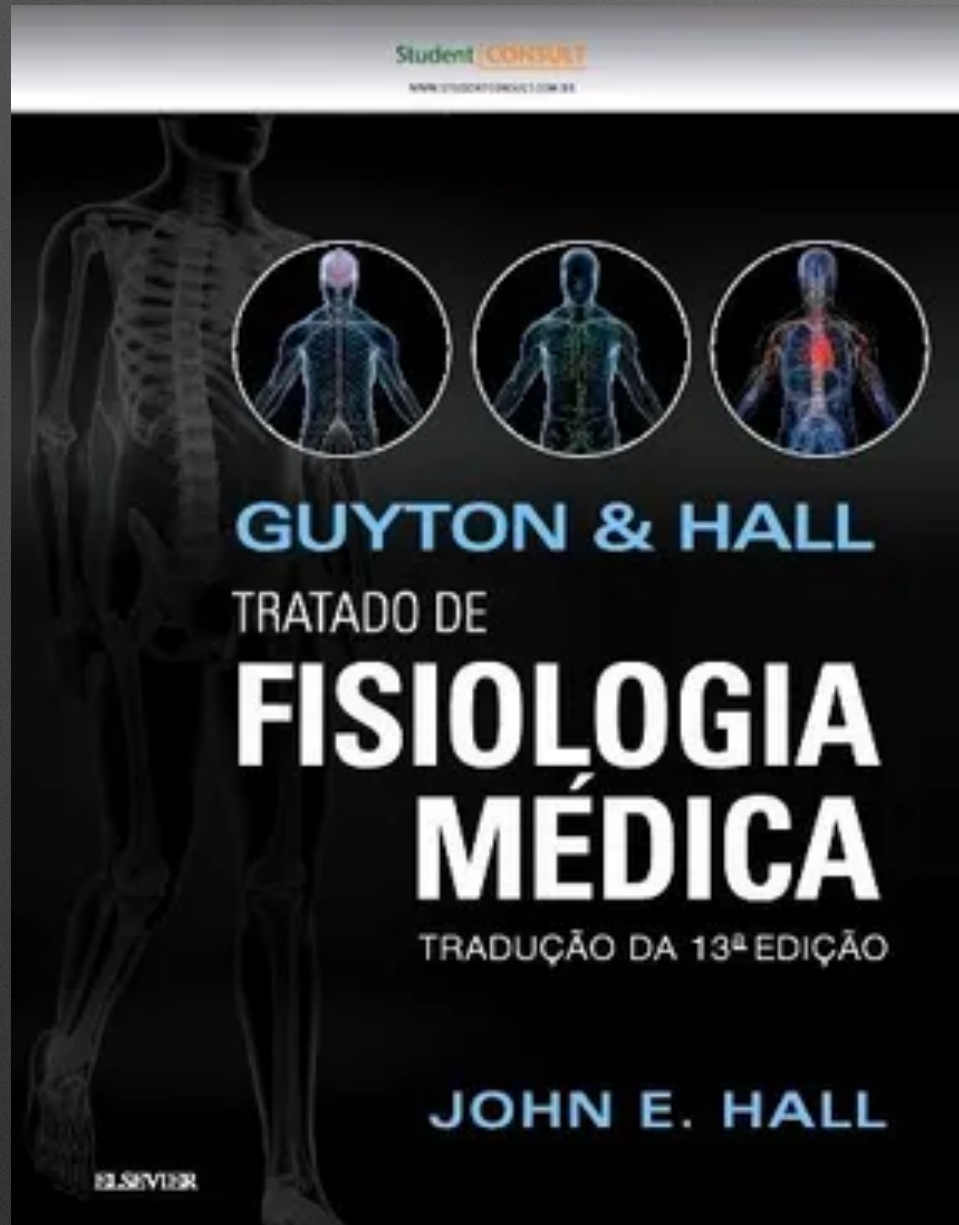
Automaticidade
Freq Cardíaca
Força Contração

↑ Ca^{2+}



DC

Livros



Temas a serem abordados



Noções básicas do sistema cardiovascular



Mecanismos que controlam a função cardíaca

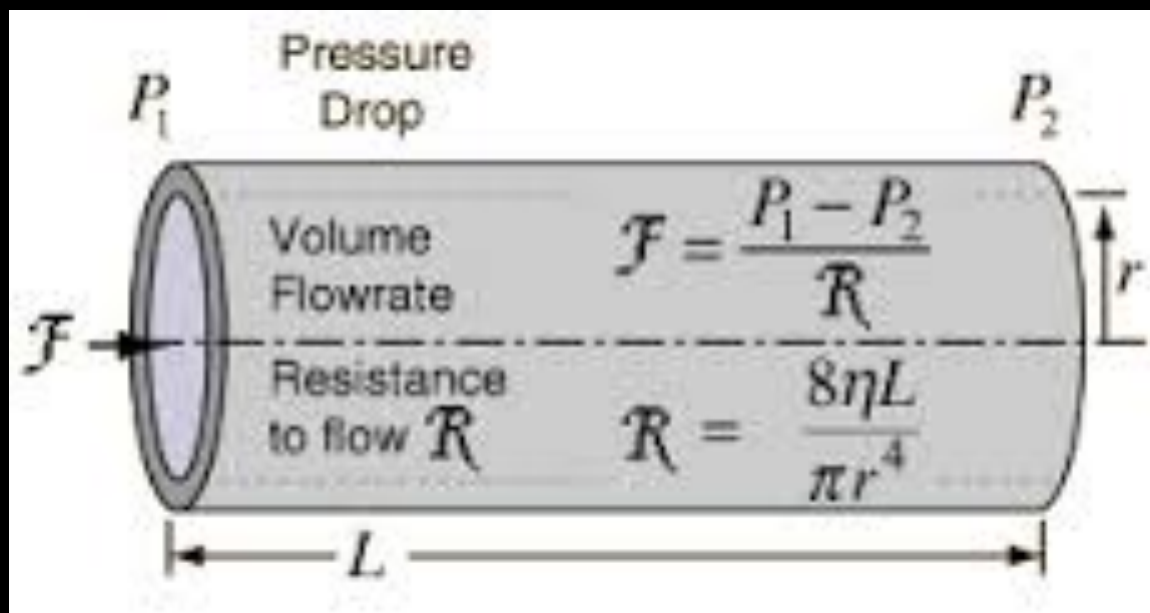
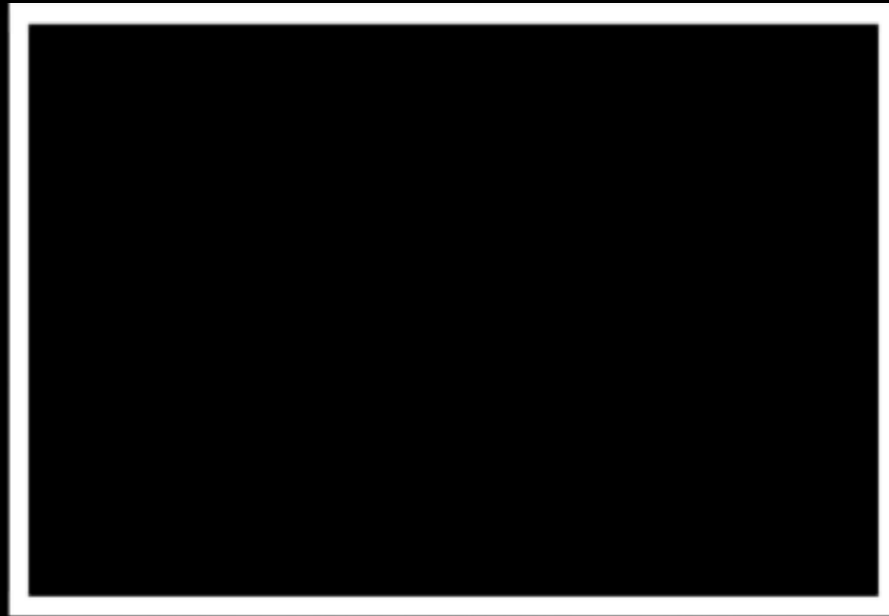
- * Inervação (Simpático e Parassimpático)



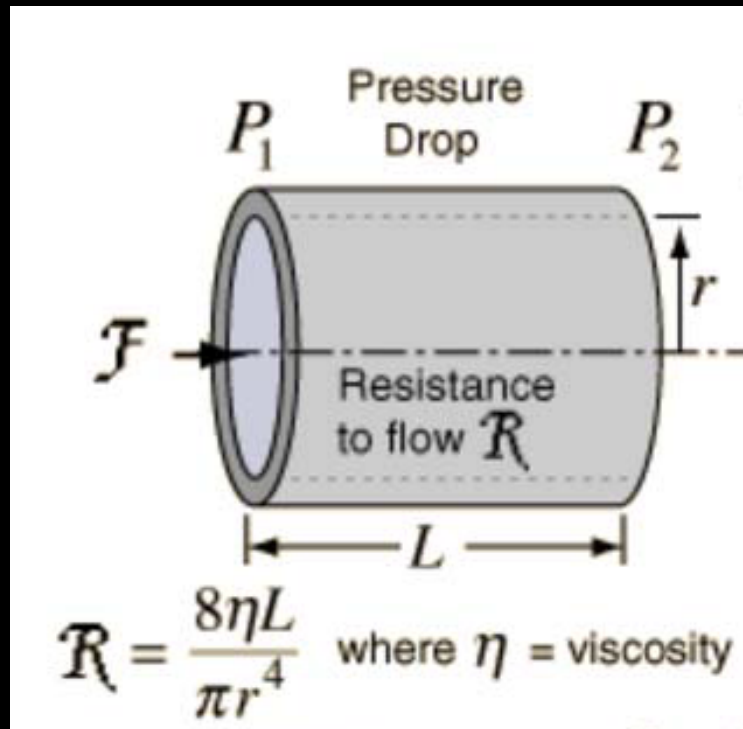
Mecanismos que controlam a função vascular

- * Fatores liberados pelo endotélio
- * Inervação (Simpático)
- * Fatores locais
- * Hormônios
- * Componentes intrínsecos da musculatura lisa

Fluxo sanguíneo e Resistência Vascular



Jean Louis Poiseuille
(1799 – 1869)



$$\text{Volume Flowrate} = \mathcal{F} = \frac{P_1 - P_2}{\mathcal{R}} = \frac{\pi(\text{Pressure difference})(\text{radius})^4}{8(\text{viscosity})(\text{length})}$$

Flow 100 cm³/s

2x



length → 50 cm³/s

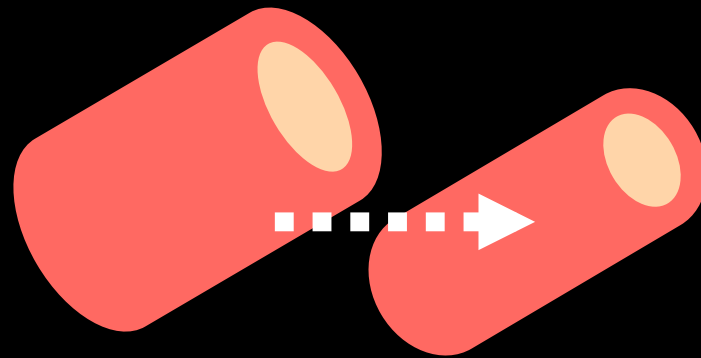
viscosity → 50 cm³/s

pressure → 200 cm³/s

radius → 1600 cm³/s

$$PA = DC \times RVP$$

FC x VS Viscosidade e raio



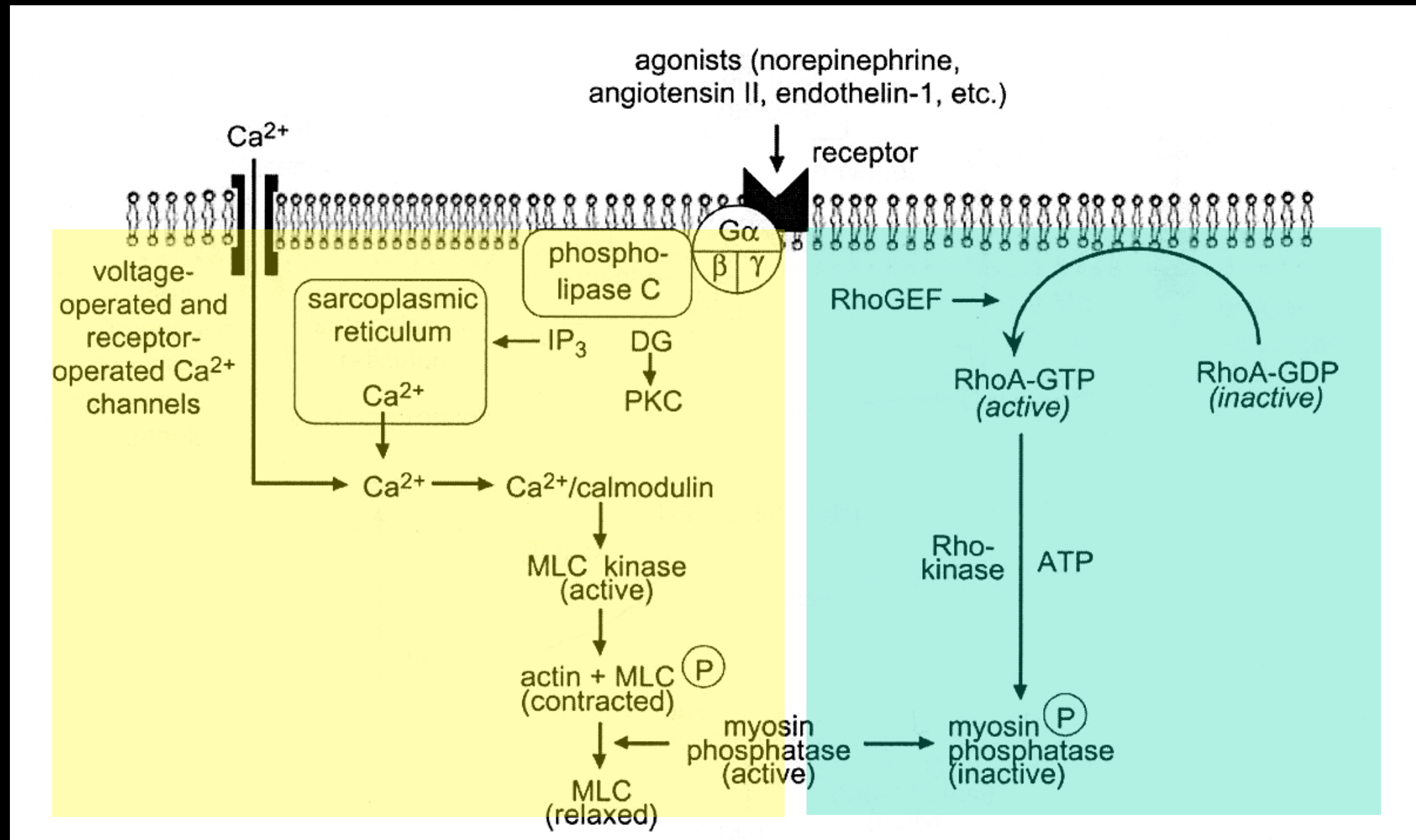
Vasoconstrição



$$PA = DC \times RVP$$

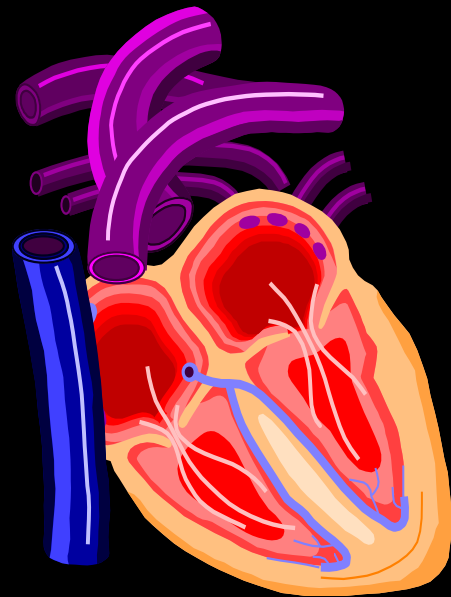
FC x VS Viscosidade e raio

Contração de células musculares lisas vasculares



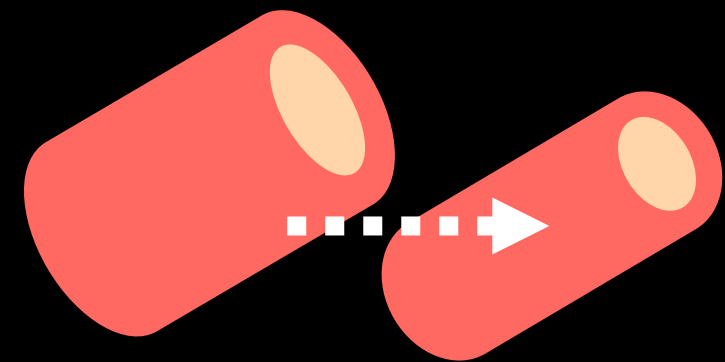
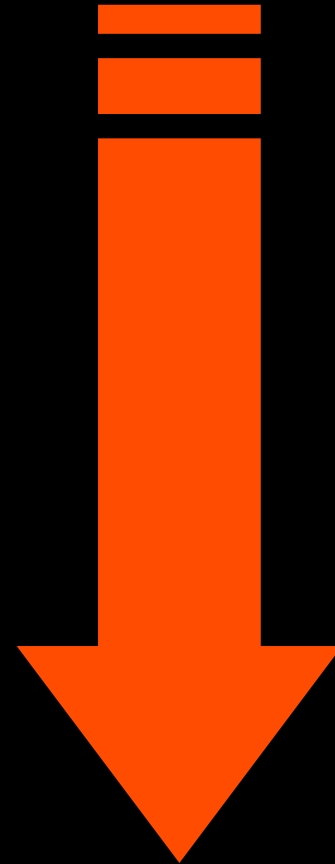
Ca²⁺ -dependent mechanisms

Ca²⁺ -independent mechanisms



Automaticidade
Freq Cardíaca
Força Contração

↑ Ca^{2+}



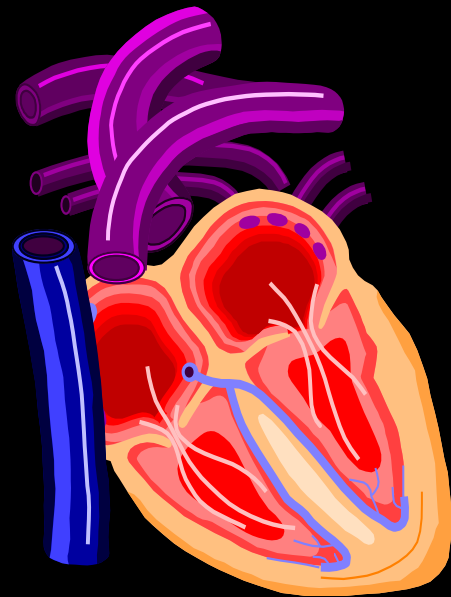
Vasoconstrição



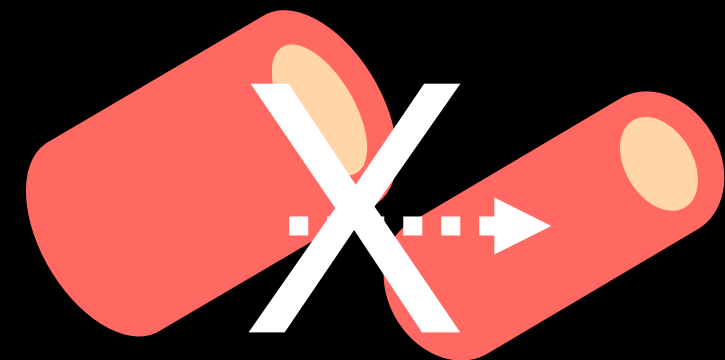
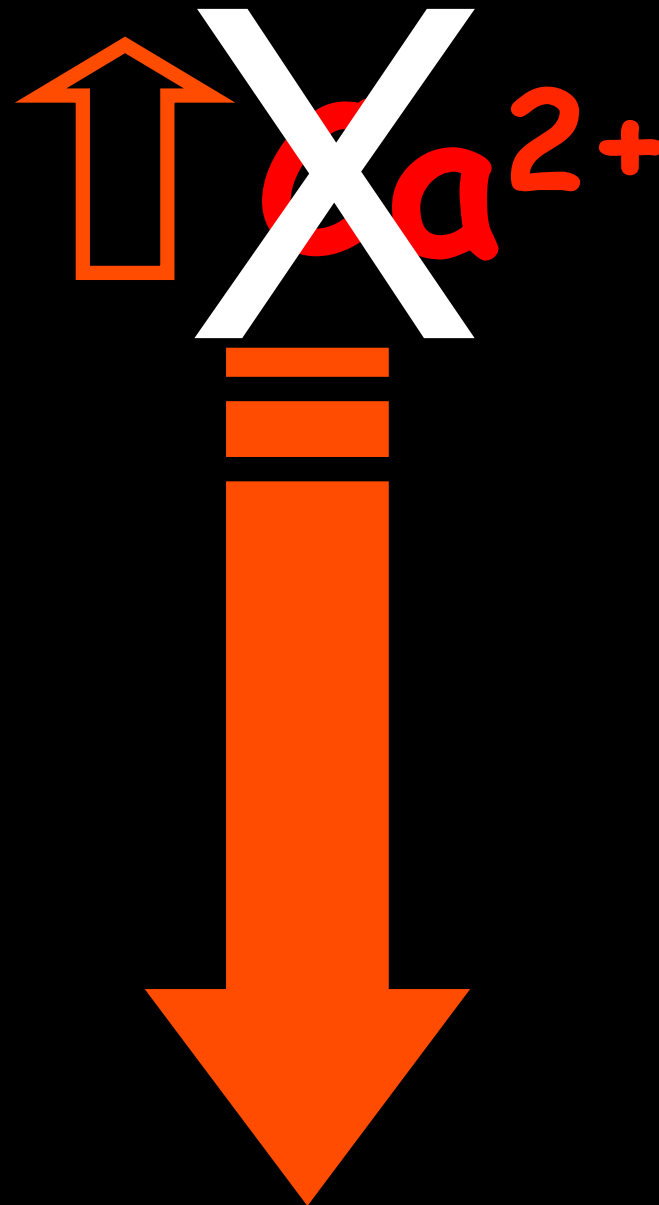
$$PA = DC \times RVP$$

FC x VS

Viscosidade e raio



~~↑ Automaticidade
 ↑ Frequência cardíaca
 ↑ Força de contração~~



Vasoconstrição

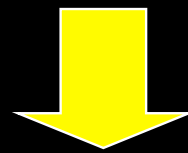
$$PA = DC \times RVP$$

FC x VS

Viscosidade e raio

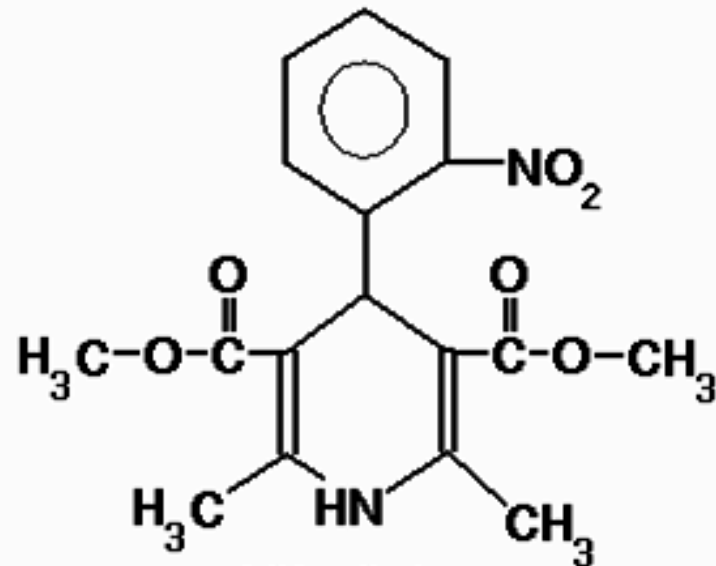
Bloqueadores de
canais para Ca^{2+}

Inibem especificamente a entrada de Ca^{2+} nas células

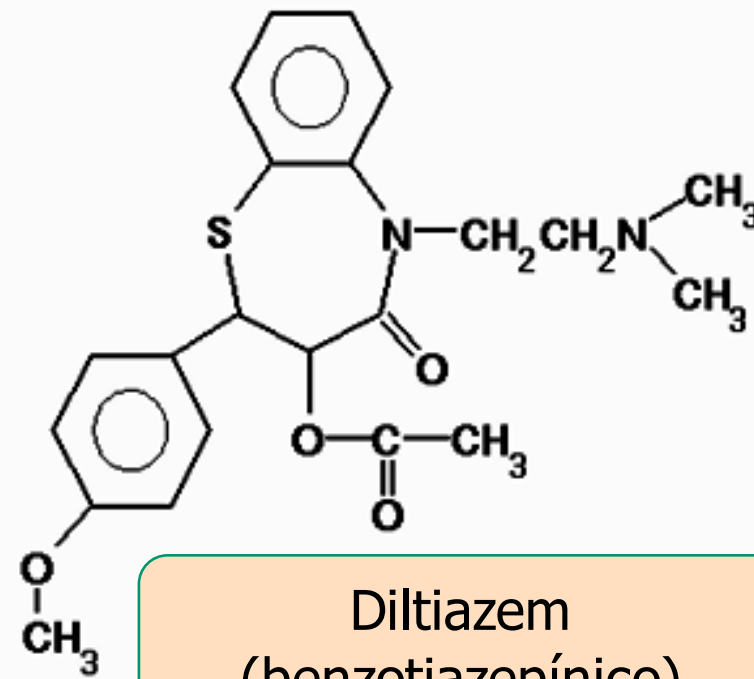


Bloqueadores de canais para Ca^{2+}
Inibidores de canais para Ca^{2+}

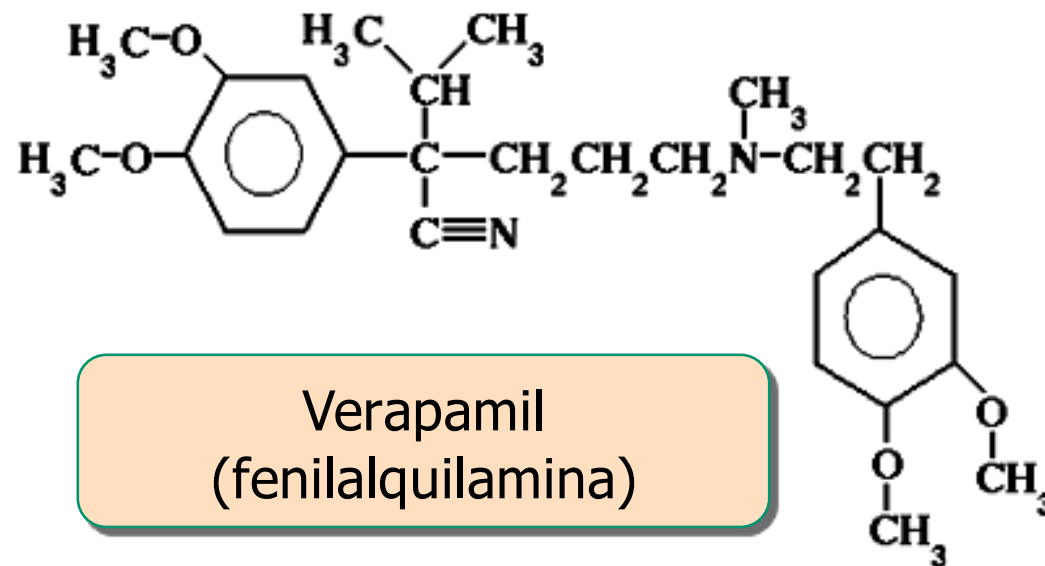
Bloqueadores de Canal de Cálcio (L)



Nifedipina
(diidropiridina)

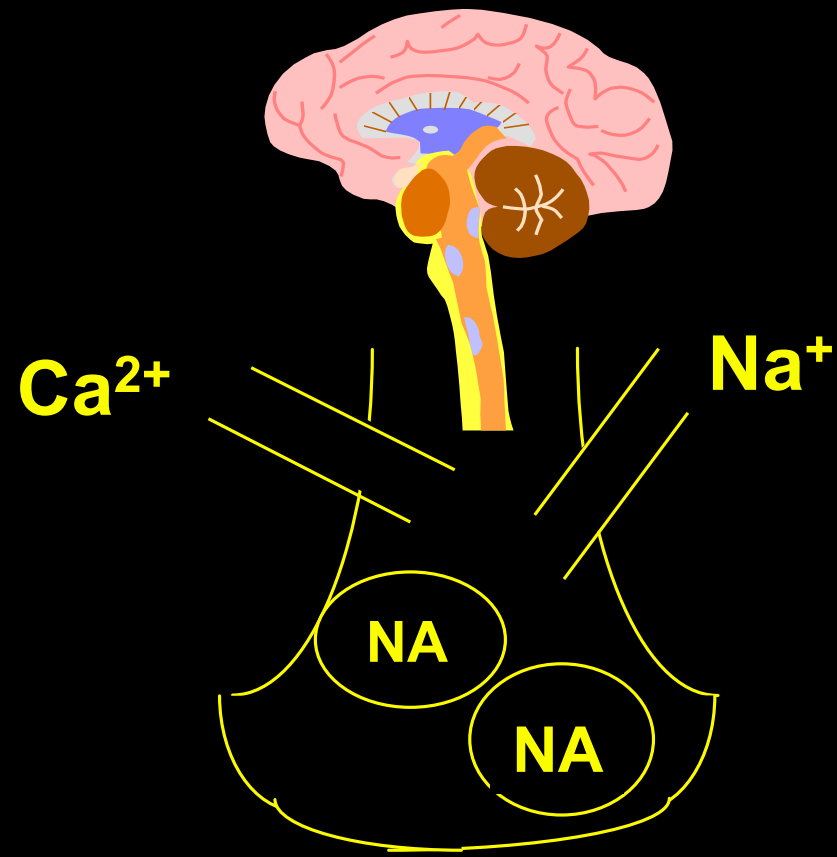
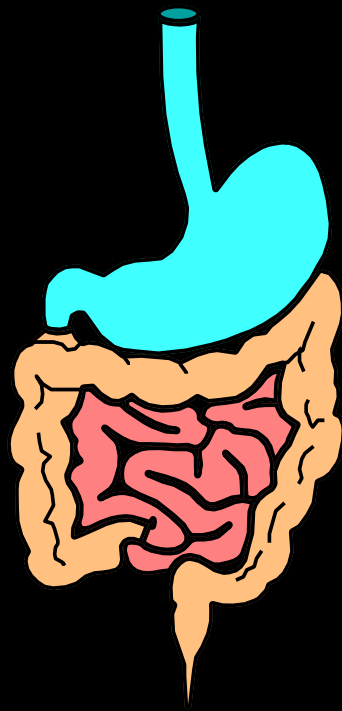
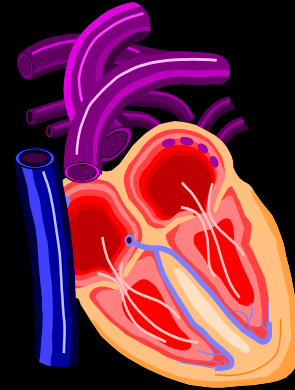
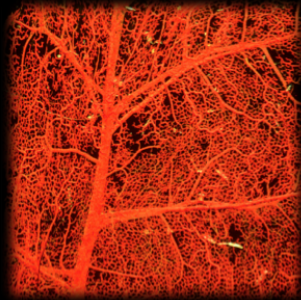


Diltiazem
(benzotiazepínico)



Verapamil
(fenilalquilamina)

Sítio de ação dos bloqueadores de canais Ca^{2+}



Classificação dos canais iônicos

Estrutura

Seletividade iônica

Sensibilidade a ligantes fisiológicos

Sensibilidade a alterações de voltagem

Canais para Ca^{2+}

dependentes de voltagem

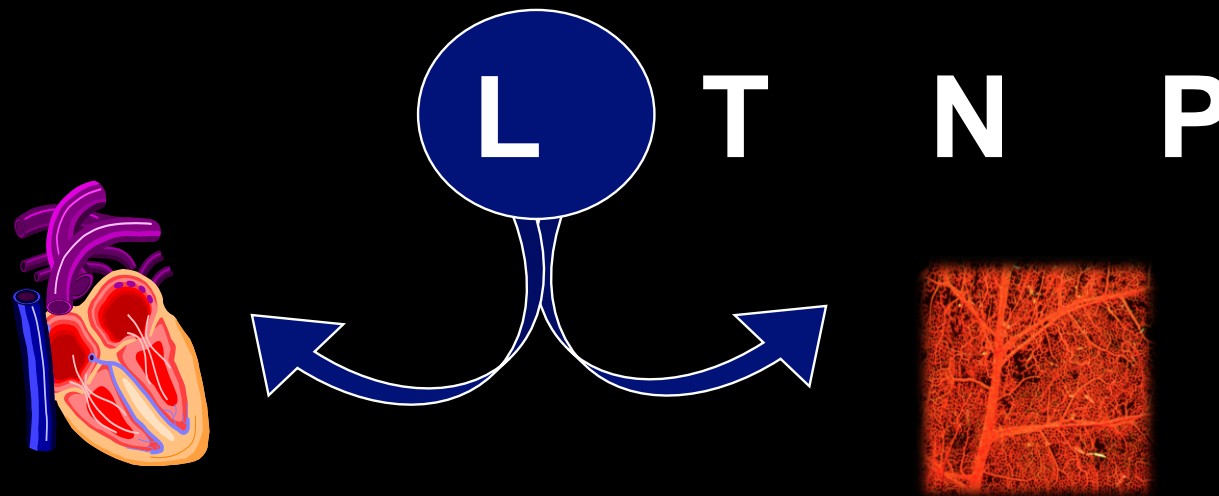
ativados por receptores

ativados por mensageiros secundários

ativados por estiramento

não seletivos

Canais para Ca^{2+} dependentes de voltagem



Características dos
canais para Ca^{2+}



- Afinidade por diferentes drogas
- Localização dos subtipos de canais

Bloqueadores de canais para Ca^{2+} VOC

verapamil	Dilacoron®
Diltiazem	Cardizen®, Diltizem

Fenilalquilamina
Benzotiazepina

Nifedipina	Adalat®, Oxcord®
Lacidipina	Midotens®, Lacipil®
nimodipina	Nimotop®
Nisoldipina	Syscor®
Felodipina	Splendil®
Isradipina	Lomir®

Canais tipo L

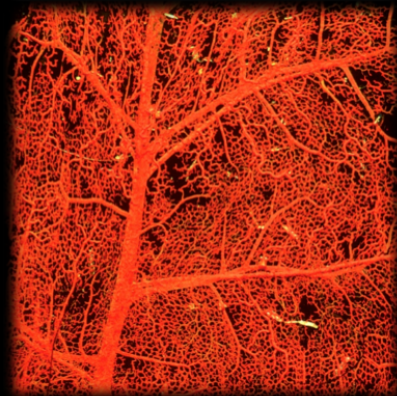
dihidropiridinas

Bloqueadores de canais para
 Ca^{2+}

Dihidropiridinas

Dihidropiridinas

Nifedipina
Amlodipina
Felodipina
Lacidipina
Isradipina
Nicardipina
Nimodipina
Nitrendipina



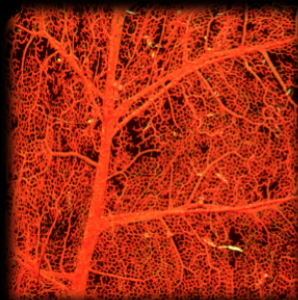
Dihidropiridinas

Leito coronariano, sistema
vascular cerebral, leito renal,
vasos de resistência,

Ação vasodilatadora

Dihidropiridinas

Nifedipina
Amlodipina
Felodipina
Lacidipina
Isradipina
Nicardipina
Nimodipina
Nitrendipina



Efeitos adversos

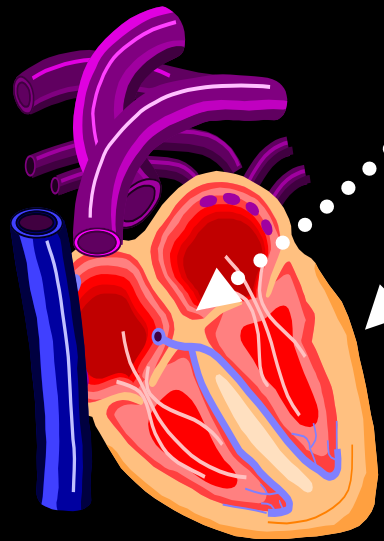
Edema de tornozelo (15-20% ),
hipotensão postural, vertigem,
cefaléia, cansaço,
taquicardia reflexa, **rubor facial**

Bloqueadores canais para Ca^{2+}

Verapamil e Diltiazem

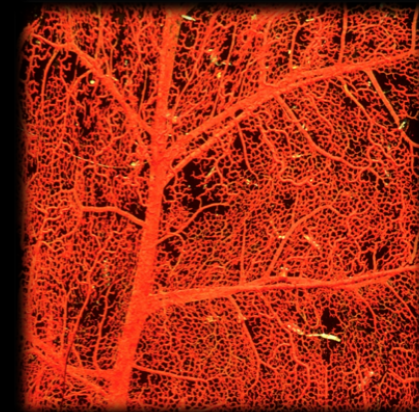
Perfil cardiovascular dos bloqueadores de canais para Ca^{2+}

Verapamil
Diltiazem



↓ FC - ↓ DC - ↓ PA

Nifedipina

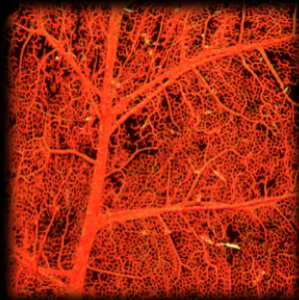
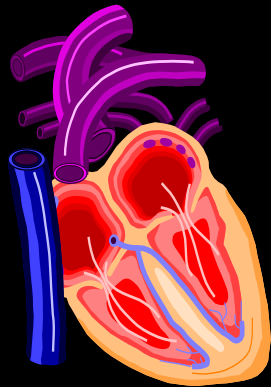


vasodilatação

↓ RP ↓ PA

Verapamil

Diltiazem



Ação antiarrítmica

↓ **Contratilidade cardíaca**

↓ **Automaticidade NSA**

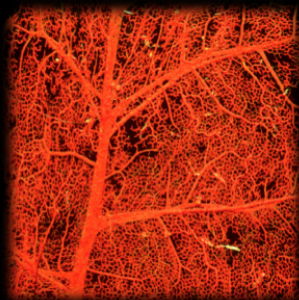
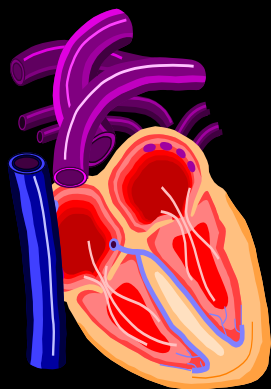
↓ **Condução AV**

Efeitos Adversos

Constipação intestinal, bradicardia,
bloqueio AV, insuficiência cardíaca,
hipotensão postural, vertigem,
cefaléia, cansaço, rubor facial

Verapamil

Diltiazem



Contra Indicação

⚠ Bloqueio AV

Não associar com β -bloqueadores

diltiazem



desacetildiltiazem

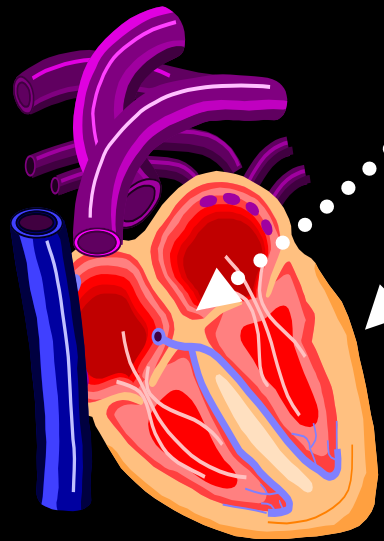
diltiazem

50% potência do

como vasodilatador

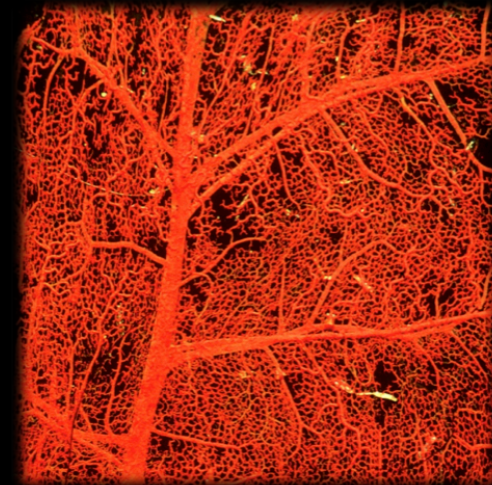
Perfil cardiovascular dos bloqueadores de canais para Ca^{2+}

Verapamil
Diltiazem



↓ FC - ↓ DC - ↓ PA

Nifedipina



vasodilatação

↓ RP ↓ PA

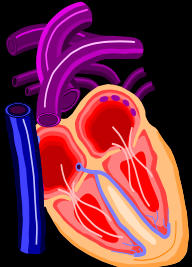
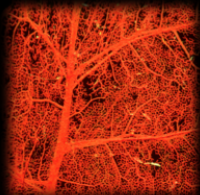
Propriedades Farmacológicas dos Bloqueadores de Canal de Ca^{++}

	Verapamil (fenilalquilamina)	Diltiazem (benzotiazepínico)	Nifedipina (diidropiridina)
Vasodilatação	+	++	+++
<u>Coração:</u>			
Inotropismo Negativo	++	+	-
Cronotropismo Negativo	++	+	-

Usos clínicos dos bloqueadores de canais Ca^{2+} como fármacos vasoativos

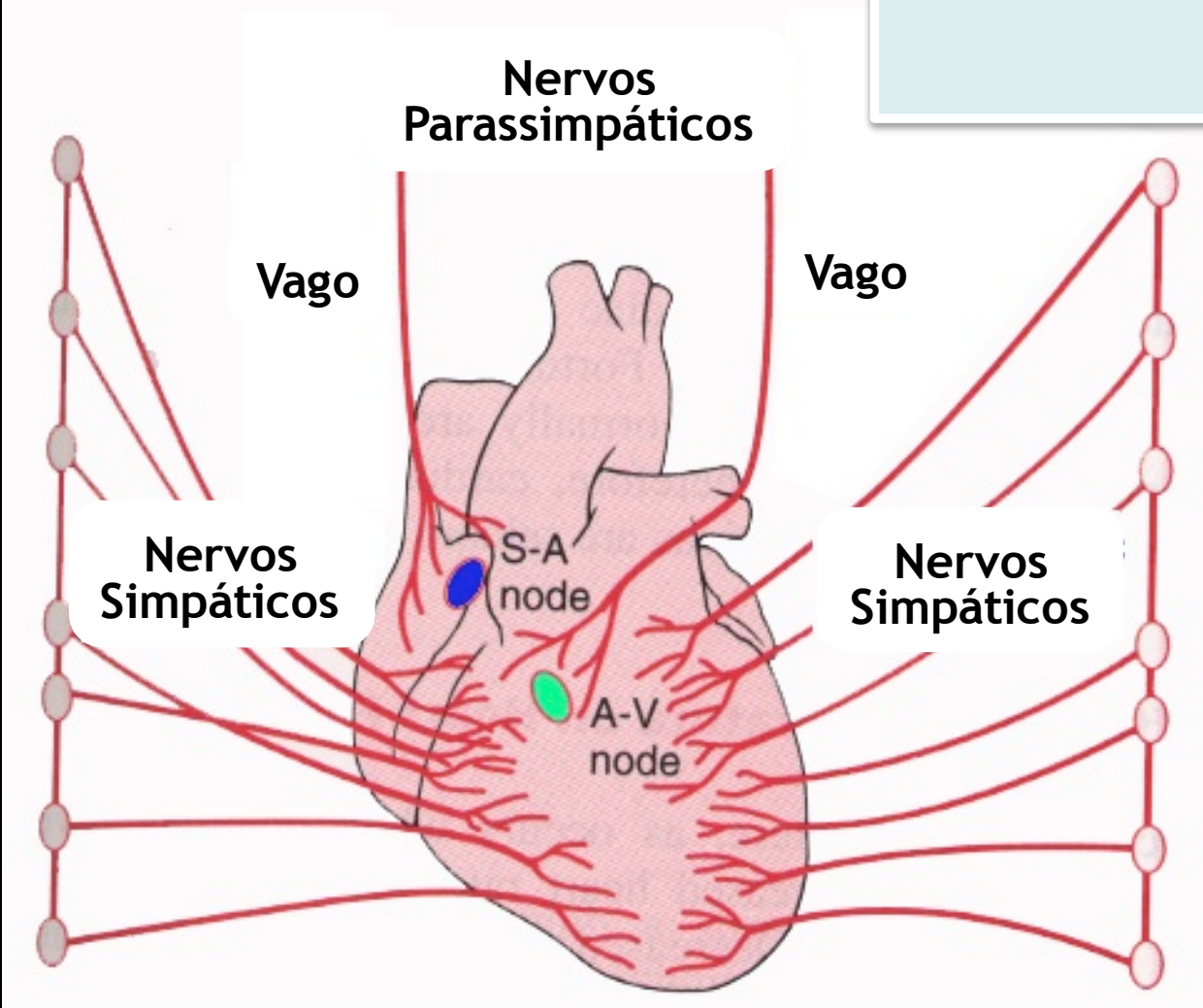
- Hipertensão arterial
- Angina
- Anti-arrítmicos

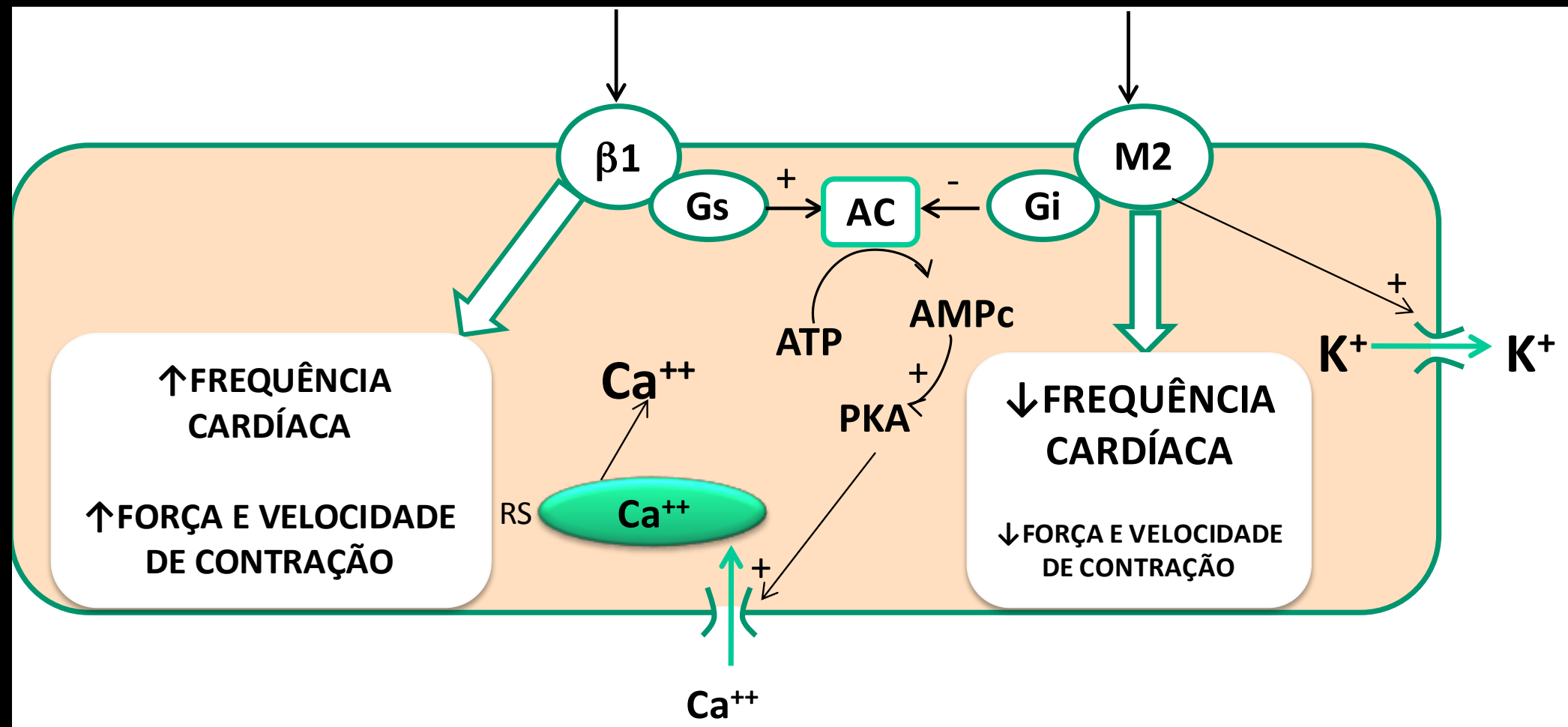
Aplicações terapêuticas dos bloqueadores de canais para Ca^{2+}

	Nifedipina	diltiazem	verapamil
Angina	-	X	X
Arritmias	-	X	X
 Fibrilação atrial	-	X	X
Hipertensão	X	X	X
 Doenças vasc. periféricas	X	-	-
vasoespasmo	X	-	-

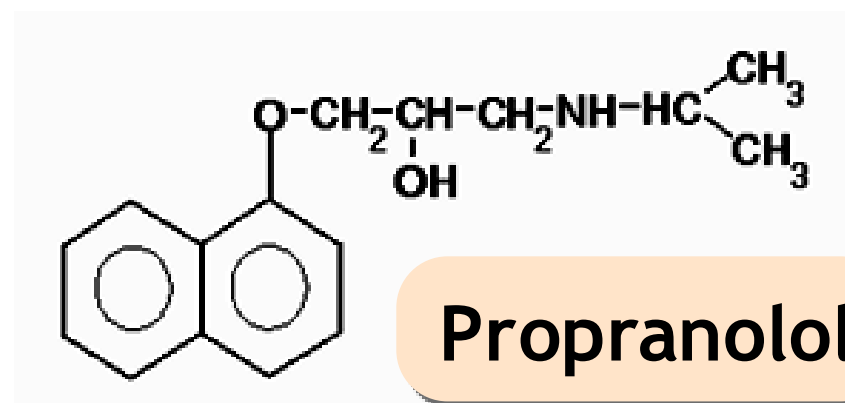
FC basal=F marca passo

↓ Vagal
↑ Simp

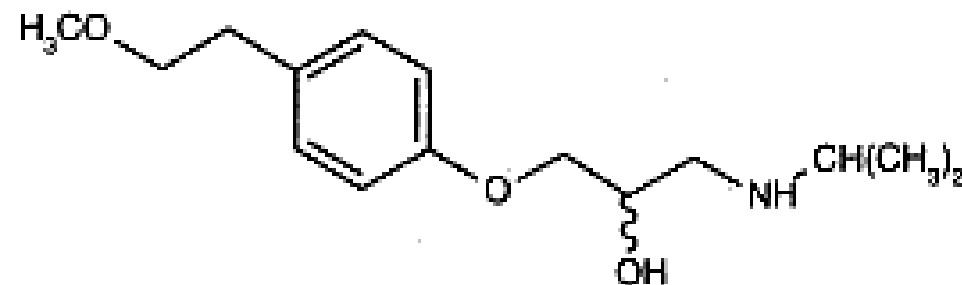




Antagonistas de Receptores β -Adrenérgicos



Propranolol



Metoprolol

Antagonistas dos receptores β adrenérgicos

Não seletivos (β_1 β_2)

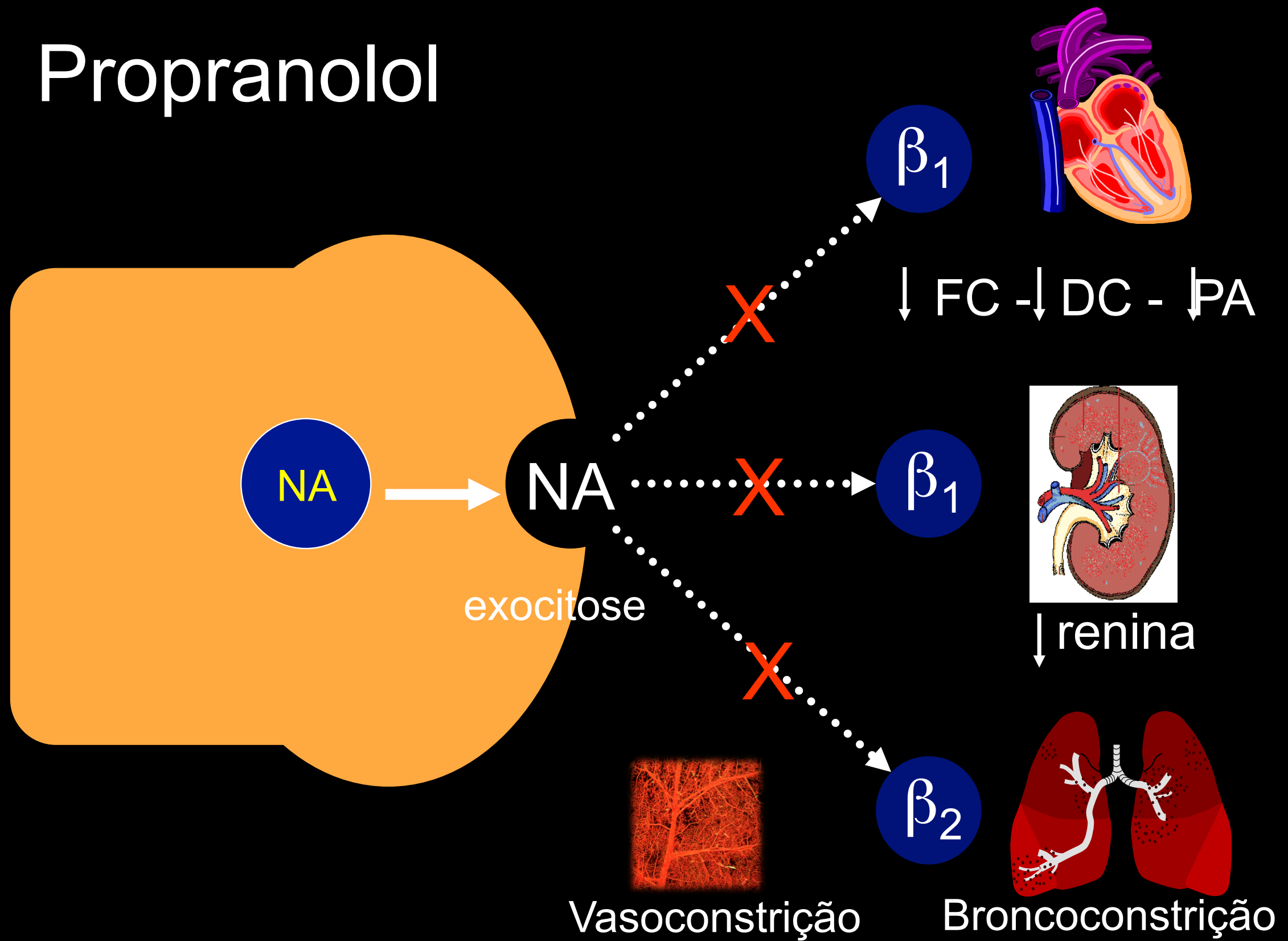
Propranolol

Seletivos (β_1)

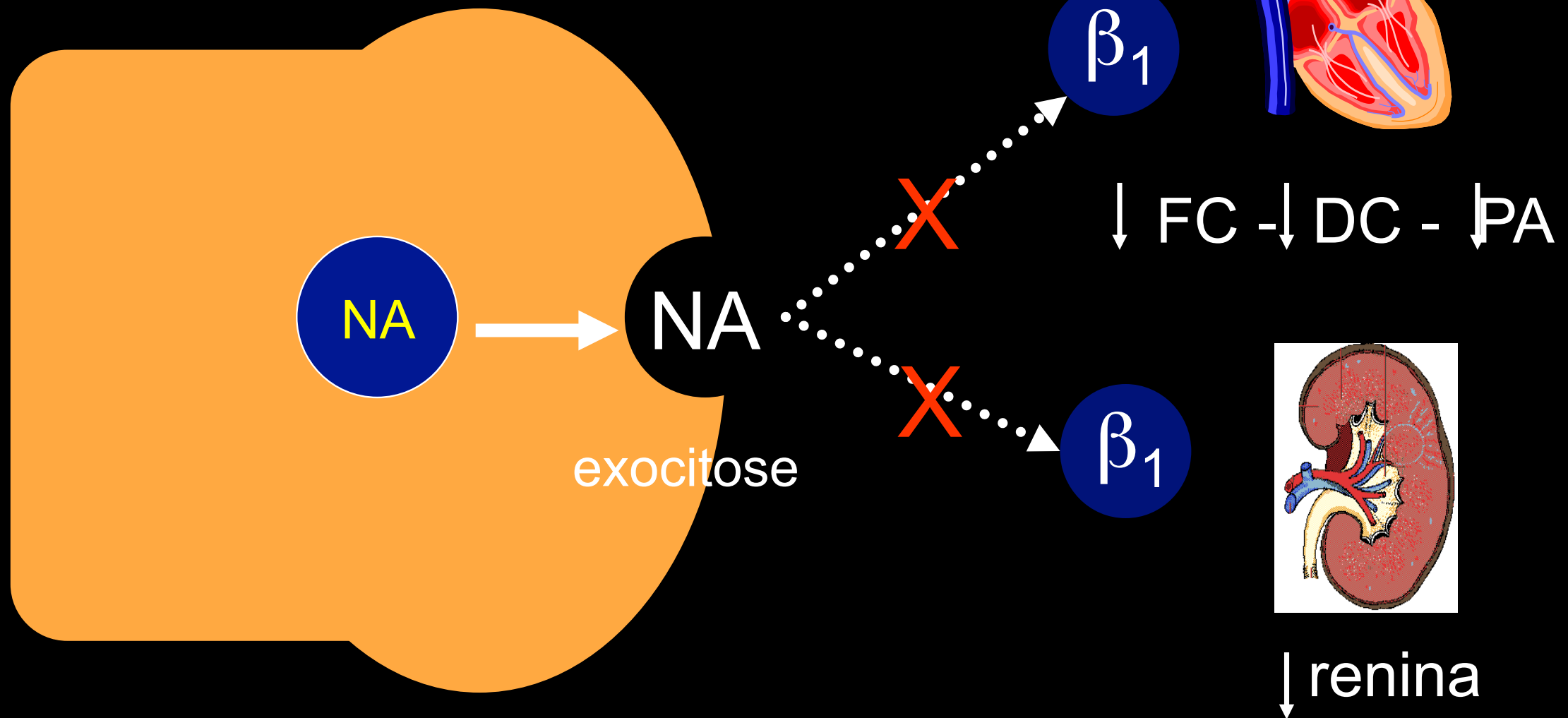
Atenolol

Metoprolol

Propranolol



Atenolol Metoprolol



Uso Terapêutico

Hipertensão leve a moderada, taquicardia

Efeitos Adversos

Bradicardia

(contra-ind. na insuficiência cardíaca)

Broncoespasmo

(contra-ind. na asma)

Hipoglicemia

(contra-ind. diabéticos)

Retirada Abrupta

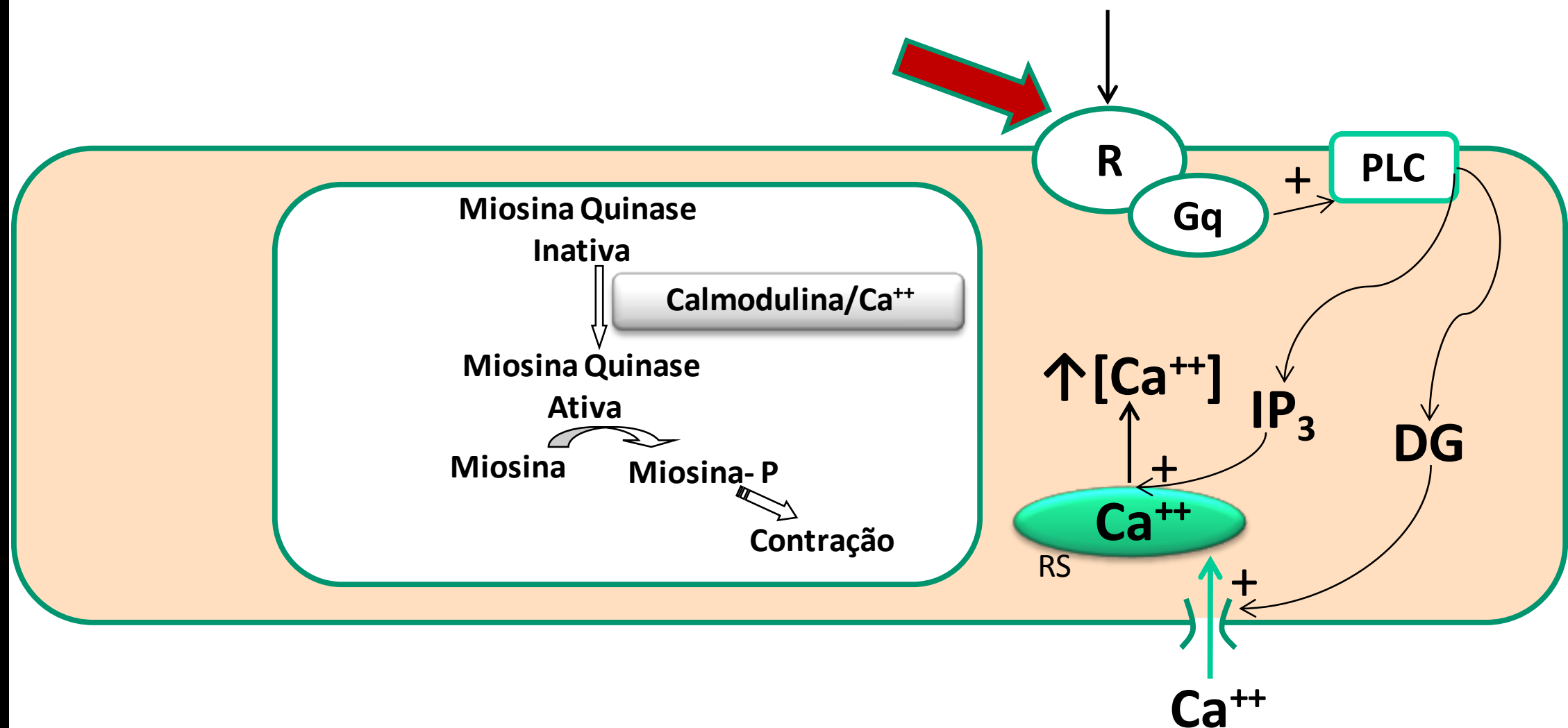
Nervosismo, taquicardia, tremores, aumento da PA

Associações Possíveis

Diuréticos e bloqueadores de canais para Ca^{2+} (dihidropiridinas)

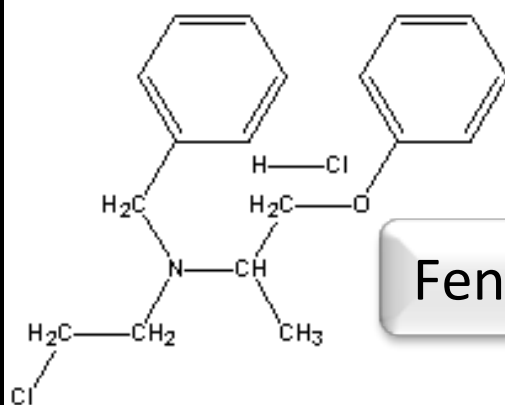
Contração de MLV

Noradrenalina ($\alpha 1$)
Adrenalina ($\alpha 1$)
Angiotensina II (AT1)

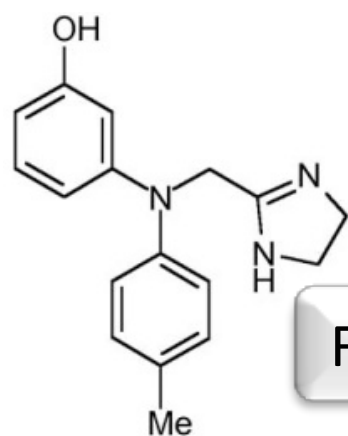


Antagonistas de Receptores α -Adrenérgicos

Não Seletivos ($\alpha_1 + \alpha_2$)

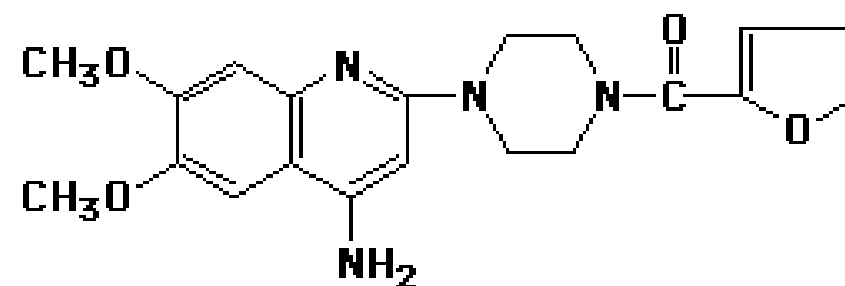


Fenoxibenzamina



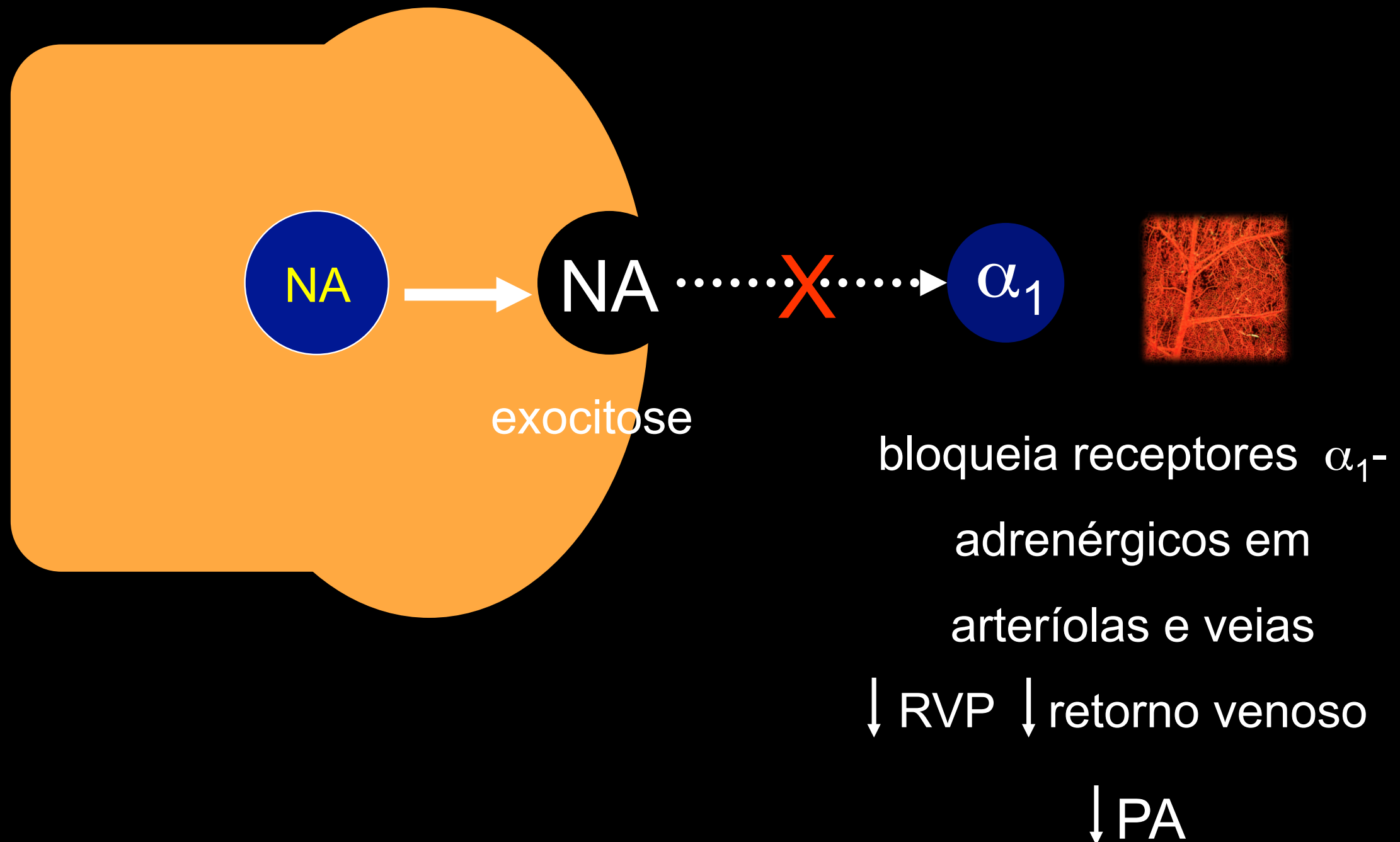
Fentolamina

α_1 -Seletivos



Prazosin

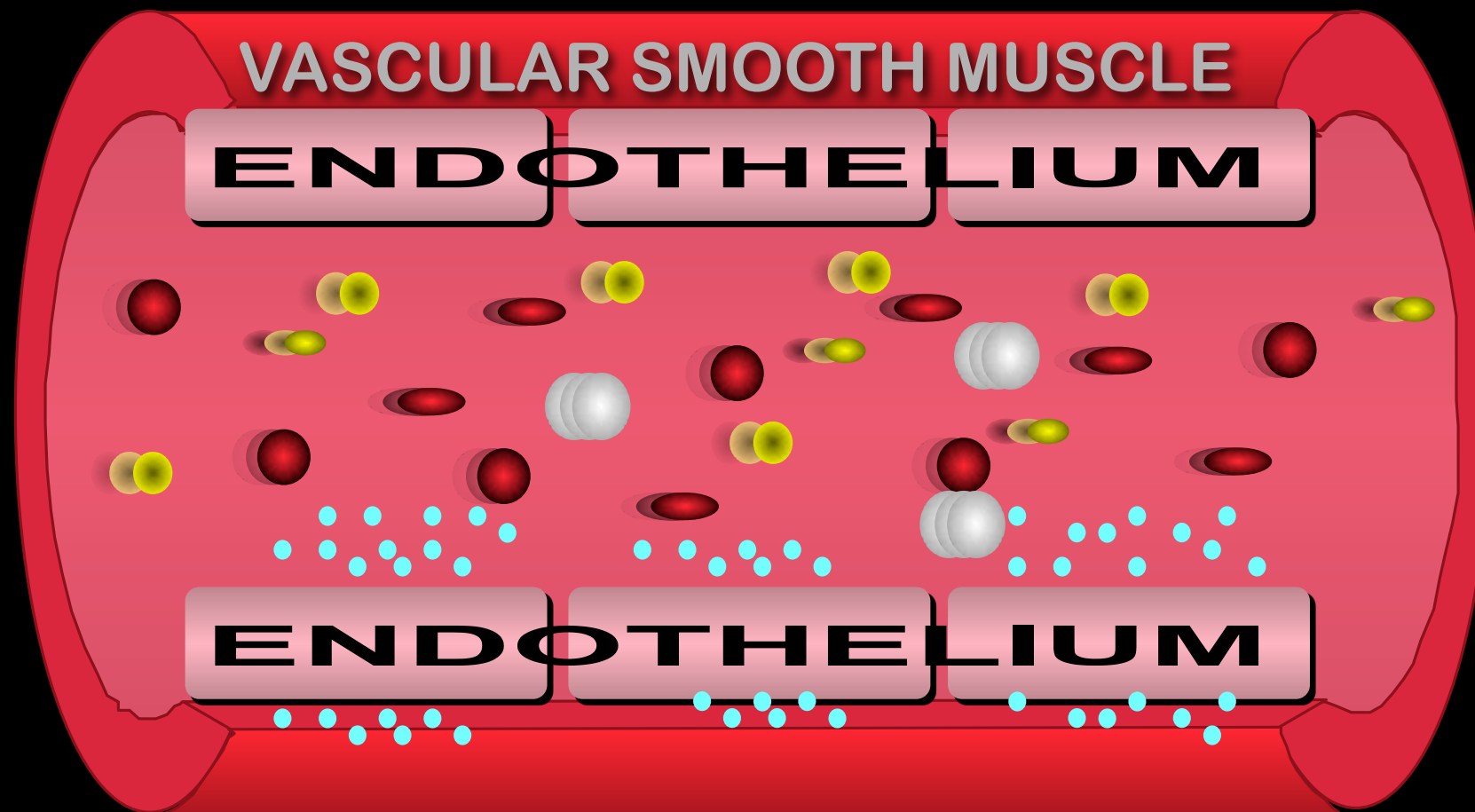
Antagonistas dos receptores α adrenérgicos



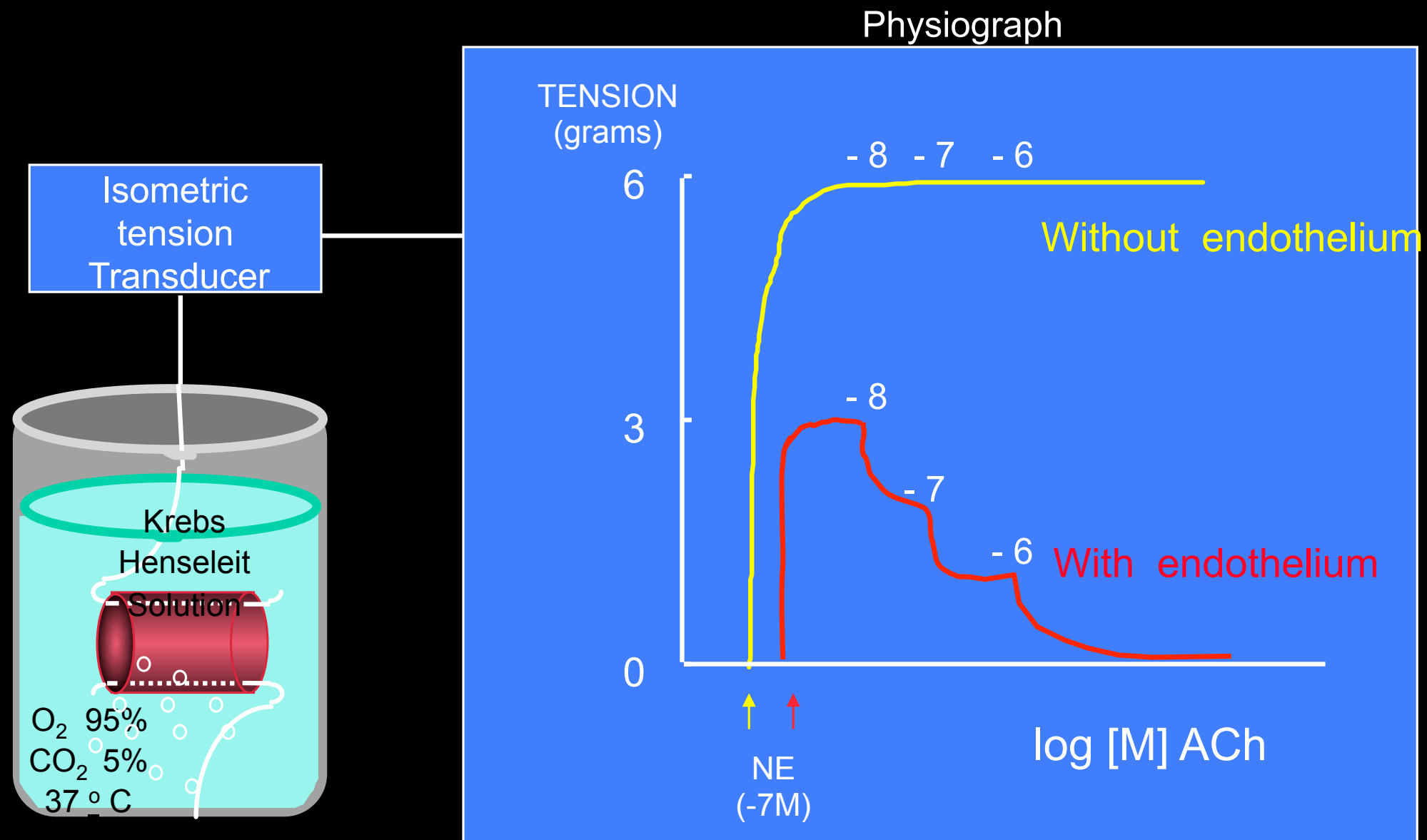
Uso Terapêutico
Hipertensão moderada a severa

Efeitos Adversos
Hipotensão postural
Taquicardia
Cefaléia
Cansaço

BLOOD VESSEL

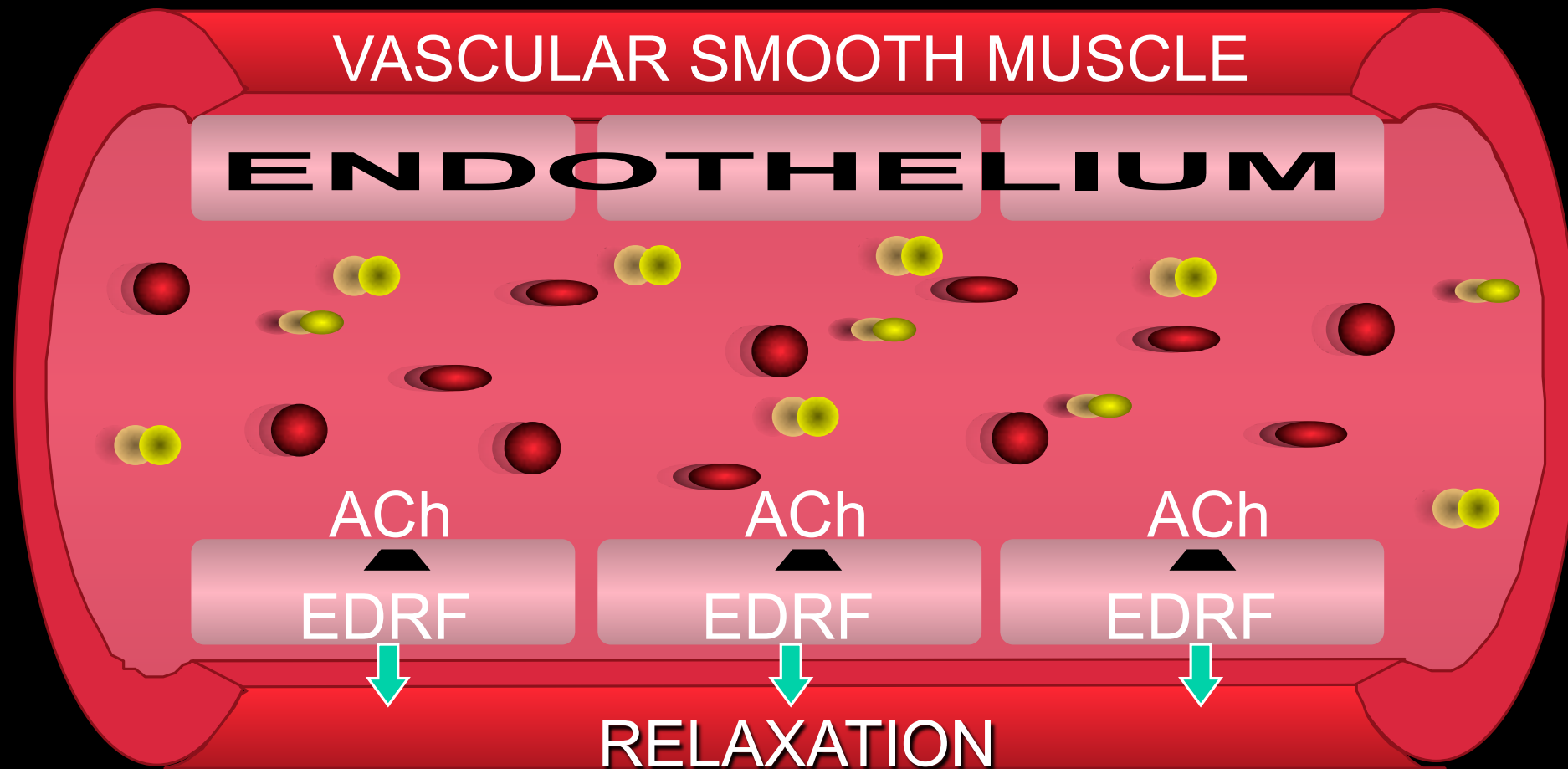


Acetylcholine Vasodilation Is Endothelium-dependent



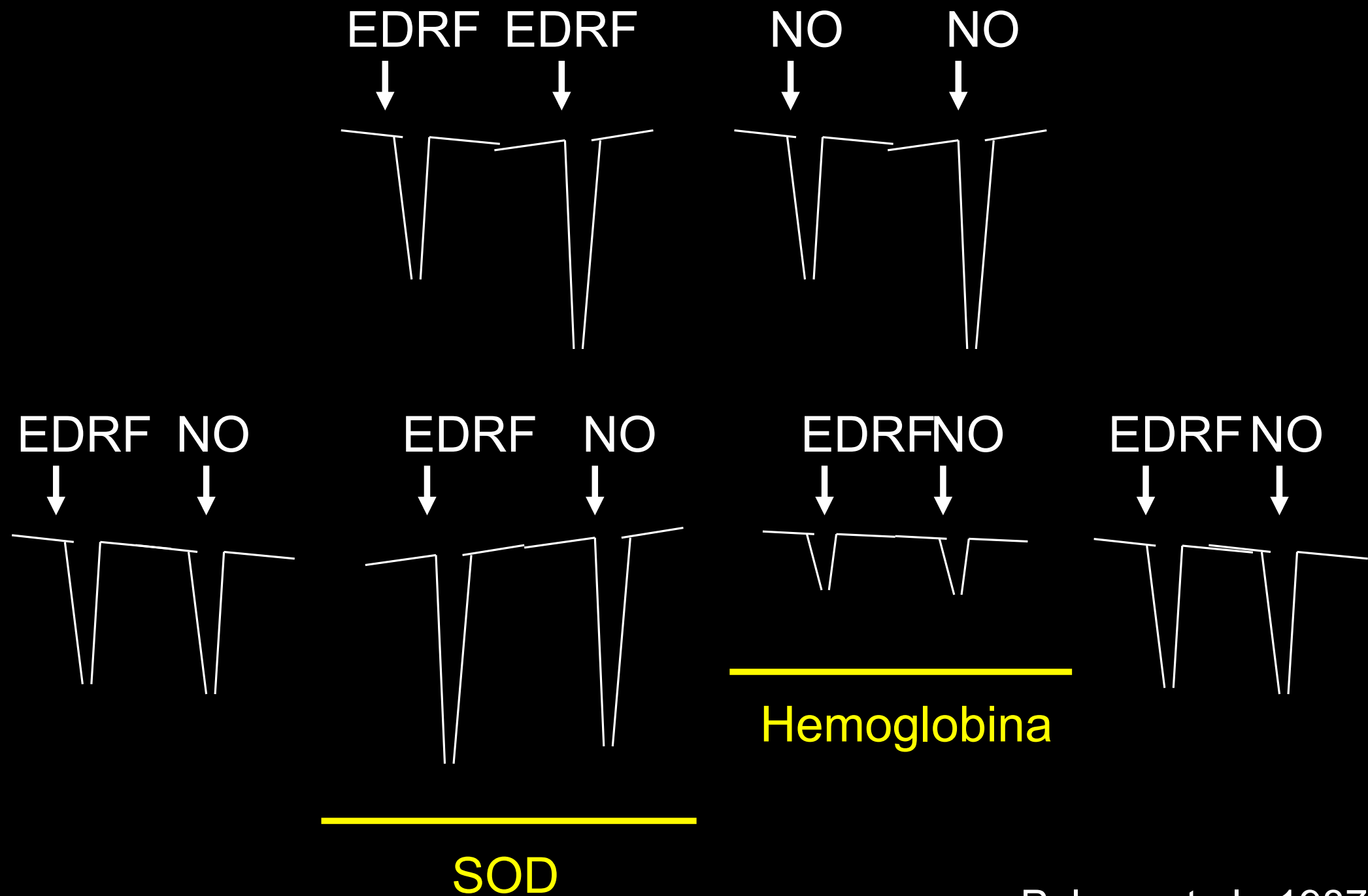
Furchgott, RF & Zawadzki, JV. Nature, 228: 373-6, 1980

Acetylcholine Releases E D R F



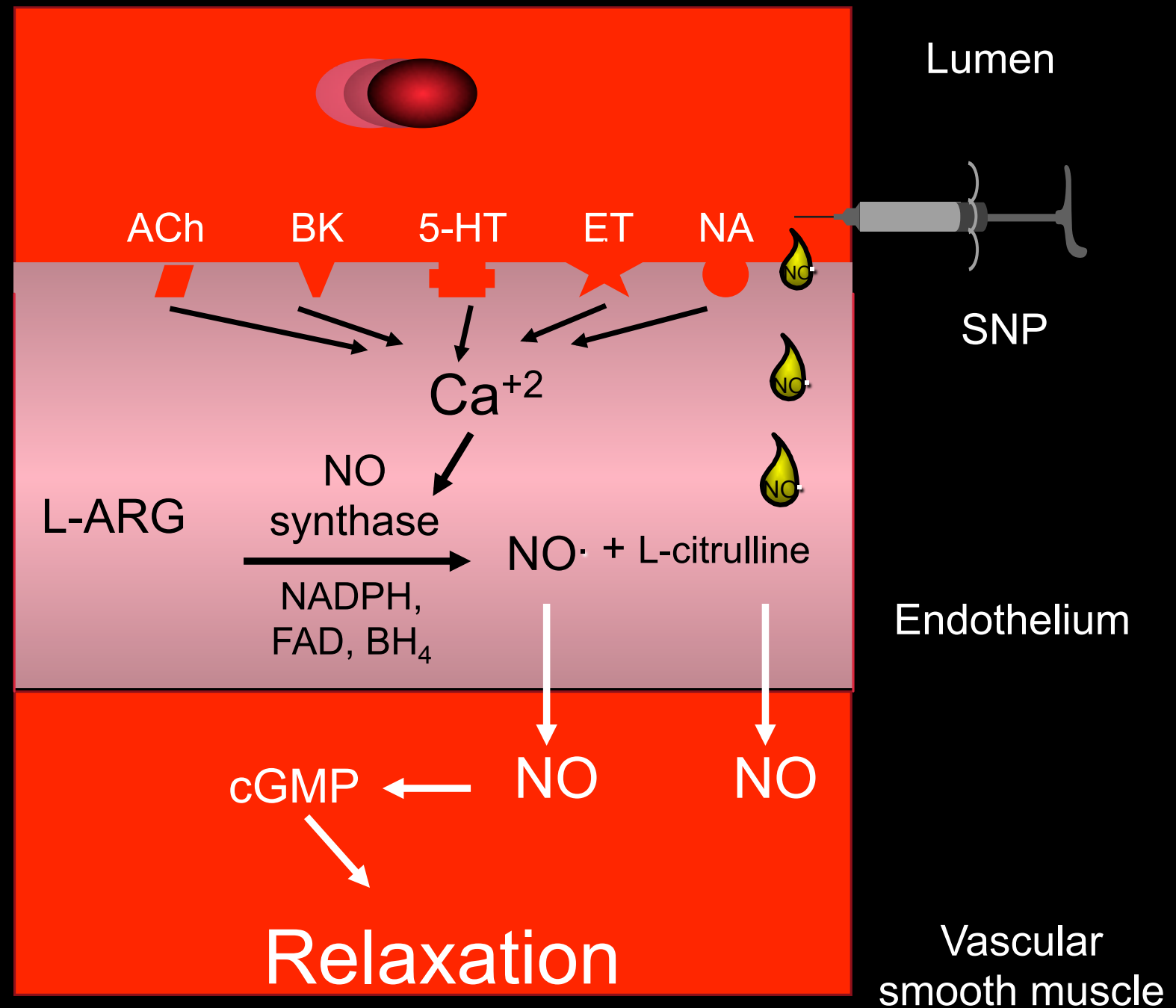
Furchgott, RF & Zawadzki, JV. Nature, 228: 373-6, 1980

NO release accounts for the biological activity of EDRF



Palmer et al., 1987

Nitric Oxide Synthesis



NOBEL PRIZE

of
Medicine
&
Physiology

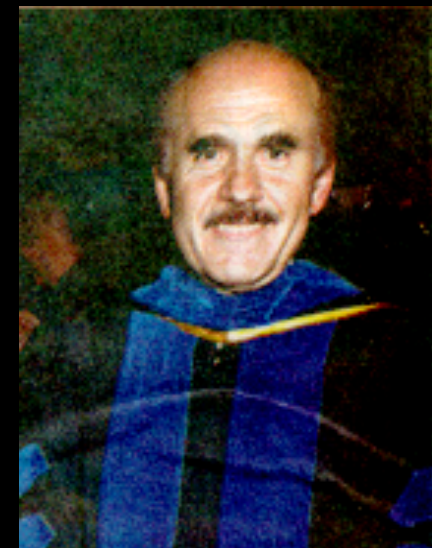
1998



Robert Furchgott



Ferid Murad



Louis Ignarro

Nitroprussiato de Sódio

Nitratos Orgânicos

NO

RNO_2

NO

S-nitroso-tiol

+

GC
(inativa)

GC
(ativa)

Músculo
Liso
Vascular

PDE5

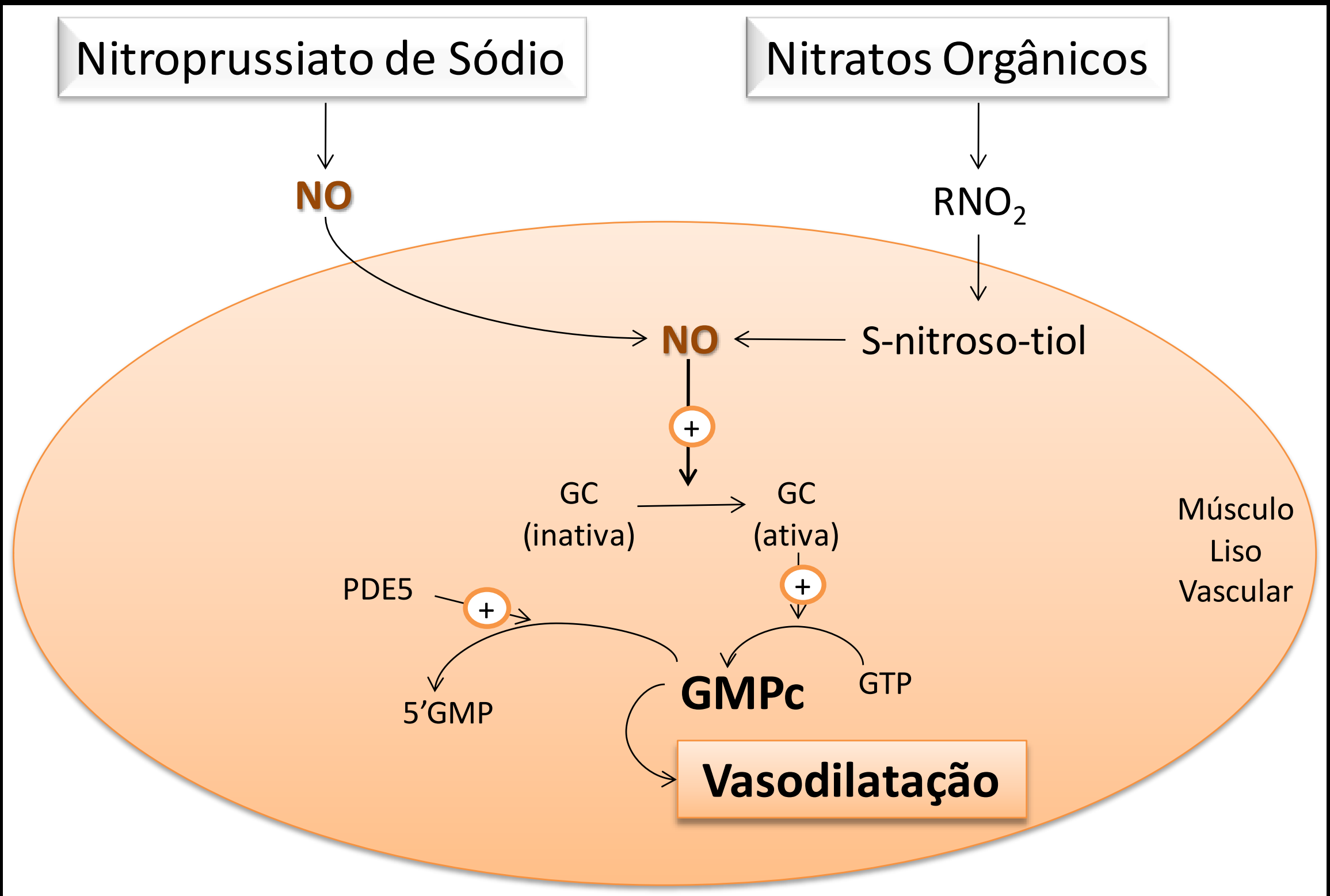
+

5'GMP

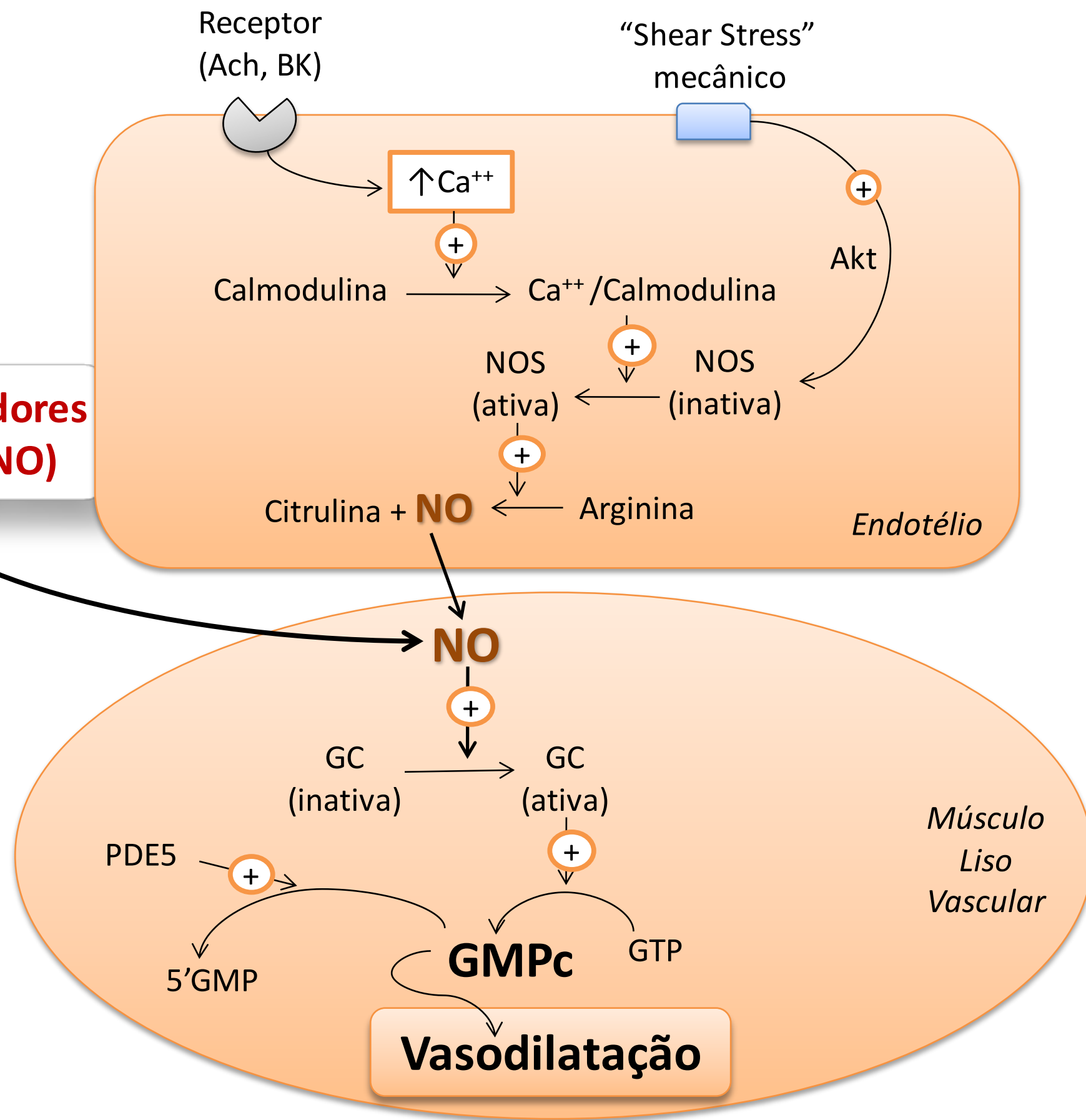
GMPc

GTP

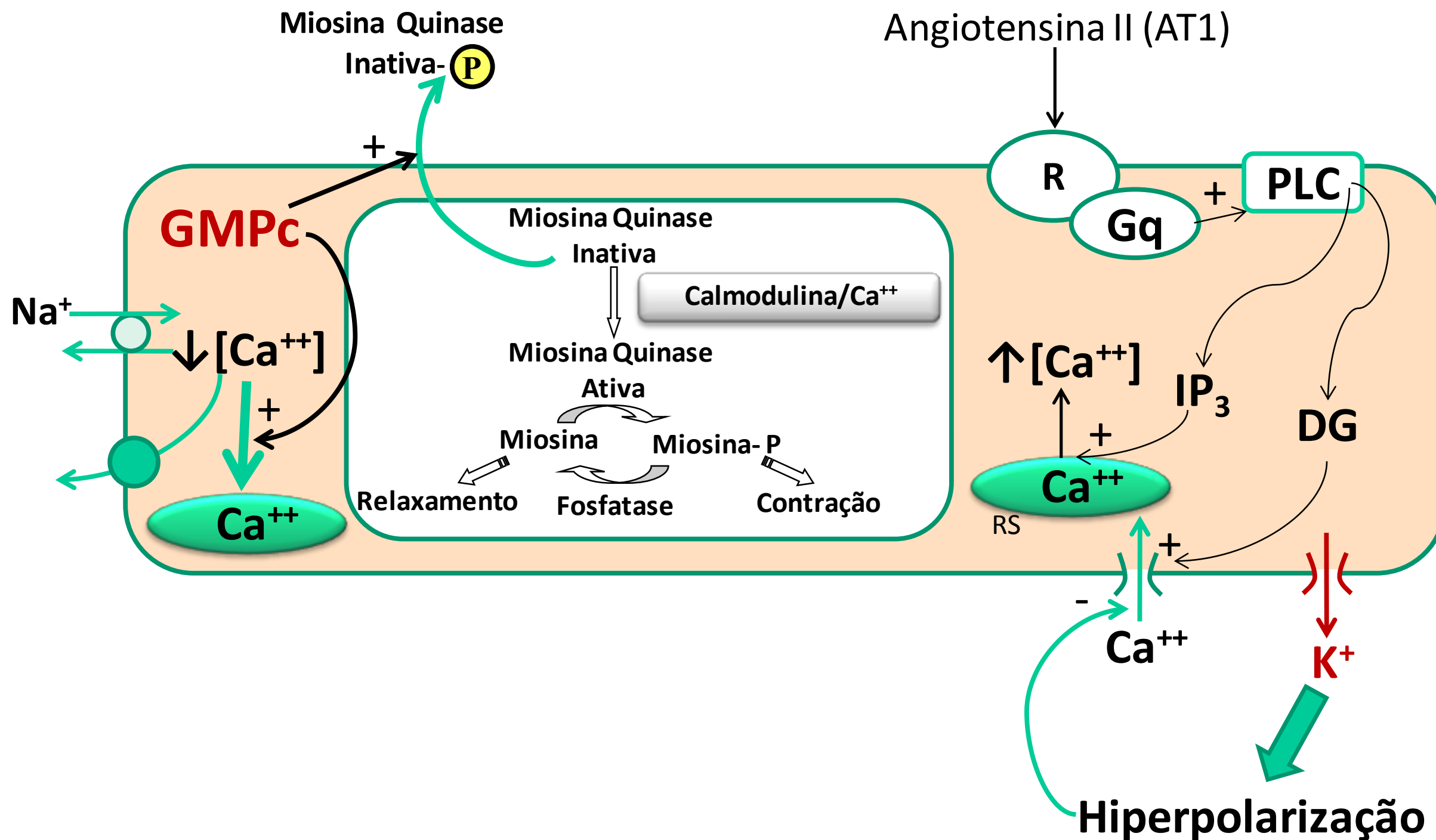
Vasodilatação



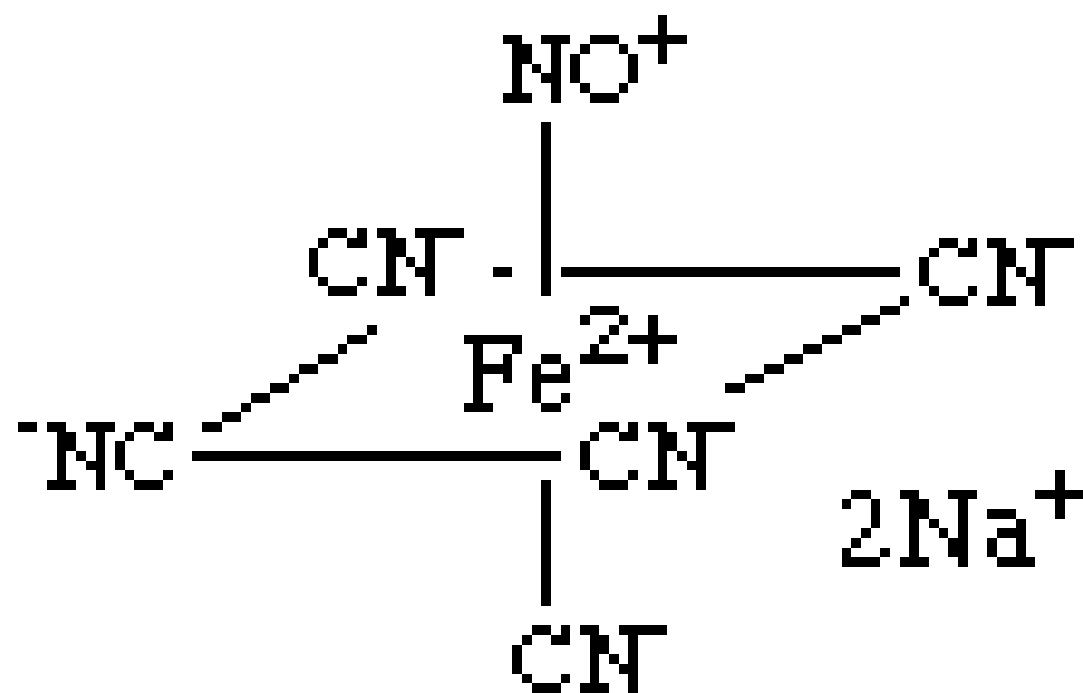
**Nitrovasodilatadores
(Doadores de NO)**



Noradrenalina ($\alpha 1$)
Adrenalina ($\alpha 1$)
Angiotensina II (AT1)

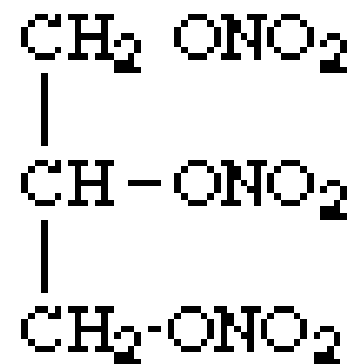


Vasodilatador Arterial e Venoso

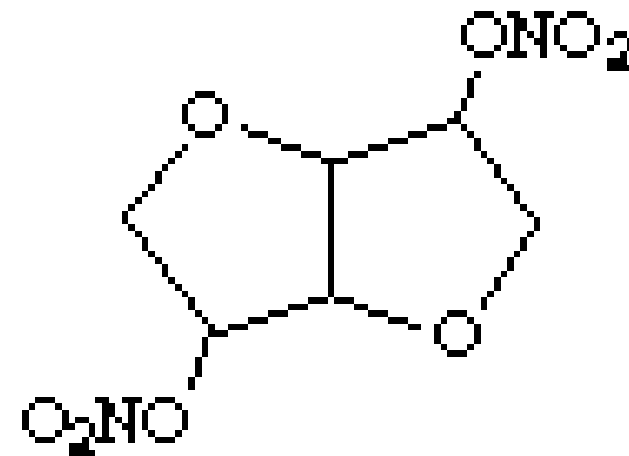


Nitroprussiato de Sódio

Vasodilatador Venoso

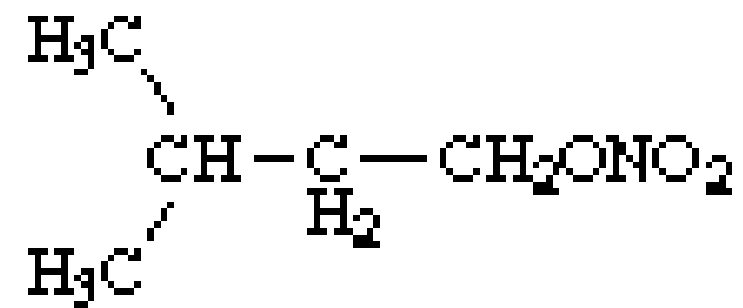


Trinitrato de Glicerila



Dinitrato de Isossorbida

Nitratos Orgânicos



Nitrato de Amila

Angina pectoris:

Sensação dor e pressão no peito
↑ exercício físico/stress ↓ repouso



Sintoma principal de
isquemia do miocárdio



Fluxo coronariano insuficiente para fornecer
a demanda de O_2 requerida pelo coração



ISQUEMIA

Grau de
Contratilidade

Diferença AV
 O_2

Frequência
Cardíaca

Demanda
 O_2

$\neq$

Suprimento
 O_2

Distribuição
Reg miocárdio

Tensão
parede

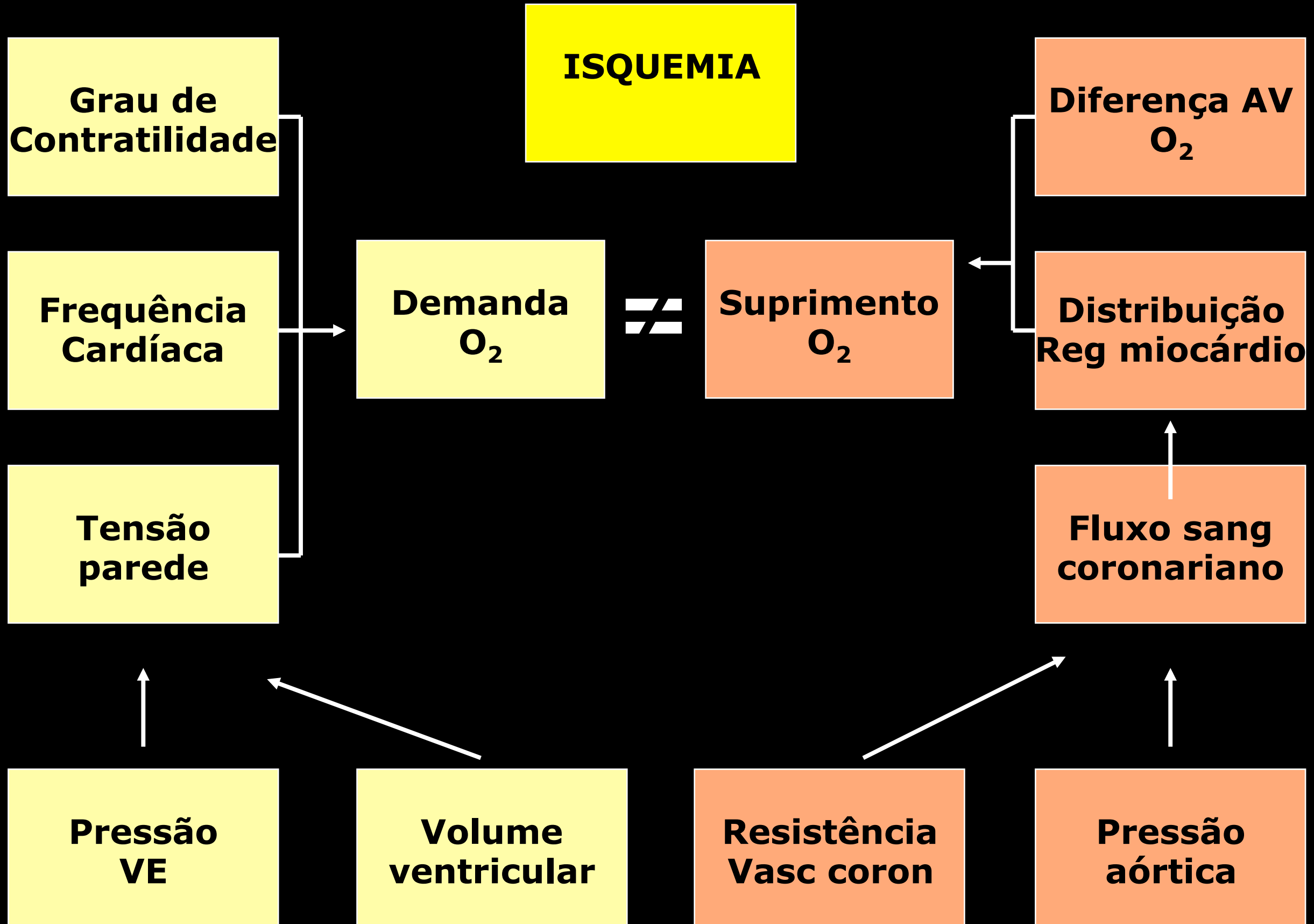
Fluxo sang
coronariano

Pressão
VE

Volume
ventricular

Resistência
Vasc coron

Pressão
aórtica



Intervenção farmacológica para isquemia do miocárdio

Objetivos:

- ↑ fluxo coronariano
- ↓ necessidade energética/demanda cardíaca
- Interromper ou reverter a oclusão arterial para evitar ou minimizar a morte de células cardíacas

Tratamento farmacológico da isquemia do miocárdio

Nitratos orgânicos

Antagonistas β -adrenérgicos

Bloqueadores de canais para Ca^{2+}

Ativadores de canais para K^{+}

Anti-agregantes plaquetários ou trombolíticos

Inibidores da HMG-coA redutase



Nitrovasodiladores

Tetranitrato eritritil

Tetranitrato penta eritritol

Dinitrato de isossorbida Isordil®, Isocord®

Mononitrato de isossorbida Monocordil®,

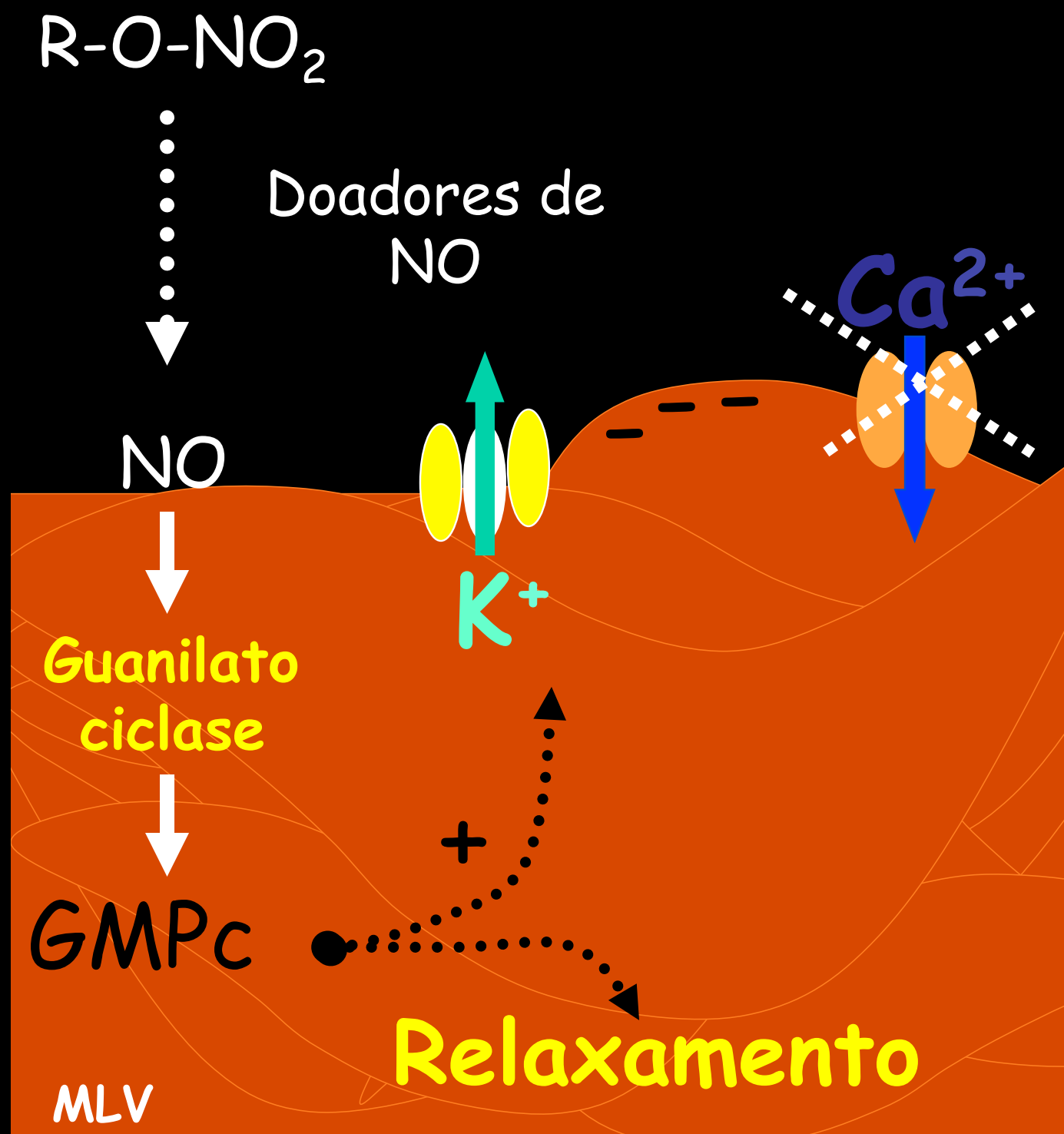
Propatilnitrato Sustrate®

Nitroprussiato de sódio Nipride®,

Nitroglicerina Nitradisc®, Nitroderm



Nitratos Orgânicos



Mecanismo de ação

Doadores de NO

↑ GMPc
hiperpolarização
↓ Ca^{2+}_i

↑ Relaxamento

vasodilatação

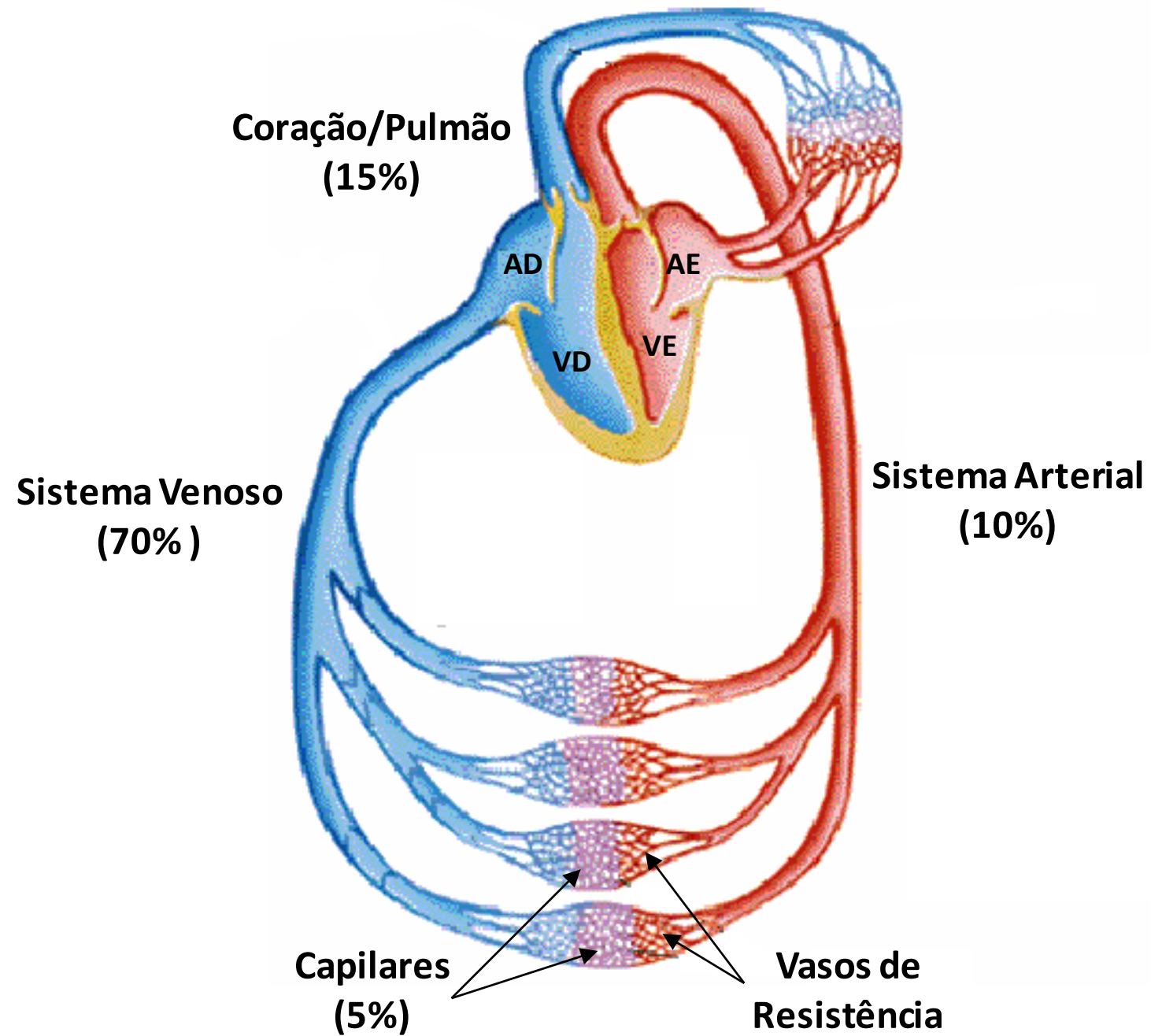
Mecanismo de ação dos Nitratos:

↓ demanda cardíaca /consumo O_2 miocárdio

- ↓ pré-carga (↓ retorno venoso) por ação nas vênulas
- ↓ pós-carga (vasodilatação arteriolar periférica)

↑ suprimento O_2 cardíaco

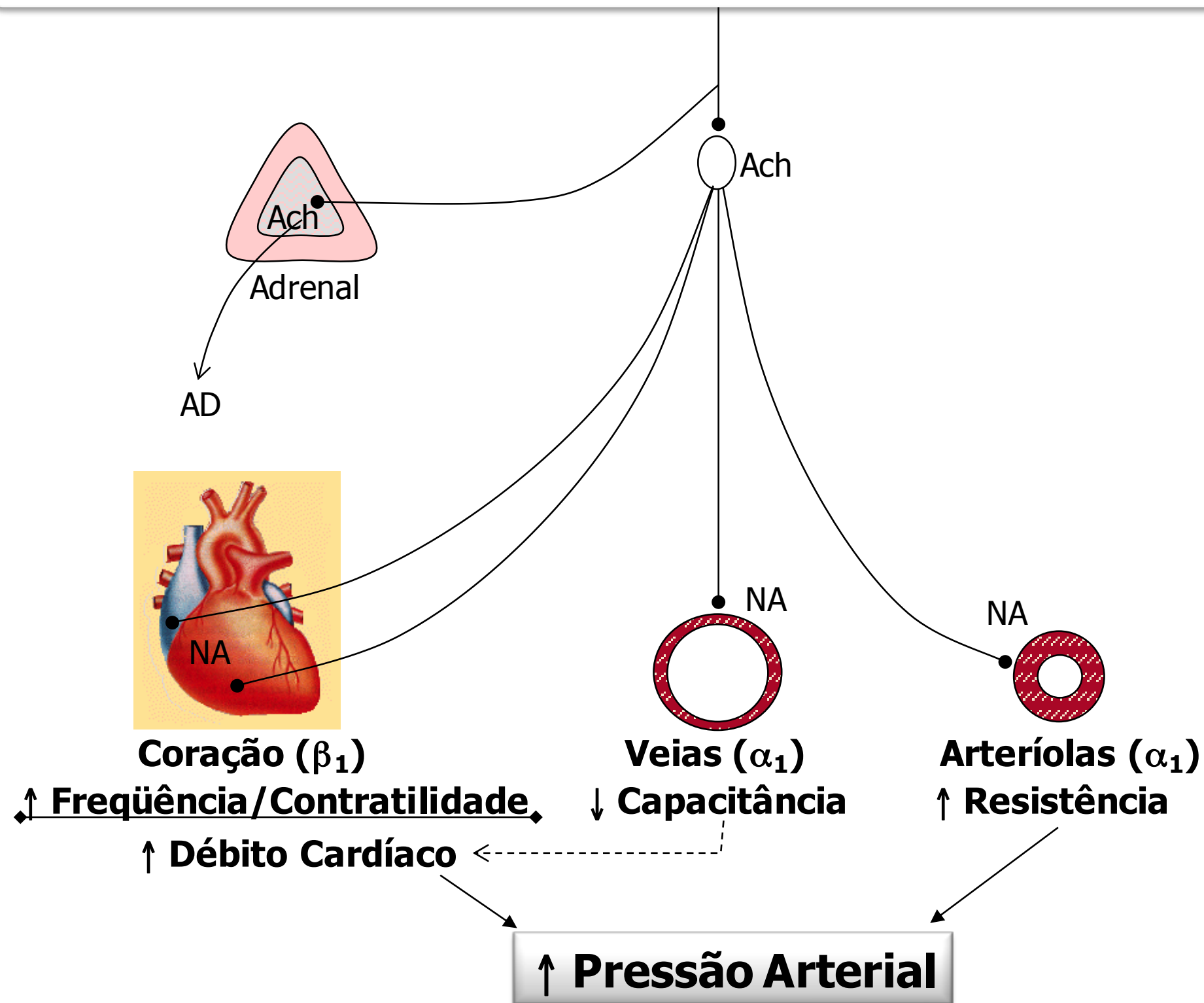
- dilatação artérias coronárias
- redistribuição fluxo sanguíneo miocárdio para áreas isquêmicas



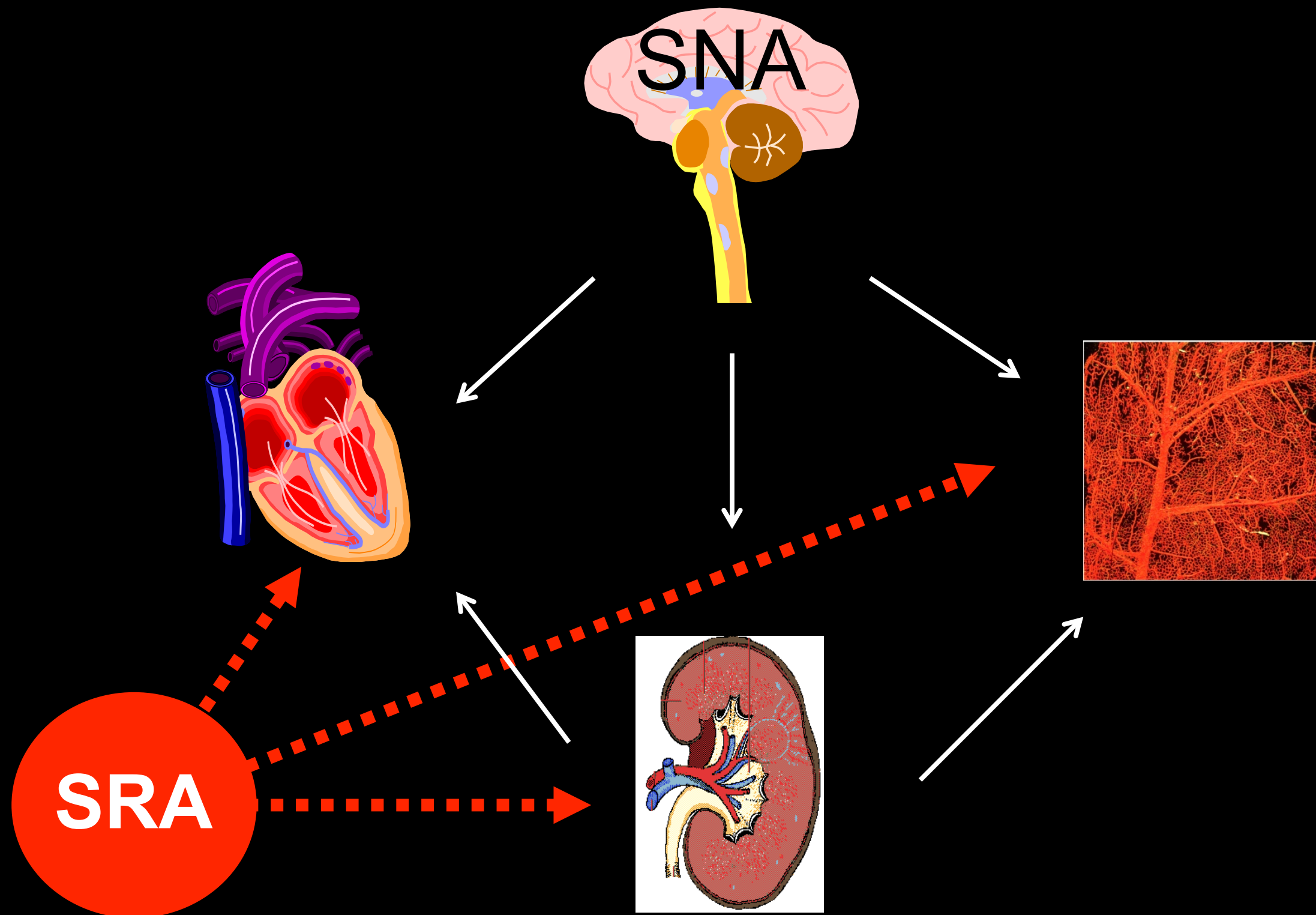
$$PAM = DC \times RP$$

$$FC \times VS$$

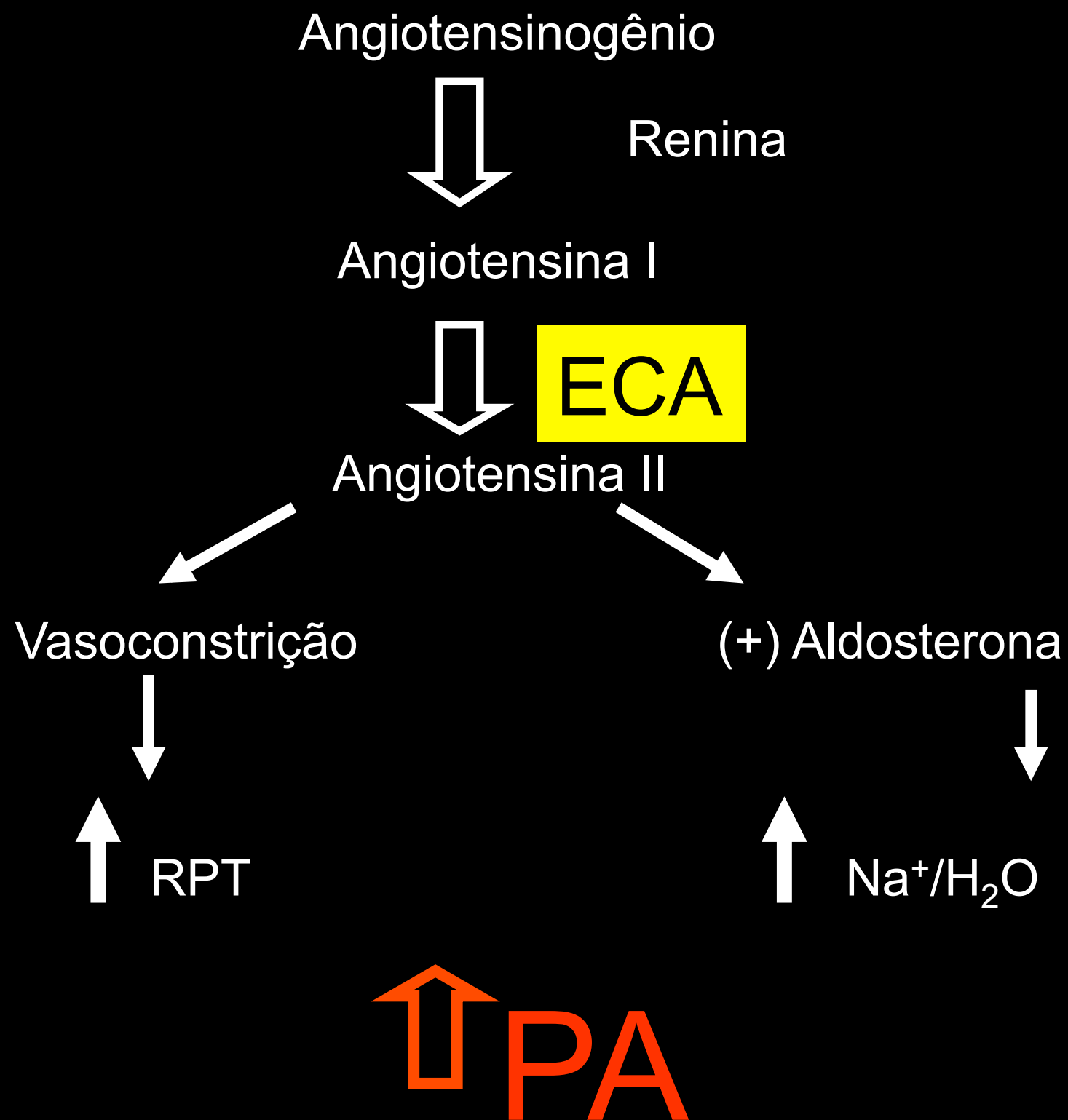
Efeitos da Estimulação Simpática no Sistema Cárdio-Vascular



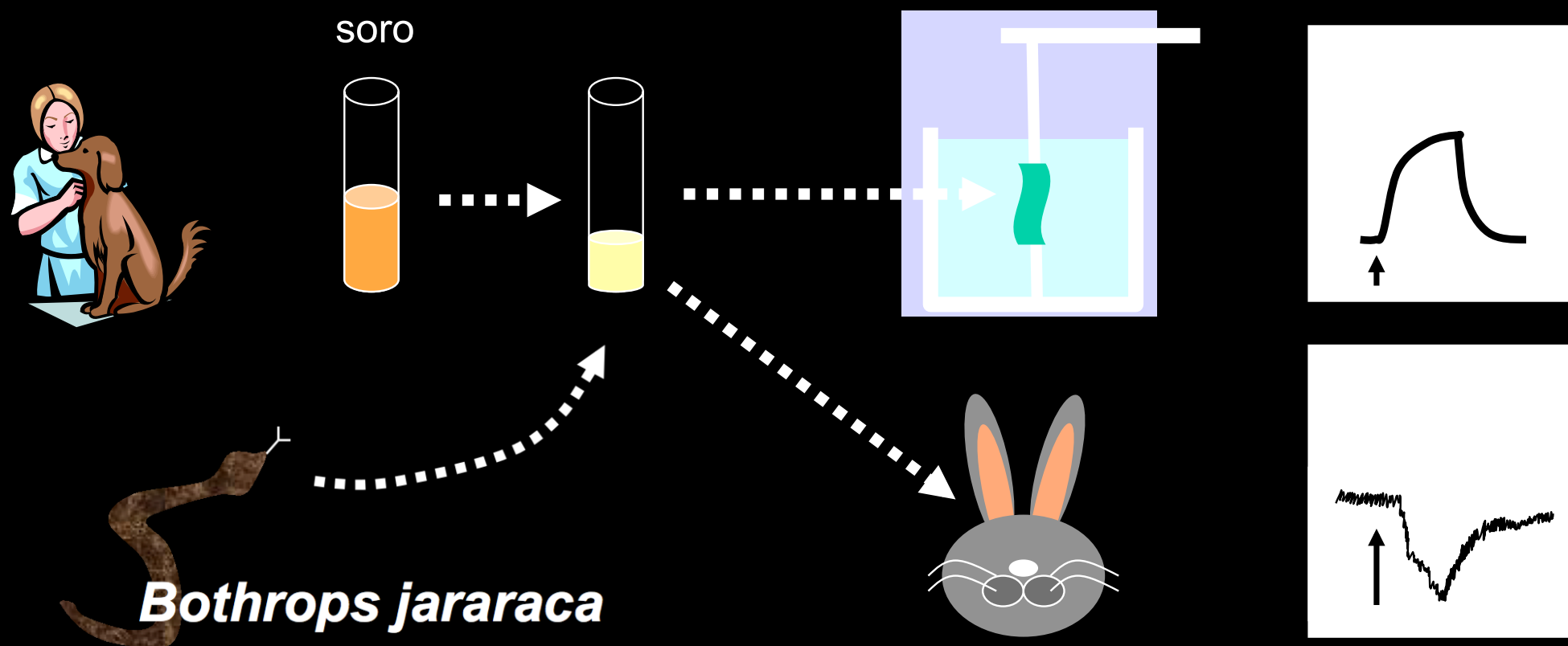
Mecanismos de Controle da PA



Inibidores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona



Prof. Maurício Rocha e Silva - 1949



Bradicinina

Bradys
Lento

Kinein
movimento

ROCHA E SILVA M, BERALDO WT, ROSENFELD G. Am J Physiol. 1949.
Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin.



BRADYKININ, A HYPOTENSIVE AND SMOOTH MUSCLE STIMULATING FACTOR RELEASED FROM PLASMA GLOBULIN BY SNAKE VENOMS AND BY TRYPSIN

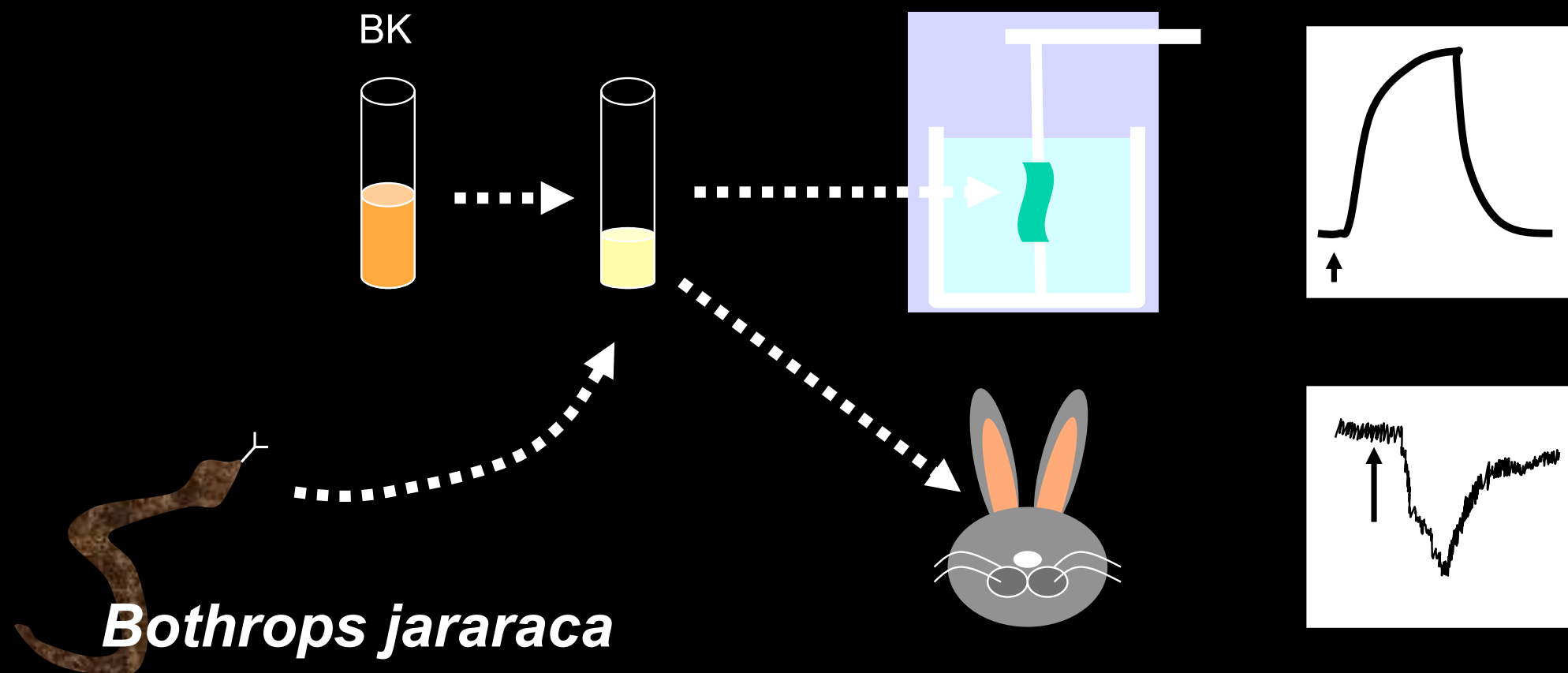
M. ROCHA E SILVA, WILSON T. BERALDO¹ AND G. ROSENFELD²

From the Department of Biochemistry and Pharmacodynamics, Instituto Biológico

SÃO PAULO, BRAZIL

IN THE course of experiments on the physiological action of the venom of *Bothrops jararaca*, we found that some blood samples taken from a dog after the injection of minute doses of the venom had a stimulating effect upon the isolated gut of the guinea pig. This was not due to direct action of the venom since the gut had been previously made refractory to it; no desensitization could be observed after several additions of the serum to the perfusing bath containing the piece of guinea pig ileum. The stimulating principle disappeared from the blood very quickly after injection and could not be detected in samples taken a few minutes later.

Prof. Sérgio Ferreira - 1965



Fator Potencializador de Bradicinina
BPF

A BRADYKININ-POTENTIATING FACTOR (BPF) PRESENT IN THE VENOM OF *BOTHROPS JARARACA*

BY

S. H. FERREIRA

From the Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, U.S.P. Ribeirão Preto, E.S. Paulo, Brasil

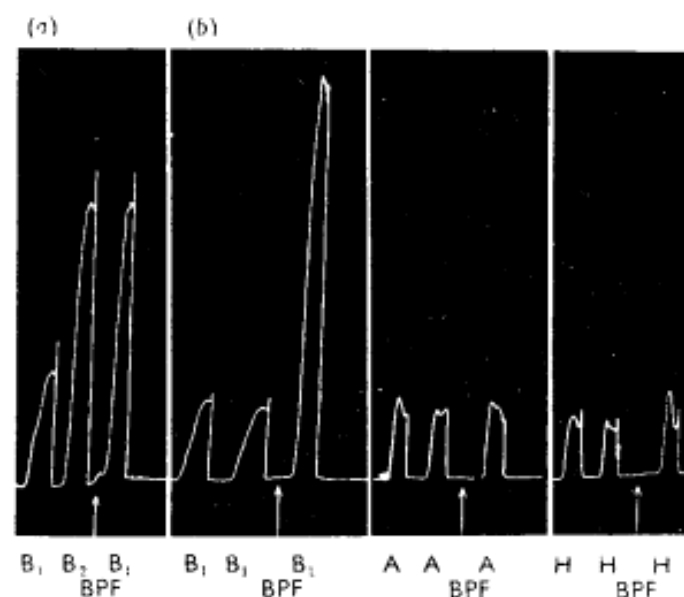


Fig. 3. Action of BPF upon contractions elicited by bradykinin, acetylcholine and histamine in the guinea-pig ileum. (a) "One potentiating unit," the dose of BPF (2 μ g, at the arrow) which increases the effect of a single dose of bradykinin ($B_1=0.05 \mu$ g) to match that of a double dose ($B_2=0.1 \mu$ g). (b) 10 μ g of BPF was added (at the arrows) before bradykinin (B_1), acetylcholine ($A_1=0.01 \mu$ g) and histamine ($H=0.02 \mu$ g). The volume of the perfusion bath was 5 ml.

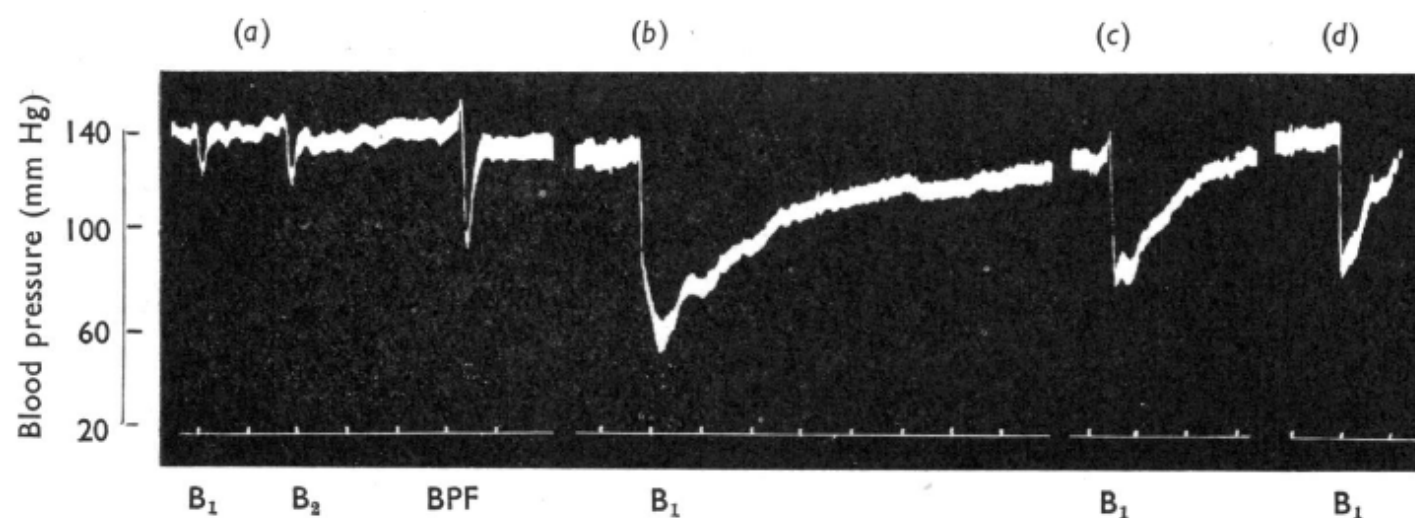
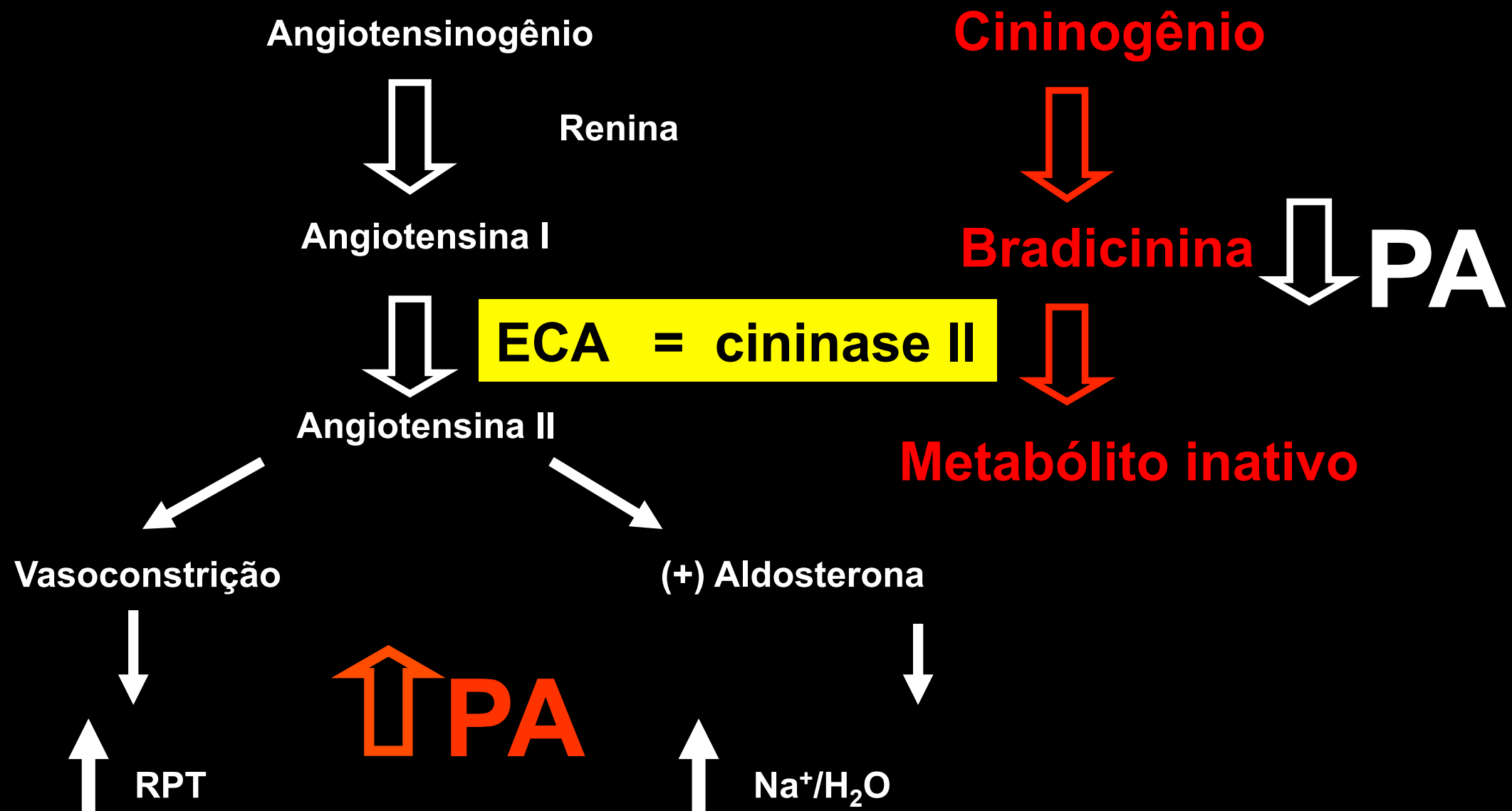


Fig. 4. The effect of bradykinin potentiating factor (BPF) upon the arterial hypotension produced in a cat by bradykinin. (a) Before; (b), (c) and (d) 3, 15 and 30 min after 2 mg/kg of BPF. B_1 , 1 μ g/kg and B_2 , 2 μ g/kg of synthetic bradykinin. Drugs were injected intravenously. Time marks, 1 min.

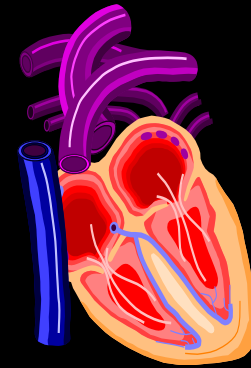


Aspectos históricos

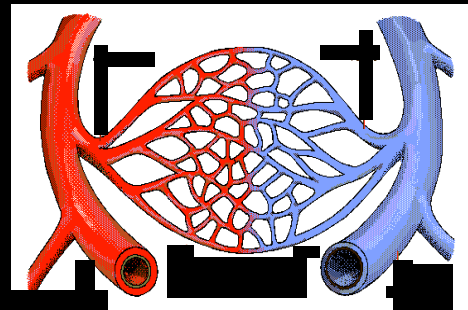
1970 – Erdos – ECA e cininase II são a mesma enzima



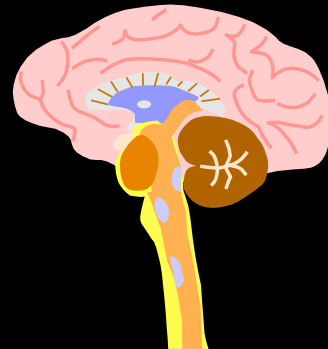
Angiotensina II



Efeitos tróficos



Vasoconstrição



Efeitos SNC

↑ Efluxo simpático

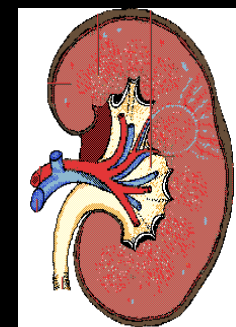
↓ Sensibilidade Baroreflexo

Efeito dipsogênico

↑ Liberação de vasopressina (ADH)

↑ Liberação de catecolaminas

Secreção de Aldosterona

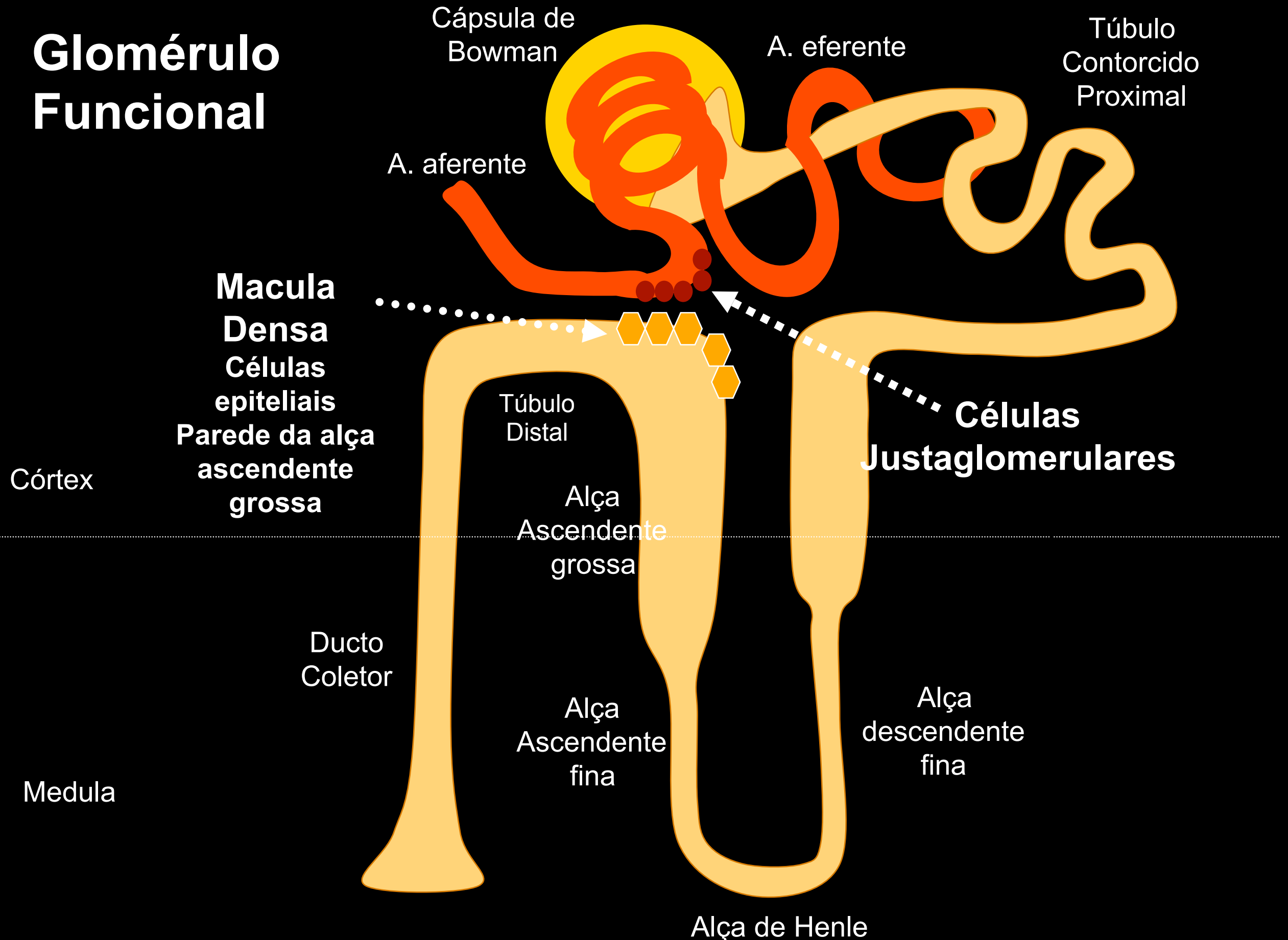


↑ reabsorção $\text{Na}^+/\text{H}_2\text{O}$

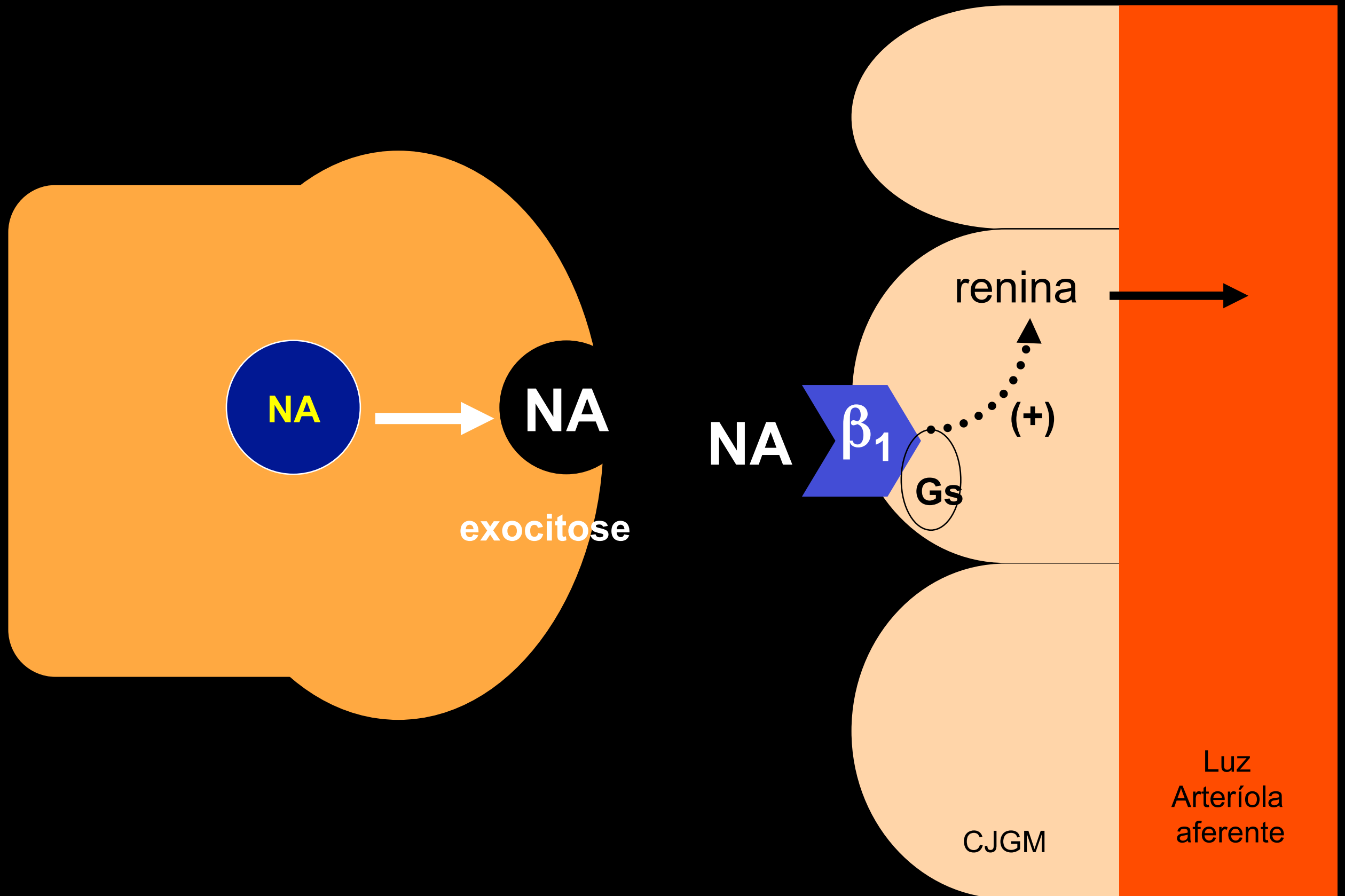
↑ RPT

↑ PA

Glomérulo Funcional



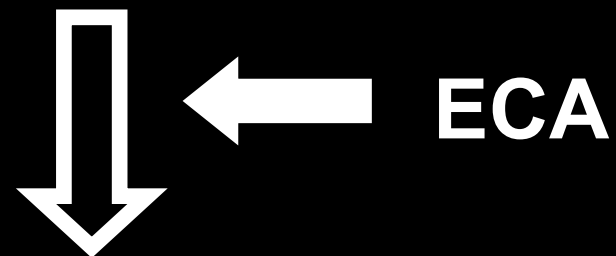
Modulação da secreção de renina



Angiotensinogênio



Angiotensina I



Angiotensina II



**Contração
Proliferação celular**

Inibição da ação
da renina

Inibidores da
ECA

Antagonistas
AT1

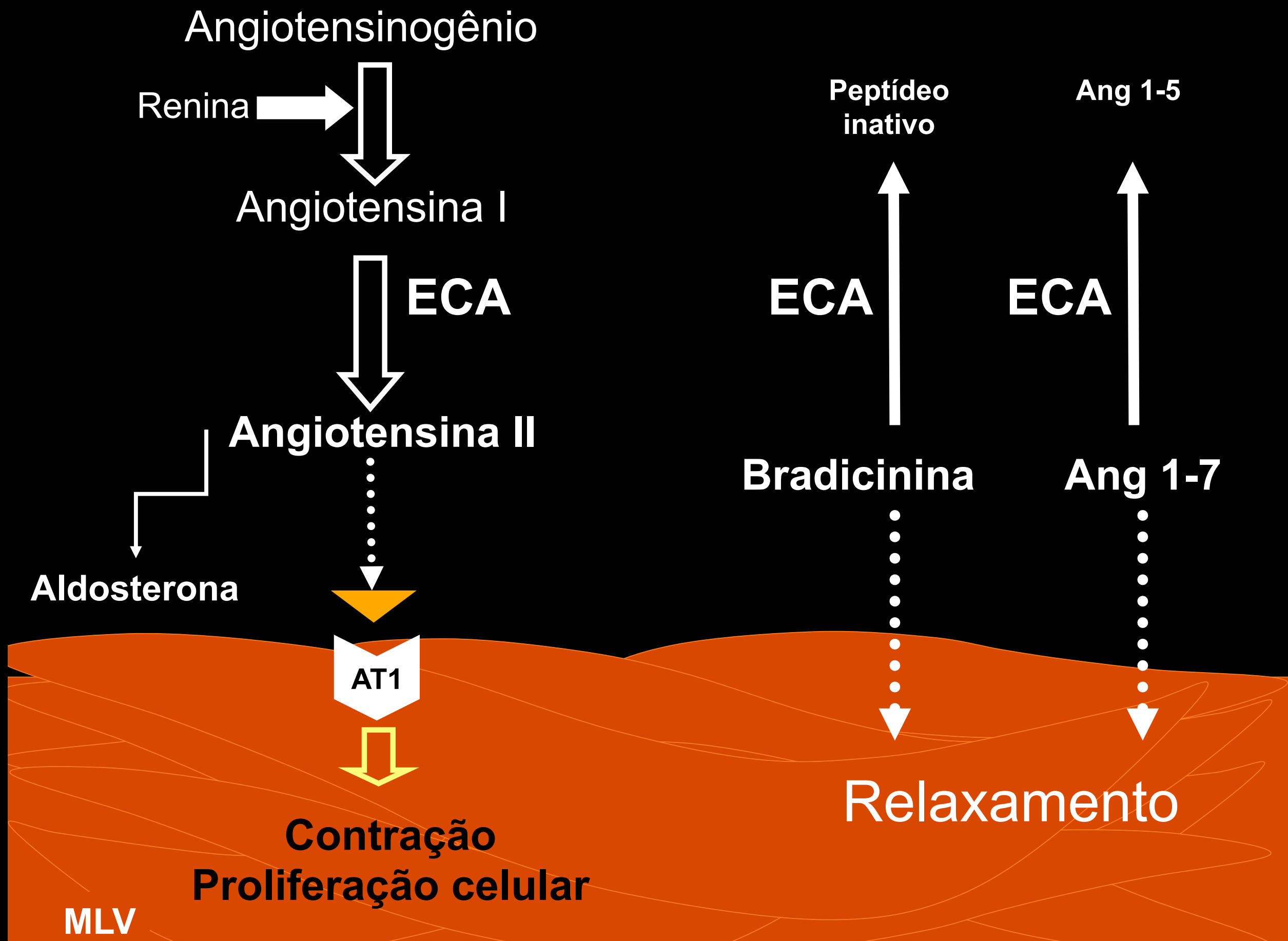
Inibição da ação da renina

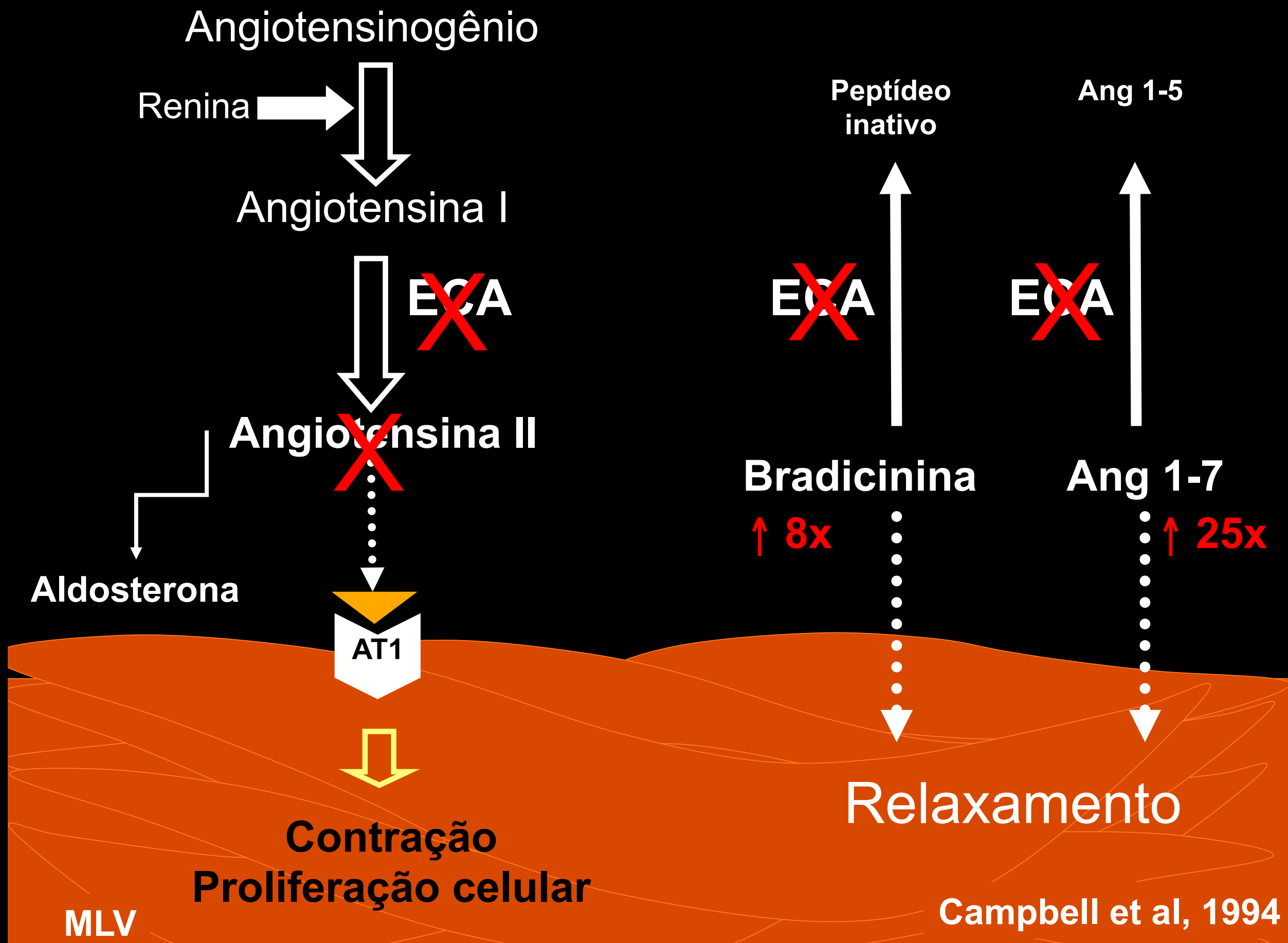
- ✓ **Anticorpos Anti-renina**
- ✓ **Análogos inativos do Angiotensinogênio**
- ✓ **β -bloqueadores**

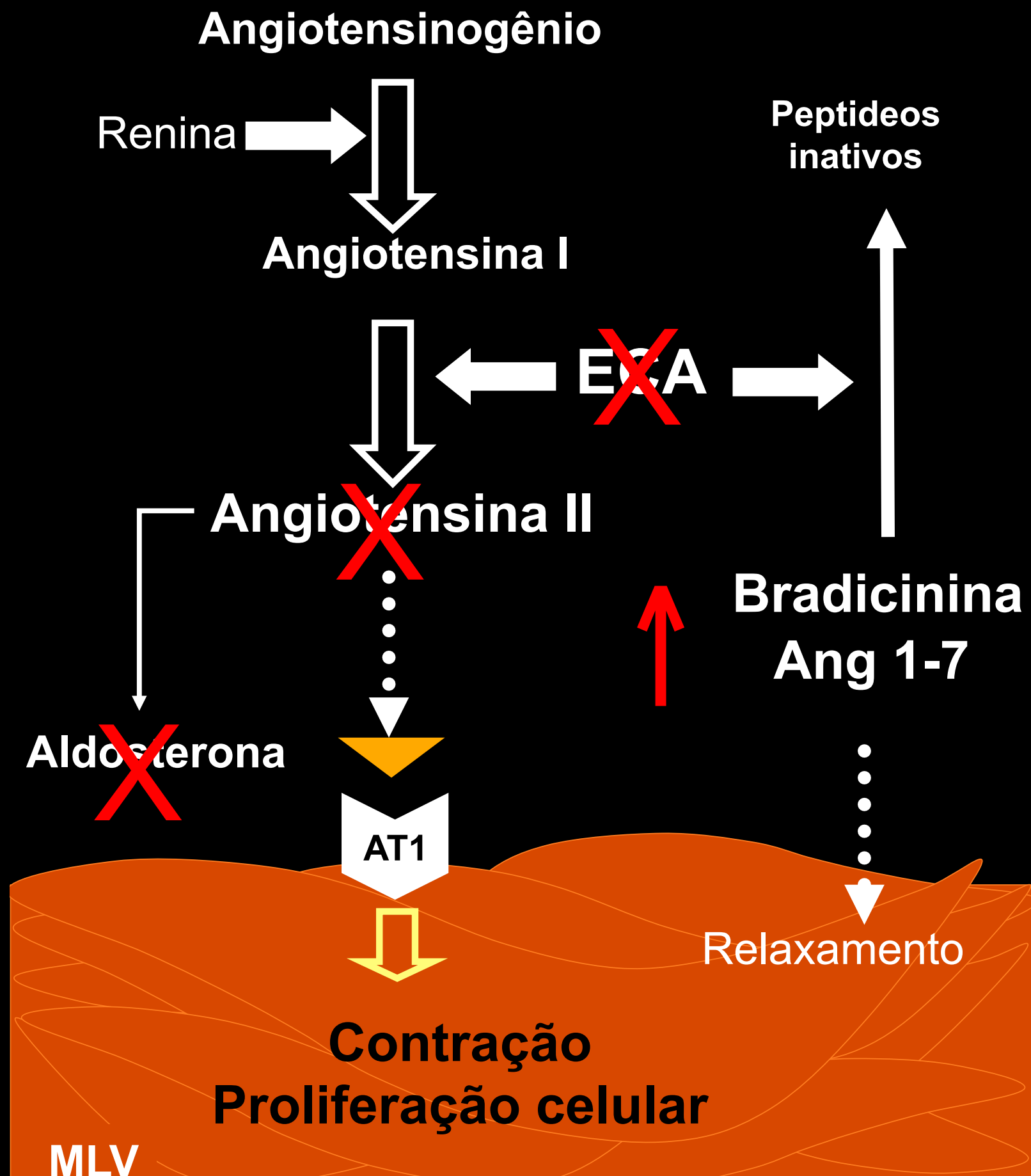
↓ Absorção ineficiente
Alta taxa metabolização hepática

Enalkiren
Remikiren

Alisquireno



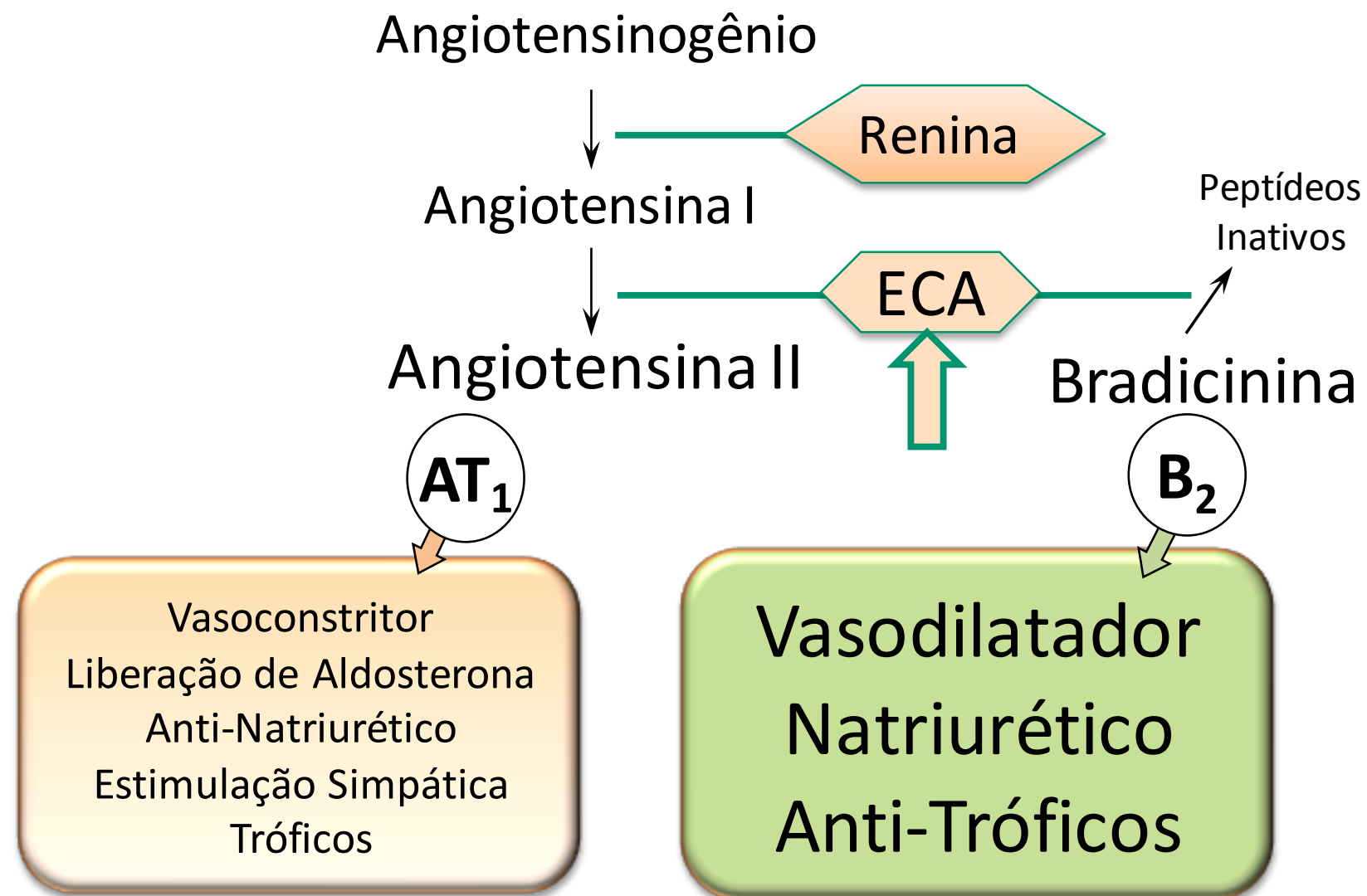


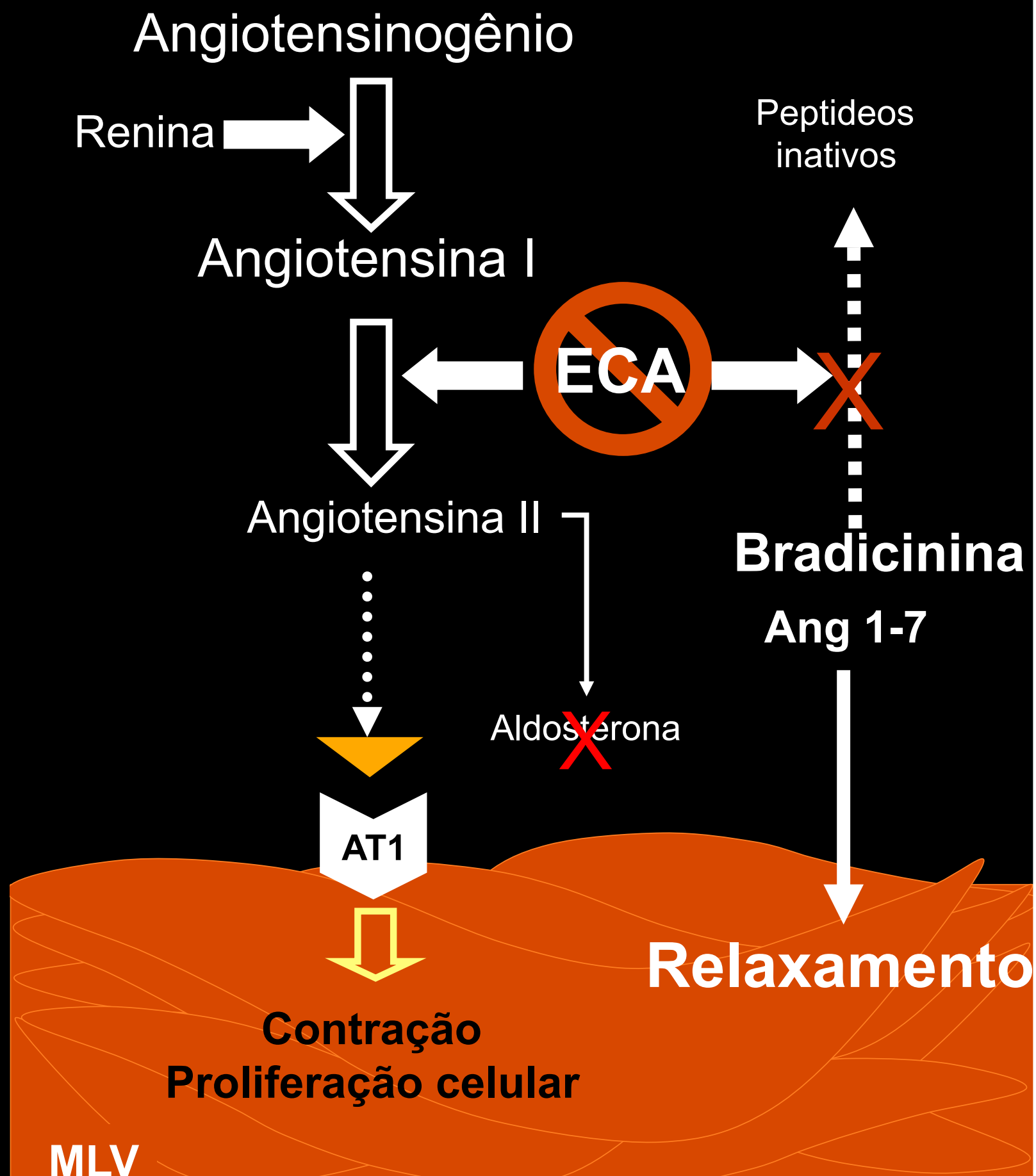


Inibidores da ECA

Captopril
Enalapril
Lisinopril
Benazepril
Fosinopril

Principais efeitos induzidos por IECA



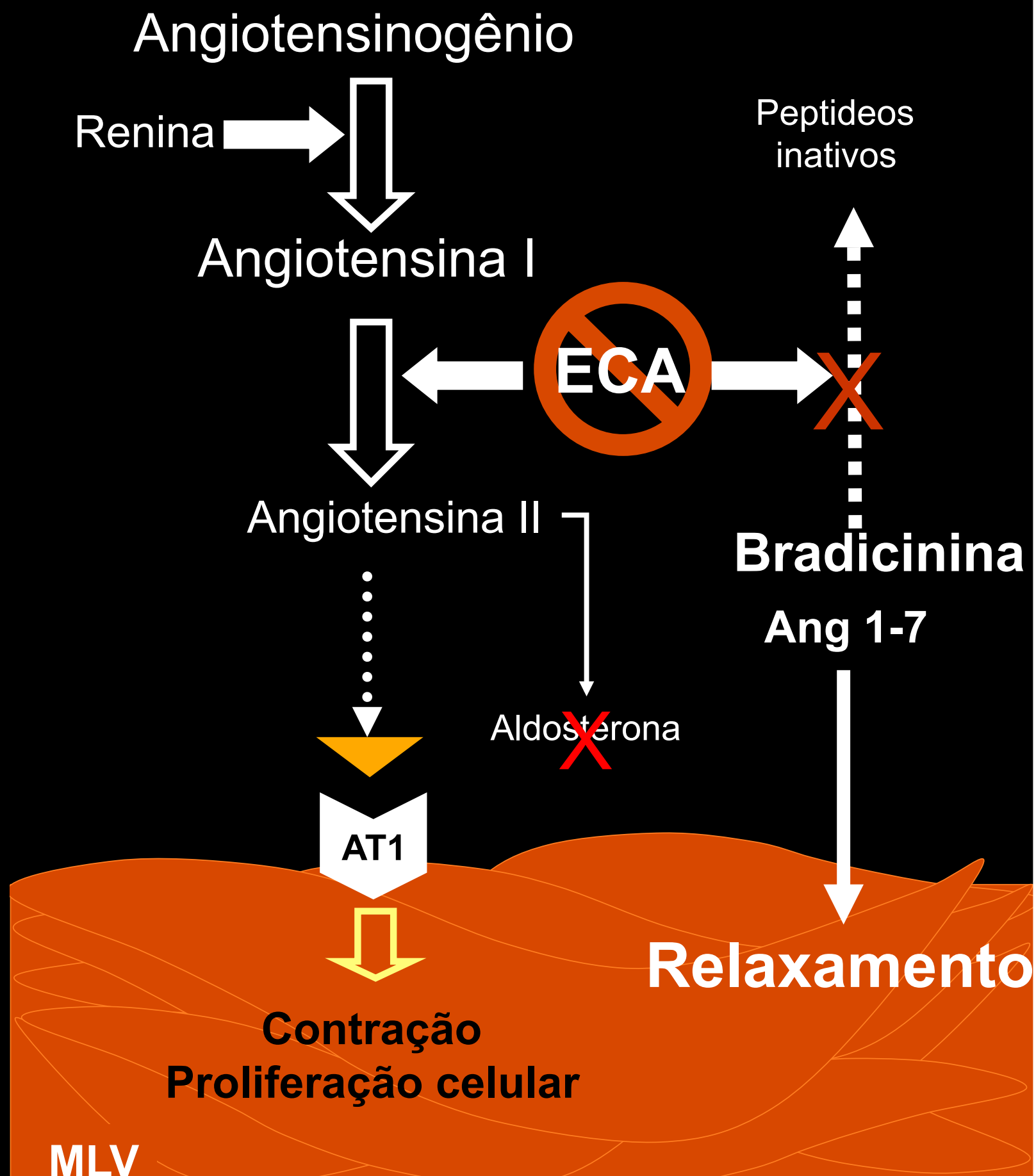


Inibidores da ECA

Usos terapêuticos

Hipertensão arterial

Insuficiência cardíaca



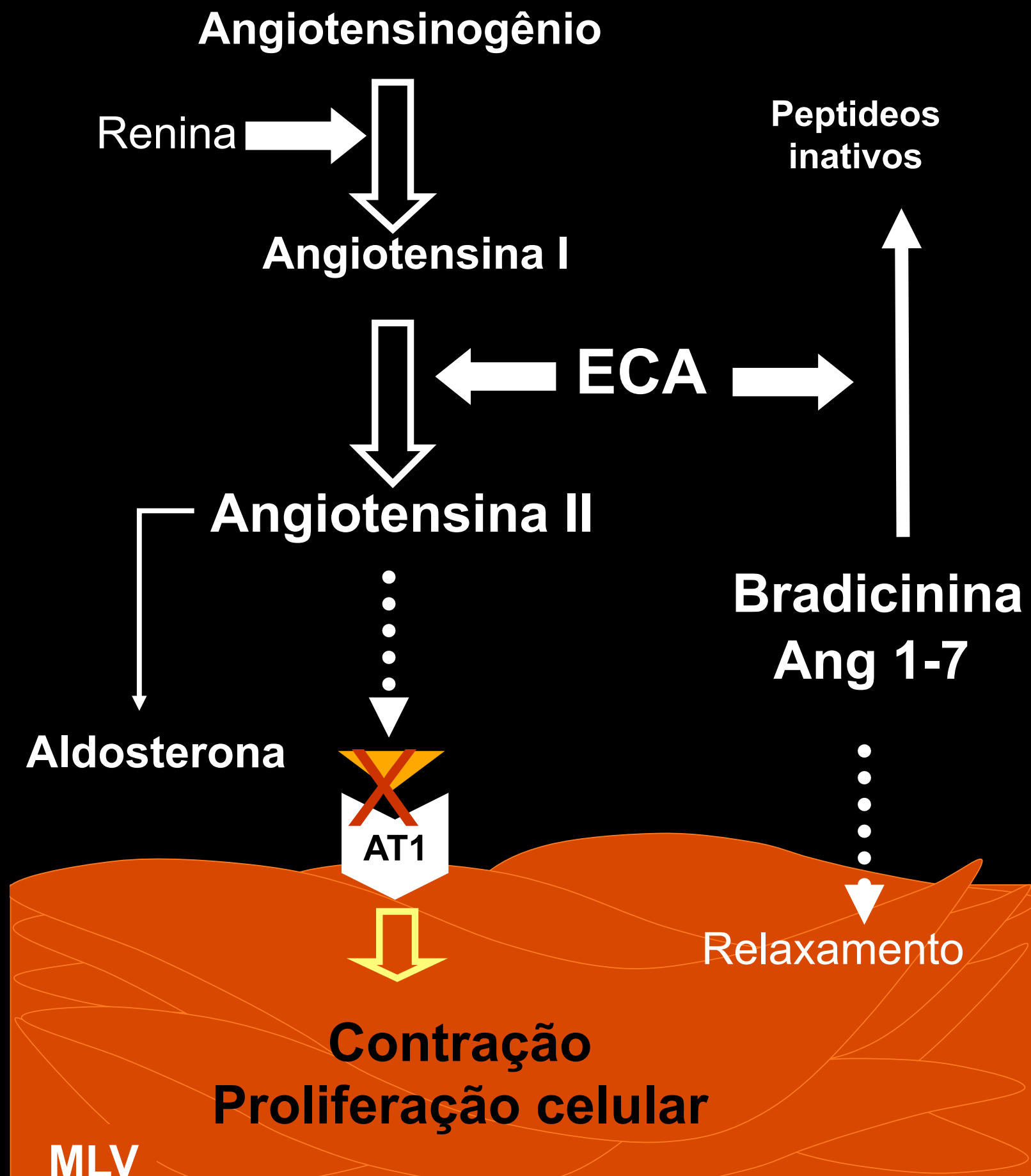
Inibidores da ECA

Efeitos colaterais

Edema angioneural
Hipotensão
Tosse
Hiperpotassemia

Contra-indicações

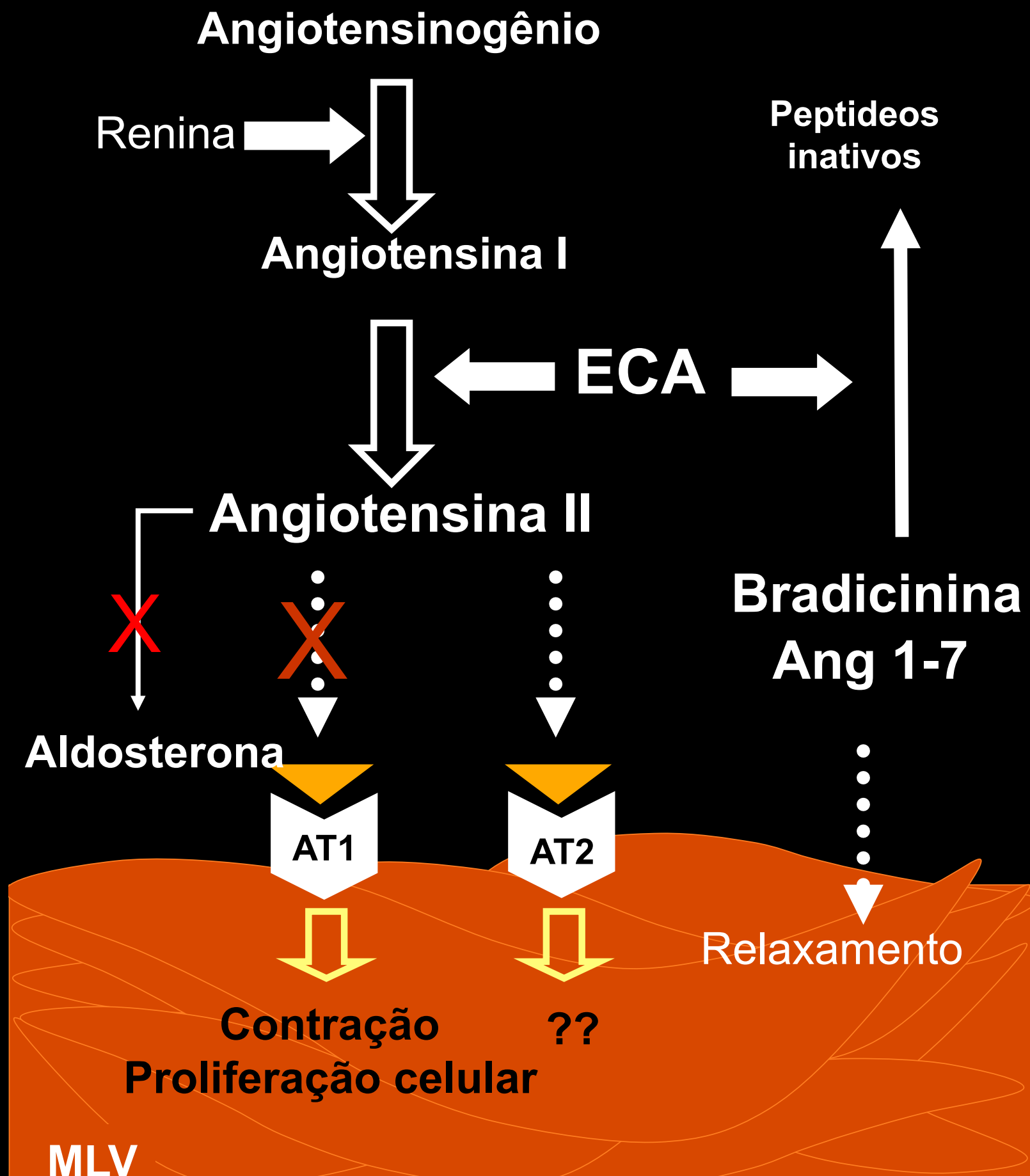
Gravidez
AINE_s
Não associar com
diuréticos
poupadores de K



Antagonistas de receptor AT1

Saralasina

losartan
valsartan
candesartan
ibersartan
telmisartan



Antagonistas de receptor AT1 para Angiotensina

Bloqueio da ação da Ang II mais completo que os IECA

Efeitos Colaterais
Gastrintestinais
Cefaléia

Principais efeitos induzidos por antagonistas de receptor AT1

