

Centro de Informação sobre Medicamentos – CIM – Unisantos
cim@unisantos.br
Avenida Conselheiro Nébias, 300, 11015 002 - Santos SP.

Informativo Terapêutico – Anti-hipertensivos

A hipertensão arterial sistêmica - HAS é, sabidamente, um importante fator de risco para os problemas cardiovasculares (doença cerebrovascular, doença arterial coronária, insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica e doença vascular de extremidades). A transição epidemiológica constatada em diversos países em desenvolvimento, também pôde ser vista no Brasil, a partir da década de 60.

As taxas de prevalência de valores pressóricos superiores à 140/90 mmHg, na população urbana adulta brasileira, variam de 22,3% a 43,9%, de acordo com vários estudos elaborados. No período de 1998 a 2001, cerca de 1.400.000 pessoas foram internadas devido a ICC, outras 800.000 por AVC, 550.000 por HAS e mais 500.000 por apresentarem doença arterial coronária. (SOCIEDADE, 2004a).

À parte das importantes indicações não medicamentosas (atividades físicas, nutricionais, de comportamento) para o controle dos níveis pressóricos adequados (SOCIEDADE, 2004a) (ARAÚJO, 2004), o uso de medicamentos é uma estratégia indispensável a partir de certo grau de comprometimento orgânico.

Muitas classes de medicamentos podem ser usadas para o controle da HAS. De forma simplificada, podemos entender que os medicamentos usados visam diminuir os parâmetros que constituem a pressão arterial: o débito cardíaco e a resistência periférica total. As classes de medicamentos usadas são: diuréticos (tiazídicos, de alça ou poupadores de potássio), simpatolíticos (de ação central, antagonistas β -adrenérgicos e antagonistas α -adrenérgicos), vasodilatadores arteriais e venosos, bloqueadores dos canais de Ca^{++} , inibidores da enzima conversora de angiotensina - IECA – e antagonistas do receptor da angiotensina II. (HARDMANN & LIMBIRD, 2003).

Farmacoterapia – O uso de medicamentos inicia-se quando esgotadas as alternativas das terapias não-farmacológicas, ou seja, estratégias alimentares, restrição ao fumo, redução de bebidas alcoólicas, redução de peso, atividades físicas compatíveis à higidez do momento, práticas de relaxamento.

A opção preferencial será por iniciar-se monoterapia com uma das classes farmacêuticas citadas, com exceção dos vasodilatadores diretos e alfa-bloqueadores, que são contra-indicados para serem usados de forma exclusiva. Os diuréticos serão sempre uma das referências quando a opção do tratamento for pela associação de medicamentos (RASSI JÚNIOR, 2002) (FUCH, ZEN & Melchior, 2000) (SOCIEDADE, 2004a).

Diuréticos tiazídicos têm indicação de grau A em hipertensos, idosos ou não. A indicação grau A representa que esse conceito é fruto de um das seguintes formas de estudo: revisão sistemática, metanálise, ensaio clínico randomizado ou estudo de coorte com mais de 80% de seguimento (ESCOLA, 2002).

Outra classe farmacêutica com preferência para o início de tratamento são os beta-bloqueadores adrenérgicos. O propranolol, atenolol e metoprolol são os mais estudados e, portanto, são considerados como referência (ESCOLA, 2002). Os betabloqueadores e os diuréticos são significativamente eficientes para idosos entre 60 e 70 anos (MULROW et alii, 2004).

O aumento de estudos sobre o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona tem valorizado sobremaneira a importância dos IECA ou mesmo os antagonistas do receptor da angiotensina II. Alguns estudos recentes apontam modesta diminuição de doenças coronarianas para os usuários de IECA e bloqueadores dos canais de Ca^{++} . De todo modo, a escolha de medicamentos para o controle da HAS deve considerar o grupo populacional ao qual o hipertenso está incluído (WORLD, 2003).

DIURÉTICOS (HARDMAN & LIMBIRD, 2003, p.658-61).– Apesar de haver estudos mostrando a diminuição da resistência vascular por ação na musculatura lisa, os diuréticos têm como efeito principal a hipovolemia por interferir na reabsorção do Na^+ tubular. O início do tratamento dos diuréticos tiazídicos como monoterapia deve ser em pequenas doses (12,5 mg/dia de clortalidona ou hidroclorotazida) não maiores do 25mg/dia.

A associação com agentes poupadores de K^+ (triantereno ou amilorida) se faz necessário. Os IECA atenuam, em parte esta perda. Essa associação deve ser cuidadosa, pois poderá levar a uma situação de hiperpotassemia. A redução nos níveis pressóricos pode ocorrer em um prazo entre 2 a 4 semanas.

Os diuréticos, apesar de bem aceitos, devem ser reavaliados quando o usuário apresenta impotência sexual, gota, câibras musculares, *torsades de pointes*, aumento de LDL e da relação LDL/HDL. Para o caso de *torsades de pointes* os diuréticos não devem ser associados a medicamentos que possam causar taquicardia ventricular polimórfica.

Os diuréticos não são indicados para portadores de diabetes, nesse caso a escolha de monoterapia deve recair sobre os IECA.

Os diuréticos de alça, apesar de usados na HAS, não têm estudos significativos que acarretam vantagens para a sua escolha.

Os benzotiazídicos são os mais utilizados por permitirem uma ação anti-hipertensiva lenta. São indicados especialmente para negros, pacientes com reninas baixa e idosos.

Qualquer diurético pode causar em idosos, hipotensão ortostática como reação adversa na vigência de diarreia, vômitos ou diminuição da ingestão de líquidos. Pode também causar impotência.

BETABLOQUEADORES ADRENÉRGICOS (ESCOLA, 2000) – A atividade simpática dos betabloqueadores se dá por antagonismo competitivo ao mediador químico norepinefrina em sua interação aos receptores do tipo beta. Os betabloqueadores podem ser seletivos ou não. Para que a ação se dê preferencialmente no coração, diminuindo as reações adversas sistêmicas, o agente betabloqueador deve ser seletivo para os receptores do tipo beta-1.

Como já citado, o uso de propranolol, atenolol ou metoprolol é indicado em função de serem mais estudados. O atenolol e o metoprolol são cardio-seletivos dose dependente, ou seja, em doses terapêuticas pouco agem em receptores do tipo beta-2 (brônquico e músculo liso vascular). Quando as concentrações plasmáticas estão maiores podem inibir, principalmente, beta-2 brônquicos e, portanto, são contraindicados para indivíduos com asma.

De um modo geral, o bloqueio betacardíaco resulta em diminuição da condução atrioventricular e supressão da automação, redução de frequência e débito cardíacos, com diminuição do trabalho do coração e do consumo miocárdico de oxigênio. Devido ao seu mecanismo de ação, podem ser usados em cardiopatia isquêmica, insuficiências cardíacas, hipertensão arterial e arritmias cardíacas.

As RAM características estão relacionadas às reações de hipersensibilidades e diminuição da atividade cardíaca, como ICC, bradicardia ou disfunção de condução.

O uso dos betabloqueadores suscita algumas precauções. A suspensão do tratamento deve ser gradual, no decurso de 1 a 2 semanas, pelo risco de efeito rebote. Pode mascarar sinais e sintomas de hipoglicemia em pacientes diabéticos tratados com insulina e antidiabéticos orais. Deve ser utilizado com cautela em idosos com doença pulmonar obstrutiva e pacientes suscetíveis ao broncoespasmo.

O efeito máximo dos beta-bloqueadores pode ser observado de 2 a 3 semanas. Os jovens e brancos respondem bem aos beta-bloqueadores.

Reações adversas como fadiga, letargia e frieza das extremidades podem ocorrer. A perda da sensação de bem estar leva a uma baixa adesão no tratamento.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES α -1 ADRENÉRGICOS. (HARDMAN & LIMBIRD, 2003) (GARCIA, CASTILLO, 2003). - Este grupo de fármacos ficou durante anos limitado à prazosina, que era considerado um medicamento de segunda linha para o tratamento da hipertensão devido a seus efeitos adversos. Outros fármacos deste grupo são doxazosina e a terazosina.

Eles reduzem a resistência arteriolar e a capacitância venosa, produzindo aumento reflexo simpaticamente mediado na frequência cardíaca e atividade da renina plasmática. Durante a terapia prolongada, a vasodilatação persiste, enquanto o débito cardíaco, a frequência cardíaca e a atividade da renina plasmática retornam a seus valores normais. O fluxo sanguíneo normal não é alterado durante a terapia com antagonistas dos receptores α -1-adrenérgicos. Os bloqueadores α -1-adrenérgicos provocam um grau variável de hipotensão postural, dependendo do volume plasmático. Ocorre retenção de água e de sal em muitos pacientes durante a administração contínua, atenuando a hipotensão postural. Também reduzem as concentrações plasmáticas de triglicéridios, colesterol total e LDL e aumentam o HDL colesterol.

A principal preocupação em relação ao uso de antagonistas dos receptores α -1 adrenérgicos na hipertensão é o denominado fenômeno de primeira dose, no qual ocorre hipotensão ortostática sintomática, que ocorre até 90 minutos após a dose inicial ou quando se aumenta rapidamente a dose. Para se minimizar este sintoma deve-se iniciar o tratamento com doses mais baixas e ir aumentando gradativamente. Depois das primeiras doses, os pacientes desenvolvem tolerância a essa acentuada resposta hipotensiva. Outros efeitos adversos deste grupo de fármacos são cefaléia e congestão nasal e observam-se menos casos de disfunção sexual comparando-se a outros antihipertensivos

Devido ao seu efeito adverso de aumento do risco de insuficiência cardíaca não são recomendados como monoterapia em pacientes hipertensos. São utilizados normalmente em combinação com diuréticos, bloqueadores dos receptores β -adrenérgicos e outros antihipertensivos.

AGONISTAS ALFA-2 ADRENÉRGICOS (ESCOLA, 2004) – A ação destes medicamentos inibe o fluxo eferente simpático do SNC. Metildopa é o medicamento de escolha para o controle da hipertensão na gravidez.

A Clonidina como medicamento de controle na hipertensão grave em serviços de emergência não tem estudos controlados para garantir essa ação.

ANTAGONISTAS DOS CANAIS DE Ca^{++} (SOCIEDADE, 2004b) (ESCOLA, 2004) (HARDMAN & LIMBIRD, 2003, p.672-3)- Os antagonistas do cálcio não são considerados medicamentos-referência em hipertensão arterial sistêmica. Vários ensaios clínicos mostraram que estes medicamentos são tão eficazes quanto os demais anti-hipertensivos, porém evidenciaram menor benefício em relação a infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca associados à hipertensão arterial. Este fato é importante tendo-se em mente que o objetivo do tratamento anti-hipertensivo não é simplesmente reduzir níveis pressóricos, mas evitar lesões associadas em órgãos-alvo e diminuir mortalidade.

Os antagonistas dos canais de cálcio reduzem a resistência vascular periférica por diminuição da concentração de cálcio nas células musculares lisas vasculares, conseqüentemente, produzindo relaxamento muscular.

Tendo sempre o mesmo mecanismo de ação, essa classe terapêutica é dividida em 4 subgrupos, com características químicas e farmacológicas diferentes: fenilalquilaminas (verapamil), benzotiazepinas (diltiazem), diidropiridinas (nifedipina, isradipina, nitrendipina, felodipina, amlodipina, nisoldipina, lacidipina) e antagonistas do canal T (mibefradil).

As diidropiridinas produzem taquicardia como resposta reflexa simpática, que podem ser muito prejudiciais ao sistema cardiovascular. Esta resposta é diminuída para os benzotiazepinas e fenilalquilaminas, uma vez que estes medicamentos produzem uma resposta cronotrópica negativa, por ação direta nos nodos cardíacos. Verapamil e diltiazem podem provocar depressão miocárdica e bloqueio atrioventricular.

São medicamentos eficazes como monoterapia. A nitrendipina mostrou-se também eficiente na redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares em idosos com hipertensão sistólica isolada.

No tratamento da hipertensão arterial, deve-se dar preferência ao uso dos antagonistas dos canais de cálcio de longa duração de ação (intrínseca ou por formulação galênica), não sendo recomendada a utilização de antagonistas dos canais de cálcio de curta duração.

Os efeitos adversos desse grupo incluem: cefaléia, tontura, rubor facial (mais freqüentes com diidropiridínicos de curta duração) e edema periférico (não por retenção hídrica, mas aumento da pressão hidrostática em nível capilar). Mais raramente podem induzir hipertrofia gengival. Obstipação intestinal é um efeito indesejável observado principalmente com verapamil.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA - IECA. (HARDMAN & LIMBIRD, 2003) (ESCOLA, 2004). Tem-se como principal representante desse grupo o captopril, que foi o primeiro fármaco desse tipo desenvolvido para o tratamento da hipertensão, sendo também enquadrado nesse grupo o enalapril, o lisinopril e outros.

A inibição da biosíntese da angiotensina II – AT II - proporciona vários efeitos que são adequados ao tratamento da hipertensão. A AT II é potente vasoconstritor e induz a liberação de aldosterona. Assim sendo, os IECA, diminuindo a conversão para a AT II, além de diminuir resistência vascular periférica e aumentam a função renal, diminuindo o volume circulante. É sabido que a AT II tissular é grandemente responsável pela HVE, ao promover migração, hipertrofia e hiperplasia de células vasculares e cardíacas. Aumentam a eficácia dos fármacos diuréticos por reduzirem a resposta normal da aldosterona à perda de Na^+ .

Embora os IECA produzam mais pronunciada redução de níveis tensionais em indivíduos com hipertensão de causa renal, são eficazes em diminuir pressão arterial sistólica e diastólica em hipertensão arterial sistêmica em geral. Pacientes negros idosos formam o grupo mais resistente ao efeito hipotensivo deste fármaco, mas associados aos diuréticos melhoram a performance terapêutica. Pelos benefícios determinados pelos IECA em pacientes com diabetes melito, espera-se que hipertensos deste subgrupo possam ter melhores resultados com tais fármacos versus outros tratamentos anti-hipertensivos.

Os IECA potencializam os efeitos de bradicinina, sendo a causa provável da tosse como reação adversa. O potencial de hiperpotassemia também deve ser considerado quando inibidores da ECA são utilizados com outros agentes que possam causar retenção de K⁺. O angiodema, apesar de raro, mostra-se potencialmente fatal. Os IECA estão contra indicados na gestação.

1. ARAÚJO, CLÁUDIO GIL SOARES de. Fisiologia do exercício físico e hipertensão arterial: uma breve introdução. *Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão*. V. 4, n. 3, 2001. Disponível em URL: <http://www.sbh.org.br/revista/2001_N3_V4/index.asp>. Acesso em 03 mai. 2004.
2. ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA. Núcleo de Assistência Farmacêutica. *Fundamentos farmacológicos-clínicos dos medicamentos de uso corrente*. Rio de Janeiro: ENSP, 2002. CDD.
3. FUCHS, Flávio D., ZEN, Vanessa L., MELCHIOR, Raquel. Tratamento anti-hipertensivo na prevenção de acidente vascular encefálico: qual a regra? *Rev. bras. Hipertens.* v. 7, n.4, p. 383-386, out.-dez. 2000.
4. HARDMAN, Joel G., LIMBIRD, Lee L. (Eds.). *Goodman & Gilman*. As bases farmacológicas da terapêutica. 10 ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2003.
5. MULROW C., LAU J., CORNELL J., BRAND M. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Oxford: Update Software.
6. RASSI JÚNIOR, Anis. Tratamento da hipertensão arterial baseado em evidências. *Rev. bras. Hipertens.* V.9, n.1, p. 41-53, jan.-mar. 2002.
7. SILVA, Penildon – Farmacologia. 6ª edição Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
8. SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Fev. 2002. Disponível em URL: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/publicacoes/ivdiretriz/default.asp>>, acesso em 05 mai. 2004 a.
9. SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - DEPARTAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA - DEPARTAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. *III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial*. Campos do Jordão, SP, 12 a 15 de Fevereiro de 1998. Disponível em URL <<http://departamentos.cardiol.br/dha/publicacoes/consenso3/consen.asp>>. Acesso em 31 de maio de 2004 b.
10. WORLD HEALTH ORGANIZATION, INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION WRITING GROUP. *2003 World Health Organization*

(WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. Journal of Hypertension, (Milão) vol. 21, n. 11, p. 1983-92. 2003.

11. GARCIA, F.Z.; CASTILLO, V. *Aspectos farmacológicos de los fármacos antihipertensivos.* Sociedade Castellana de Cardiología, Monocardio, nº 4, 2003, p. 228-9.