

Farmacologia Cardiovascular

Aula: Anti-hipertensivos

José Eduardo Tanus dos Santos

Professor - Depto. Farmacologia - FMRP – USP



Classes de anti-hipertensivos

- **Diuréticos**
- **Antagonistas adrenérgicos**
- **Vasodilatadores**
- **Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona**



Hipertensão arterial

- CONCEITO:
- Classificação:

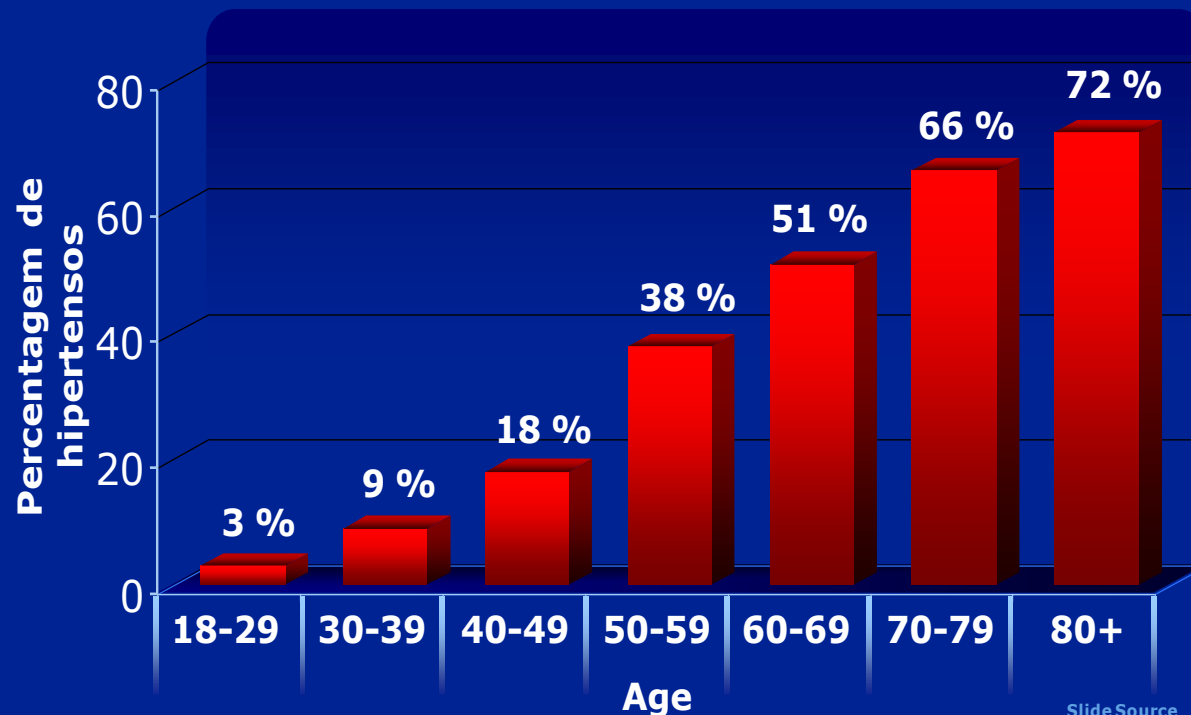
Classificação	Sistol.	Diast.
Normal	<120	<80
Pre-hipertensão	120-139	80-89
Hip. Estágio 1	140-159	90-99
Hip. Estágio 2	≥ 160	≥ 100



Hipertensão arterial

- A hipertensão é uma doença crônica com grande prevalência mundial
- A mortalidade por doença cardiovascular aumenta com a elevação da PA

Prevalência de hipertensão: EUA, = Brasil



Baseado no estudo NHANES III

JNC-VI. Arch Intern Med. 1997;157:2413-2446.

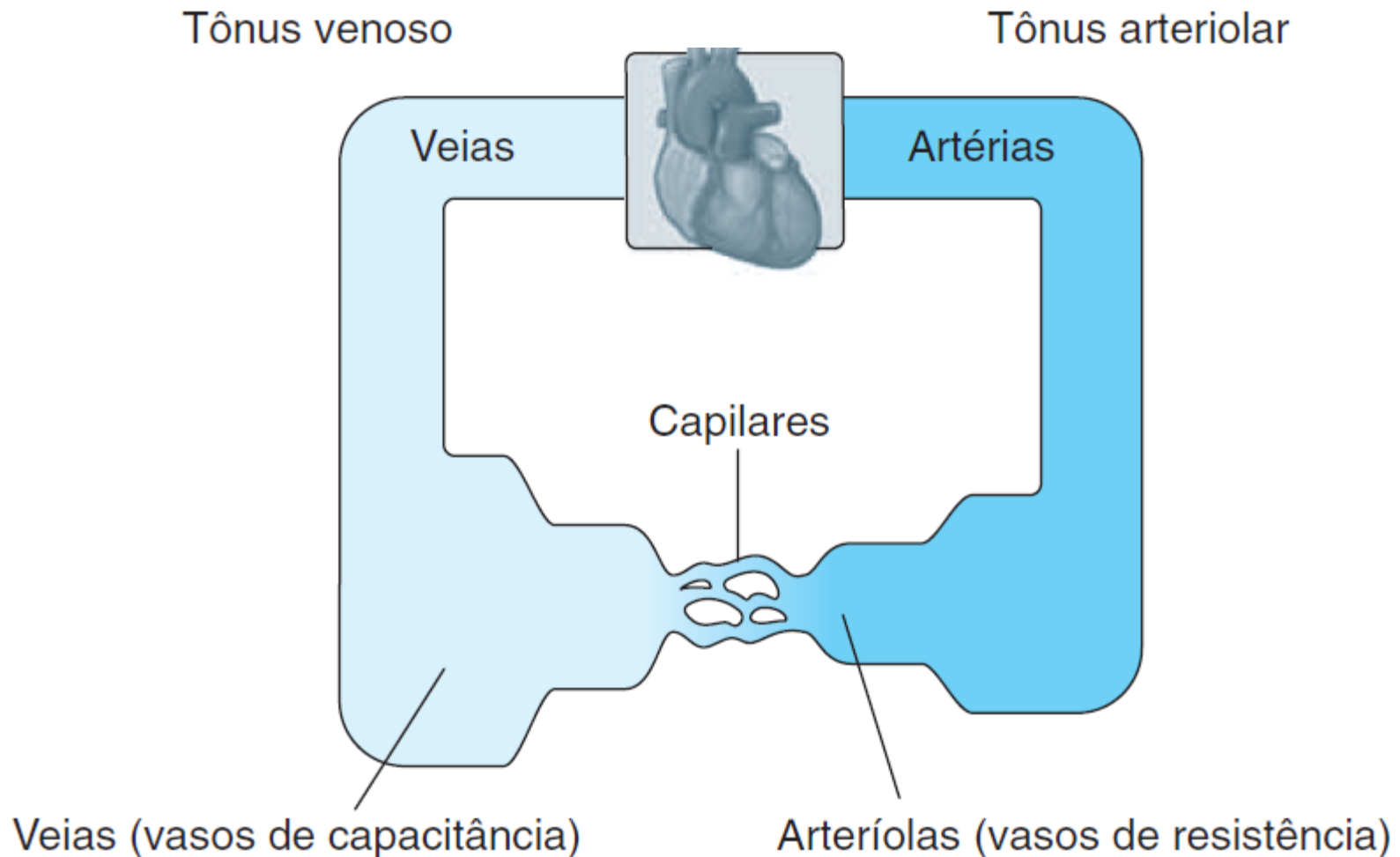
Slide Source
HypertensionOnline
www.hypertensiononline.org

www.hypertensiononline.org



Regulação da pressão arterial

$$PA = D_{\text{ebito}} \times C_{\text{ardíaco}} \times R_{\text{esistência}} \times V_{\text{ascular}} \times P_{\text{eriférica}}$$



Fatores a considerar antes do tratamento:

- Excluir hipertensão secundária (D. renal / renovascular / coartação da aorta / feocromocitoma / hiperaldos. primário)
- Estimar risco cardiovascular
- Co-morbidades e outras drogas em uso
- Estilo de vida



Avaliação do risco CV:

- **Tabagismo**
- **Obesidade (IMC > 30kg/m²)**
- **Dislipidemia**
- **Diabetes Mellitus**
- **Microalbuminúria ou Taxa Filtr. Glomer. <60ml/min**
- **Idade (> 55 no homem, > 65 na mulher)**
- **Histórico familiar de doença cardiovascular**



Tratamento não-farmacológico

Modificação:	Queda da PA sistólica:
Redução de peso	1 mmHg/kg de peso perdido
Redução do sal da dieta	2–8 mmHg
Atividade física	4–9 mmHg
Moderação do consumo de álcool	2–4 mmHg



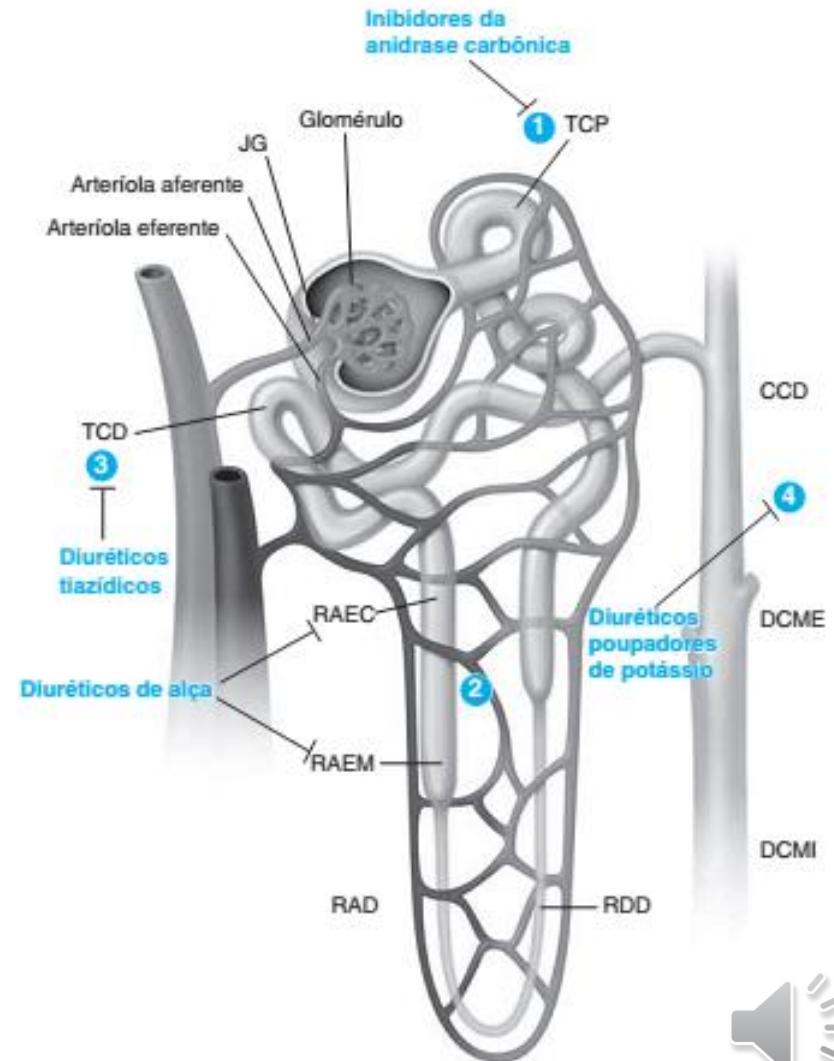
Diuréticos

- **Tiazídicos**
- **Diuréticos de alça**
- Inibidores da anidrase carbônica
- Diuréticos poupadores de K^+
- Diuréticos osmóticos

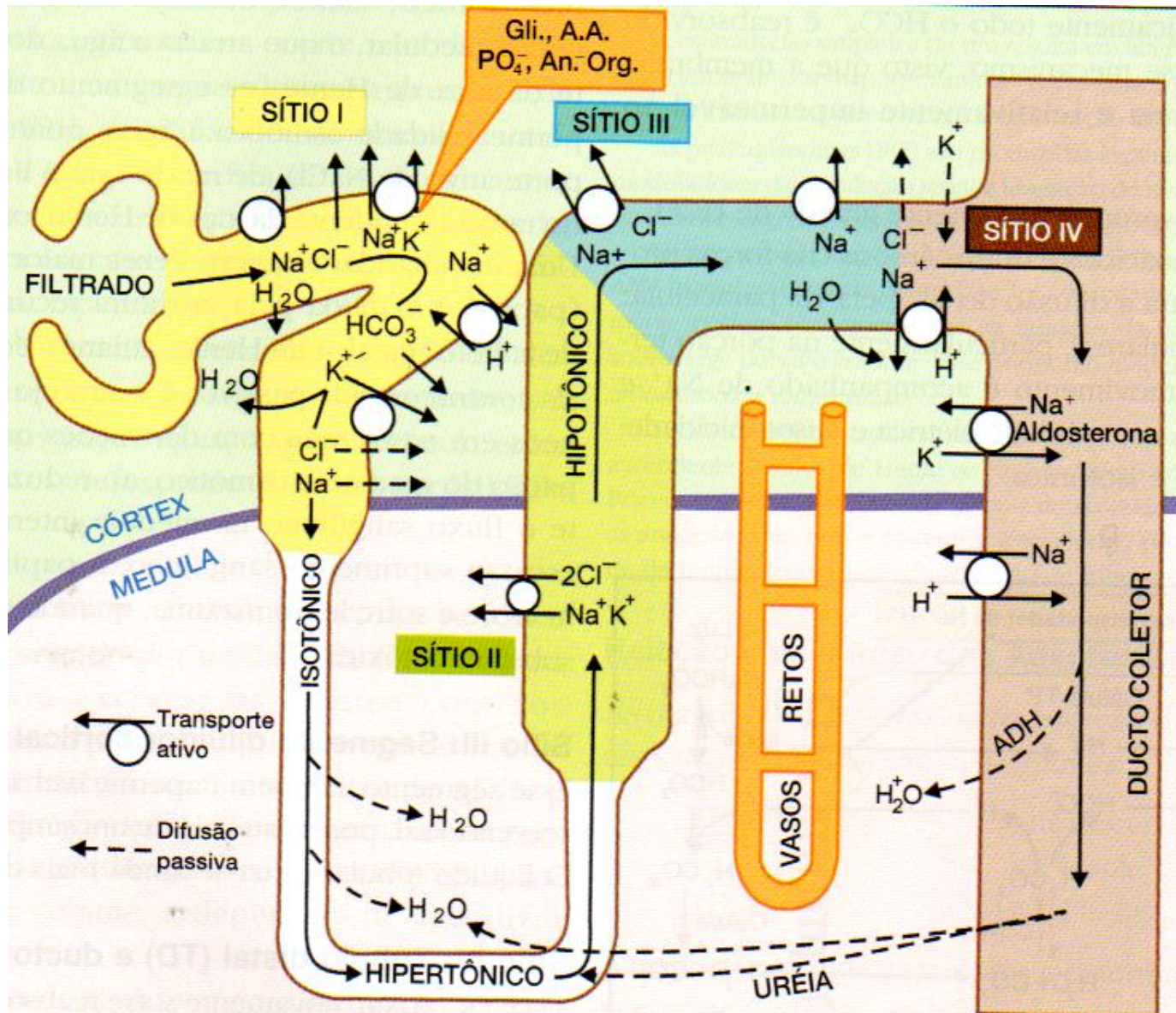


O néfron

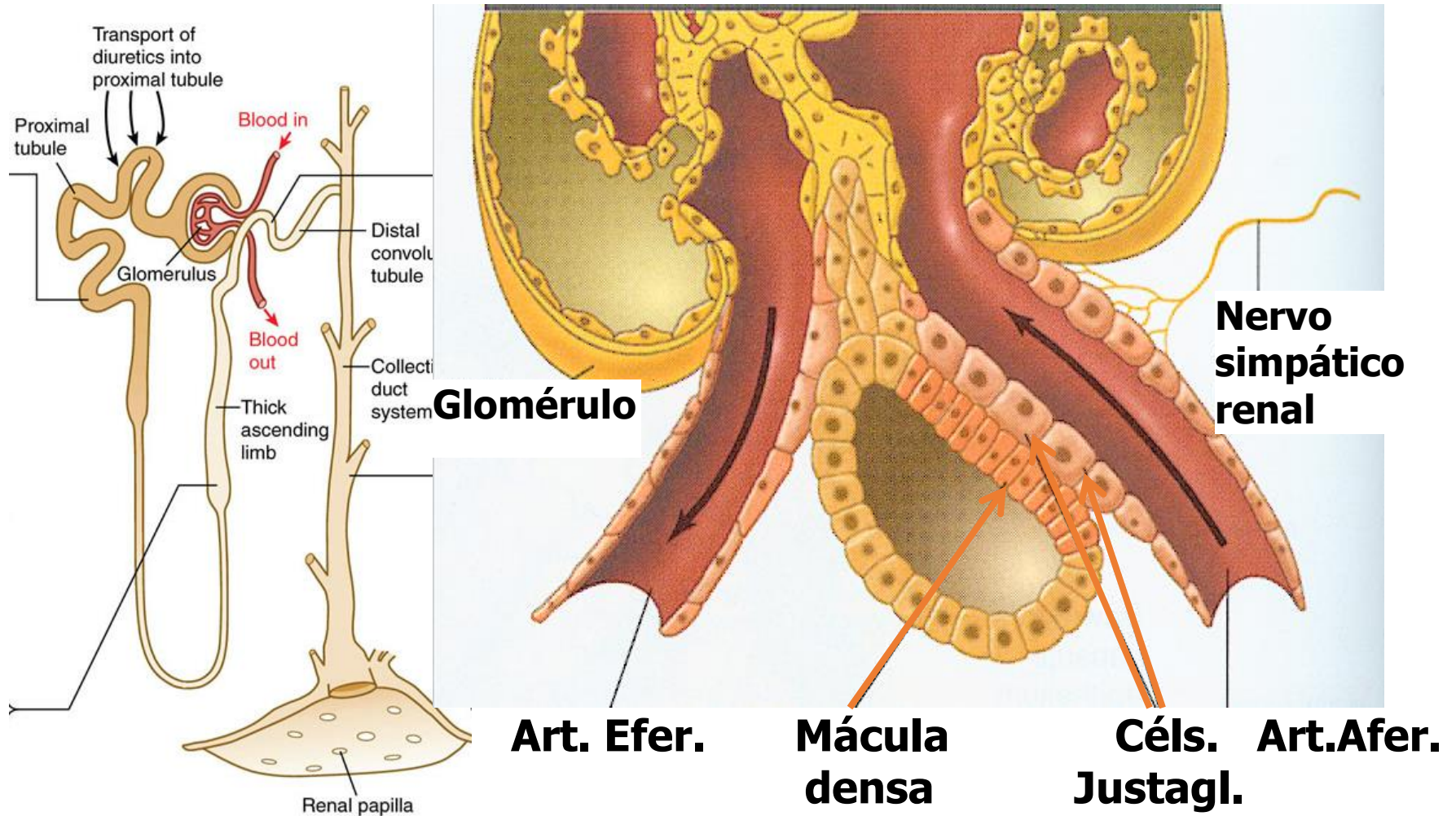
- Estruturas fundamentais do néfron:
 - **Glomérulo**
 - **Túbulo contorcido proximal**
 - **Alça de Henle**
 - **Túbulo contorcido distal**
 - **Ducto coletor**
 - **Vasos retos**
 - **Aparelho justaglomerular**



Fisiologia renal



Aparelho justaglomerular



DIURÉTICOS TIAZÍDICOS:

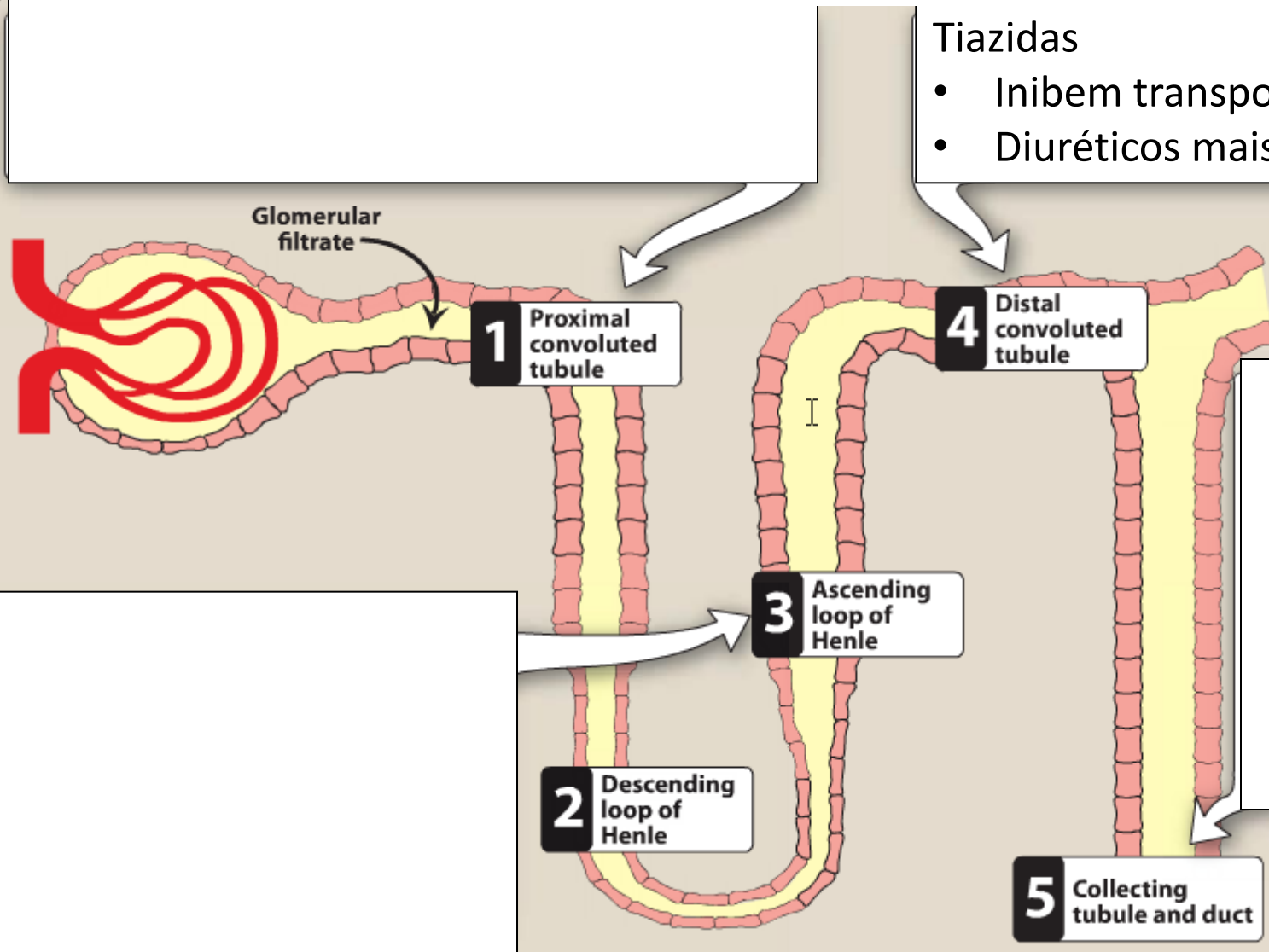
hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida

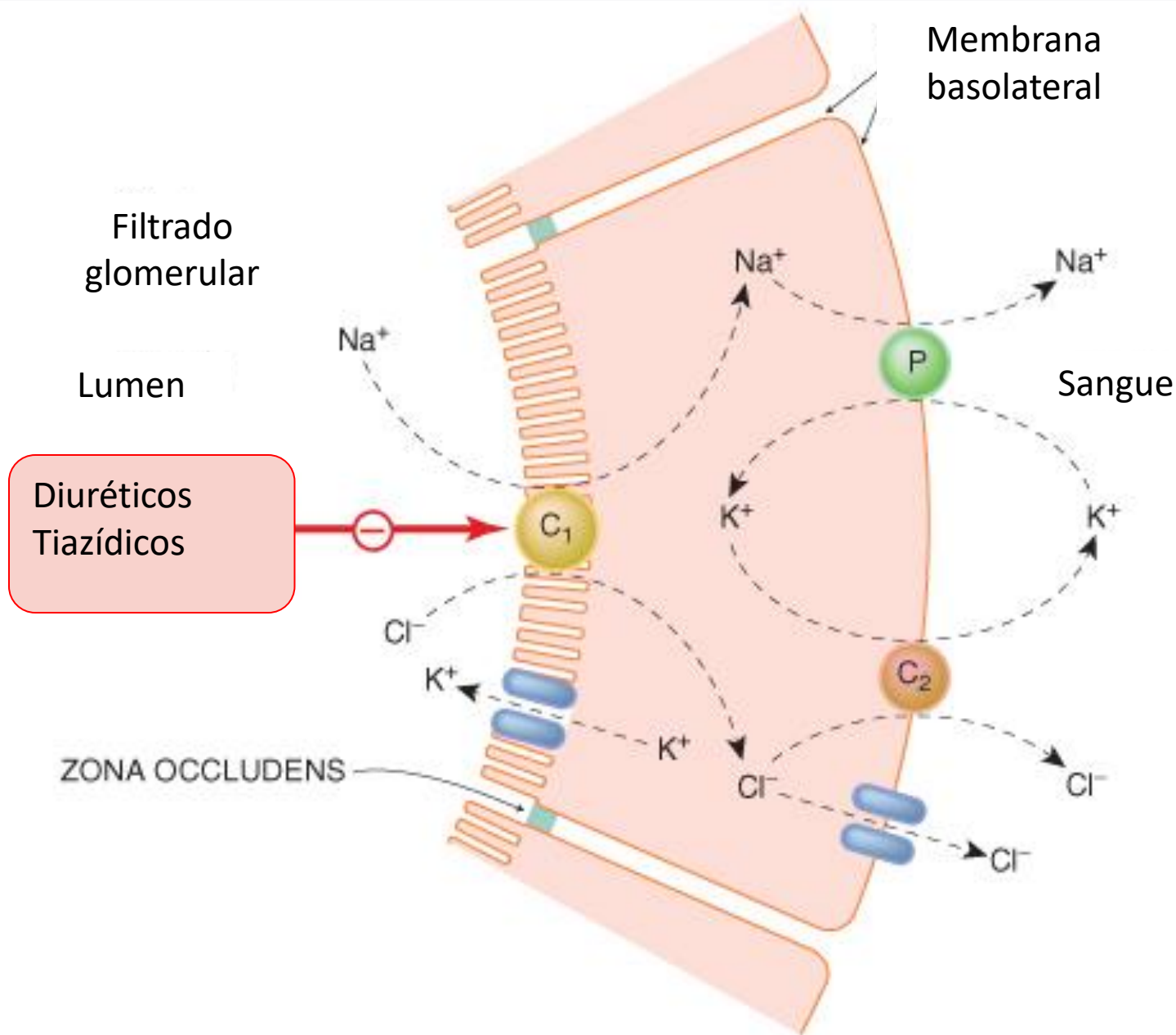


DIURÉTICOS TIAZÍDICOS:

Tiazidas

- Inibem transportador Na^+/Cl^-
- Diuréticos mais usados





DIURÉTICOS TIAZÍDICOS:

hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida

- primeira escolha se não há complicações.
- dose única diária, pela manhã.
- início de ação em 1-2 horas, durando 12-24 h.
- drogas de primeira escolha em afro-descendentes.

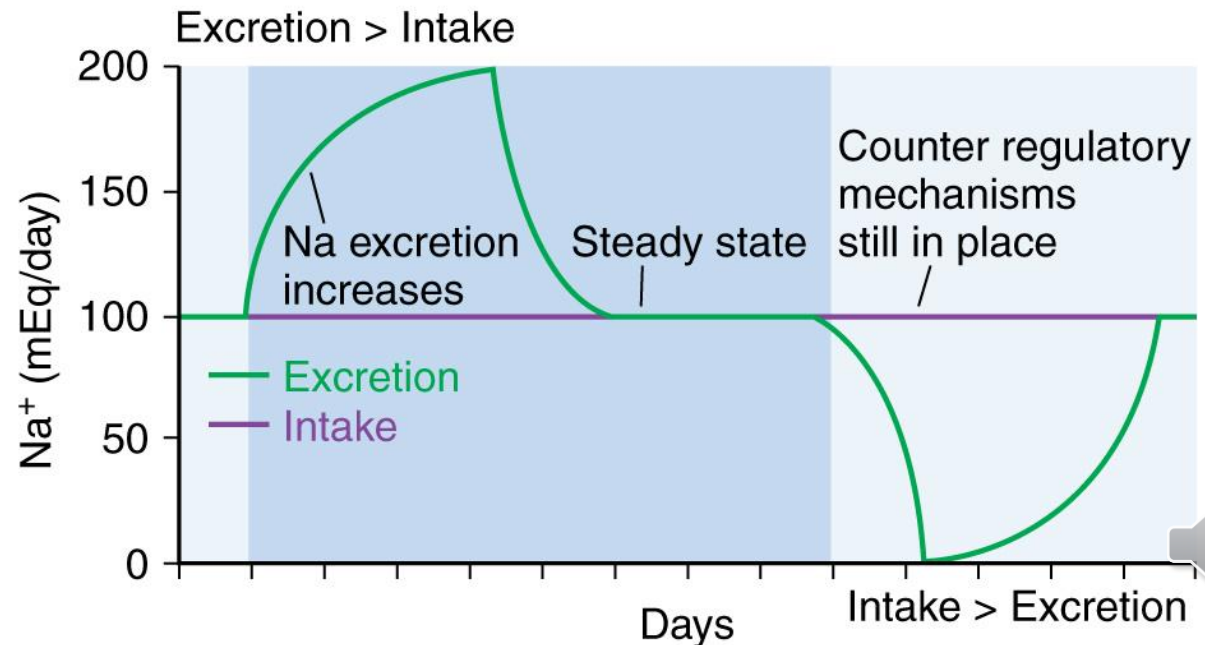
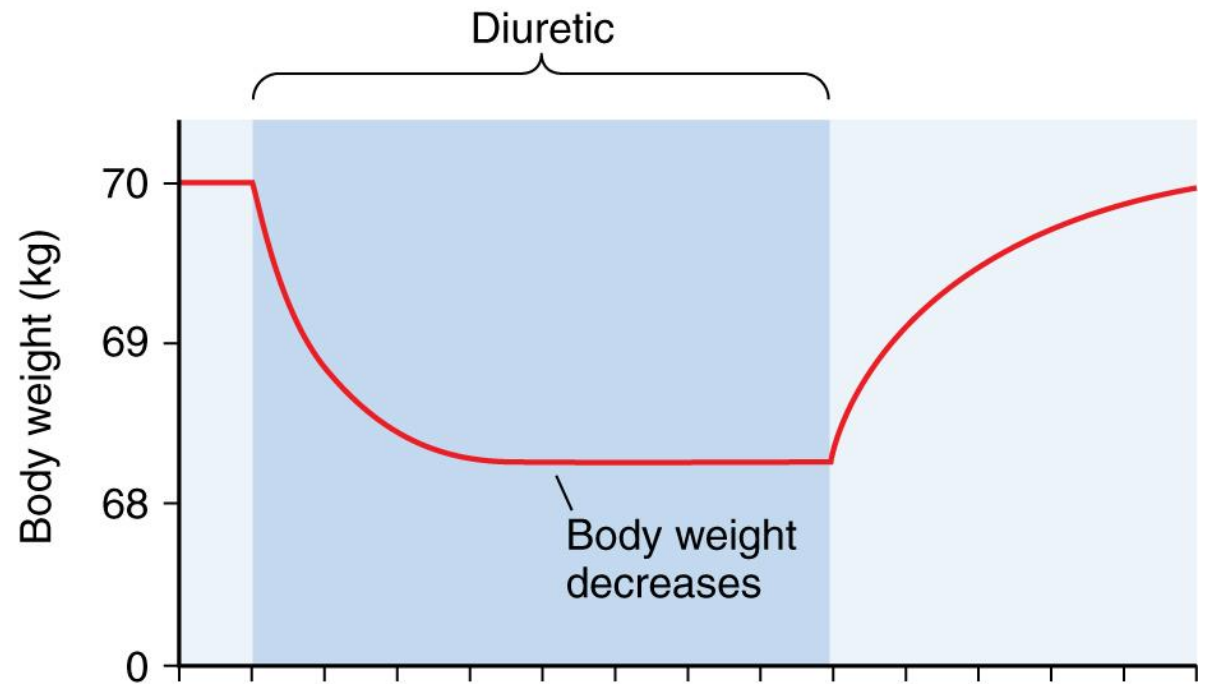


Mecanismos dos tiazidicos:

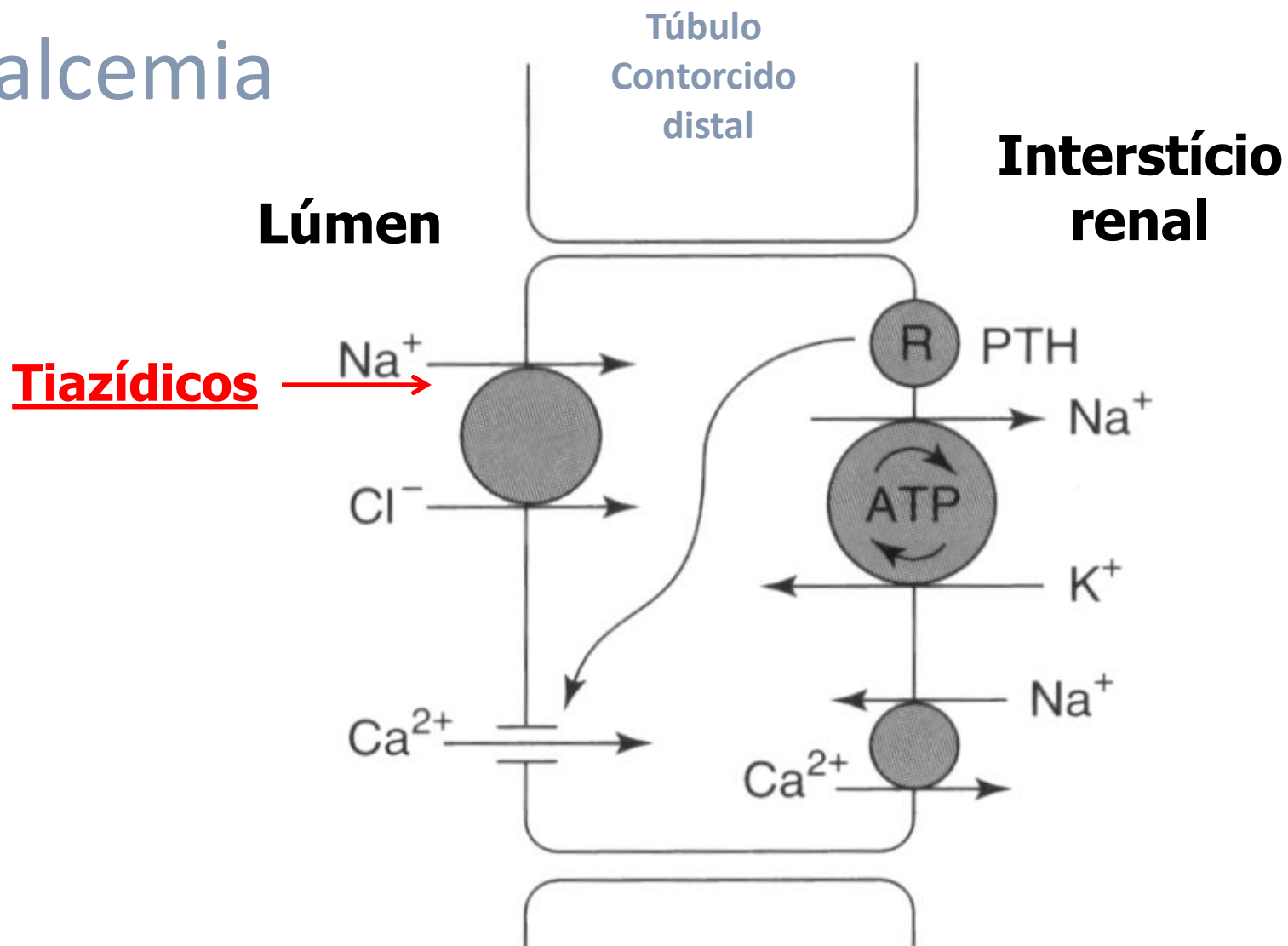
- natriurese - redução da volemia e do DC.
- ação em vasos – redução da RVP.



“freio diurético”



Hipercalcemia



- Excreção aumentada de Na^+ ativa reabsorção de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ no túbulo proximal (não inibido !).
- Depleção de Na^+ nas céls. do TCD ativa troca Na^+ por Ca^{2+}



DIURÉTICOS TIAZÍDICOS:

Efeitos adversos:

- Reações idiossincrásicas: rash cutâneo (fotosensibilização ?).
- Alterações metabólicas e eletrolíticas:

Hipo Na^+

Hipo K^+ (combinar com poupador de K)- Sintomas ?

Hipo Mg^{2+}

Hiperuricemia (reduzem depuração de ác. úrico)

Hiperglicemia

Hiper Ca^{2+} (reduzem depuração de Ca → não usar em hiperPTH, usar em osteoporose ou em litíase renal)

Hipercolesterolemia (pequeno ↑ colesterol)

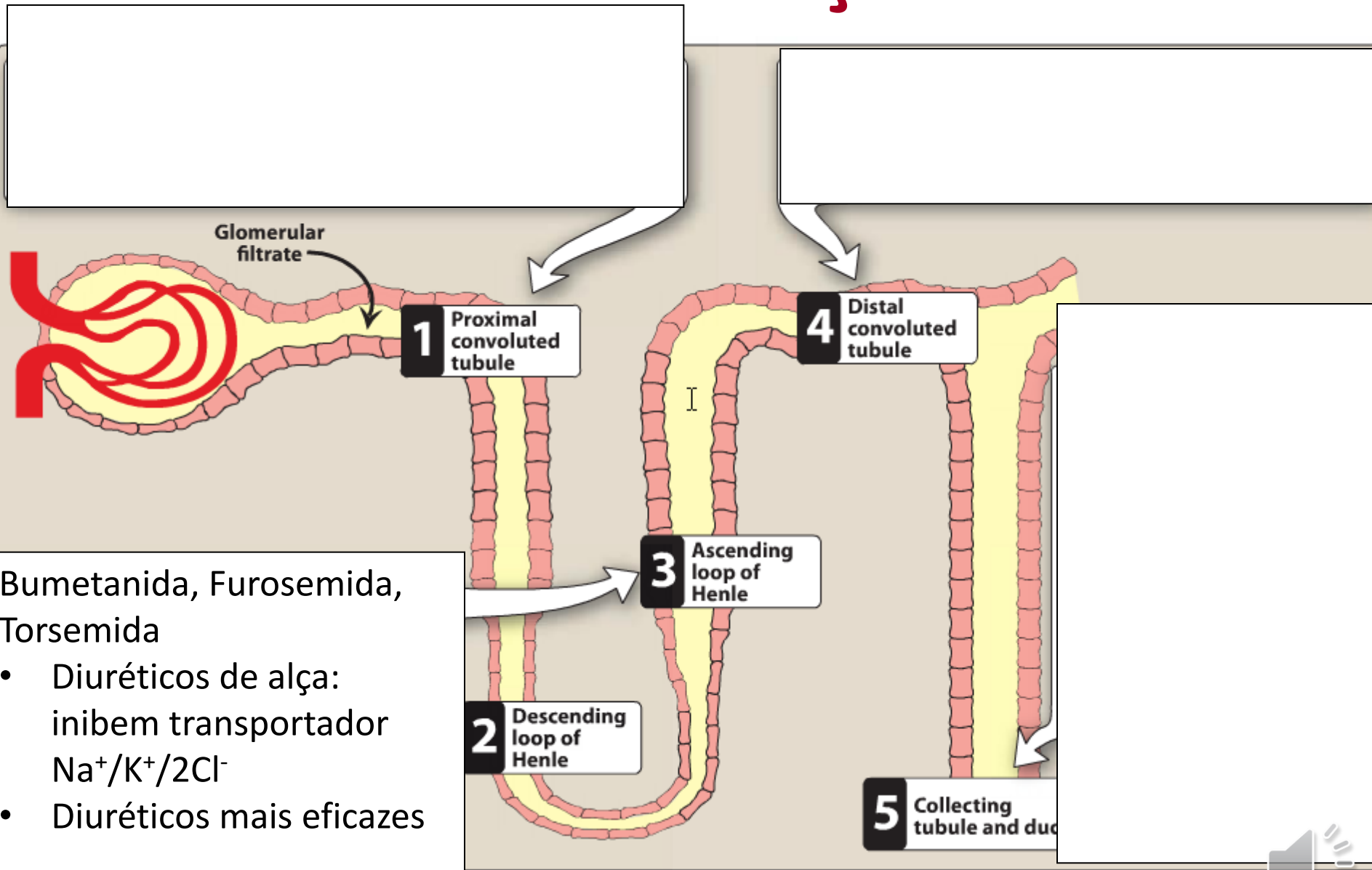


Diuréticos de alça

Furosemida

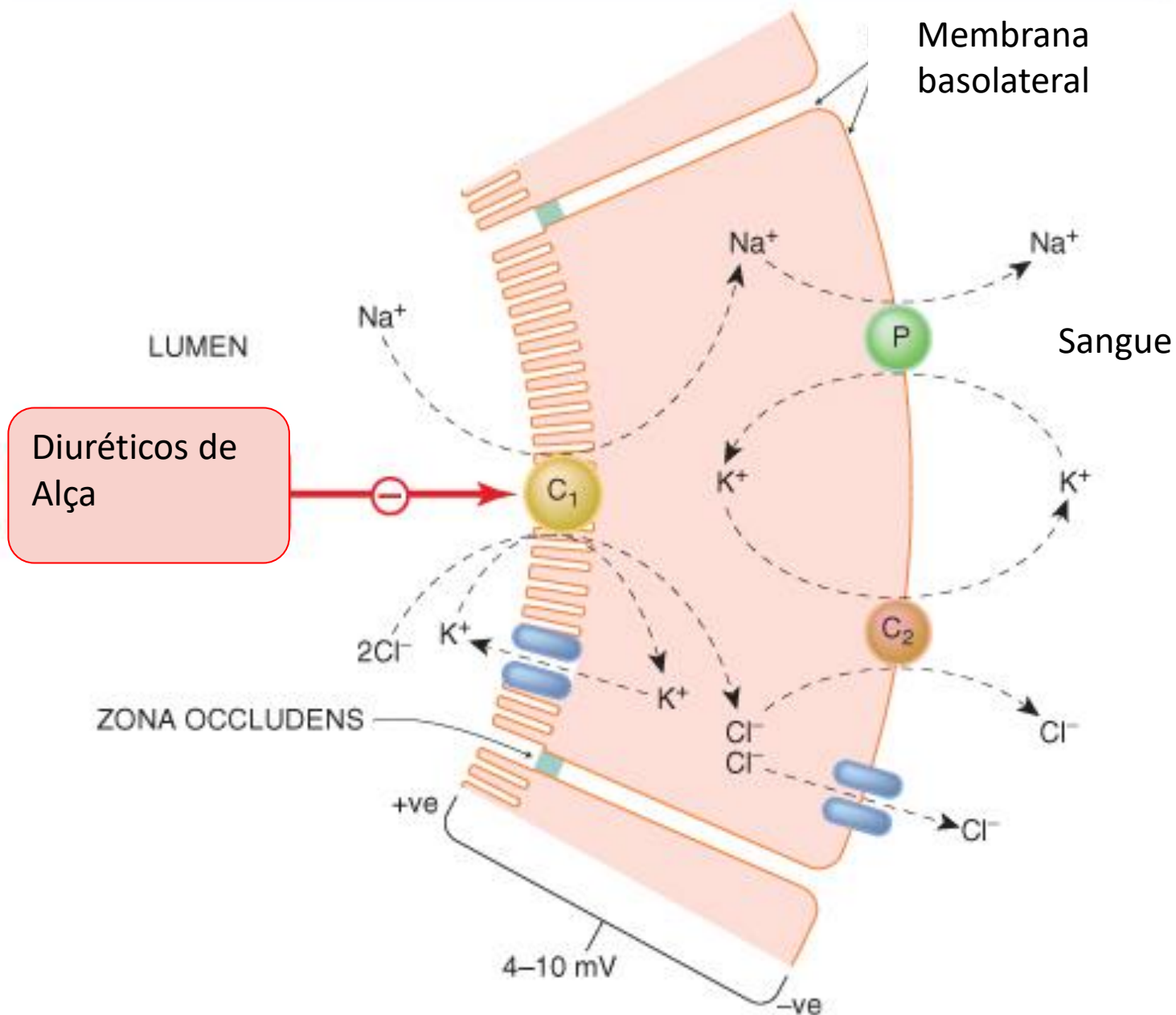


Diuréticos de alça



Bumetanida, Furosemida, Torsemida

- Diuréticos de alça: inibem transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$
- Diuréticos mais eficazes



Diuréticos de alça

furosemida

- Útil em hipertensos com perda significativa da função renal ou em pacientes com Insuficiência cardíaca.
- Ação de curta duração (diurese for cerca de 4 horas)
- Usados quando tiazídicos não produzem resposta.
- Tem efeito venodilatador (prostaglandinas?), aumentando capacitancia venosa, reduz retorno venoso ... tratamento do EAP !



Efeitos adversos:

- Hipo K (aumento da excreção de K^+)
- Ototoxicidade (dependente da dose; reversível)
- Hipo Mg^{2+}
- hiperuricemia (competem com ácido úrico)
- risco de desidratação (> 4 L urina/24 h)
- Interação medicamentosa com Li^+ :

menor reabsorção de Na^+ pode **aumentar reabsorção de Li^+** → toxicidade.



“Diuréticos” poupadores de Potássio

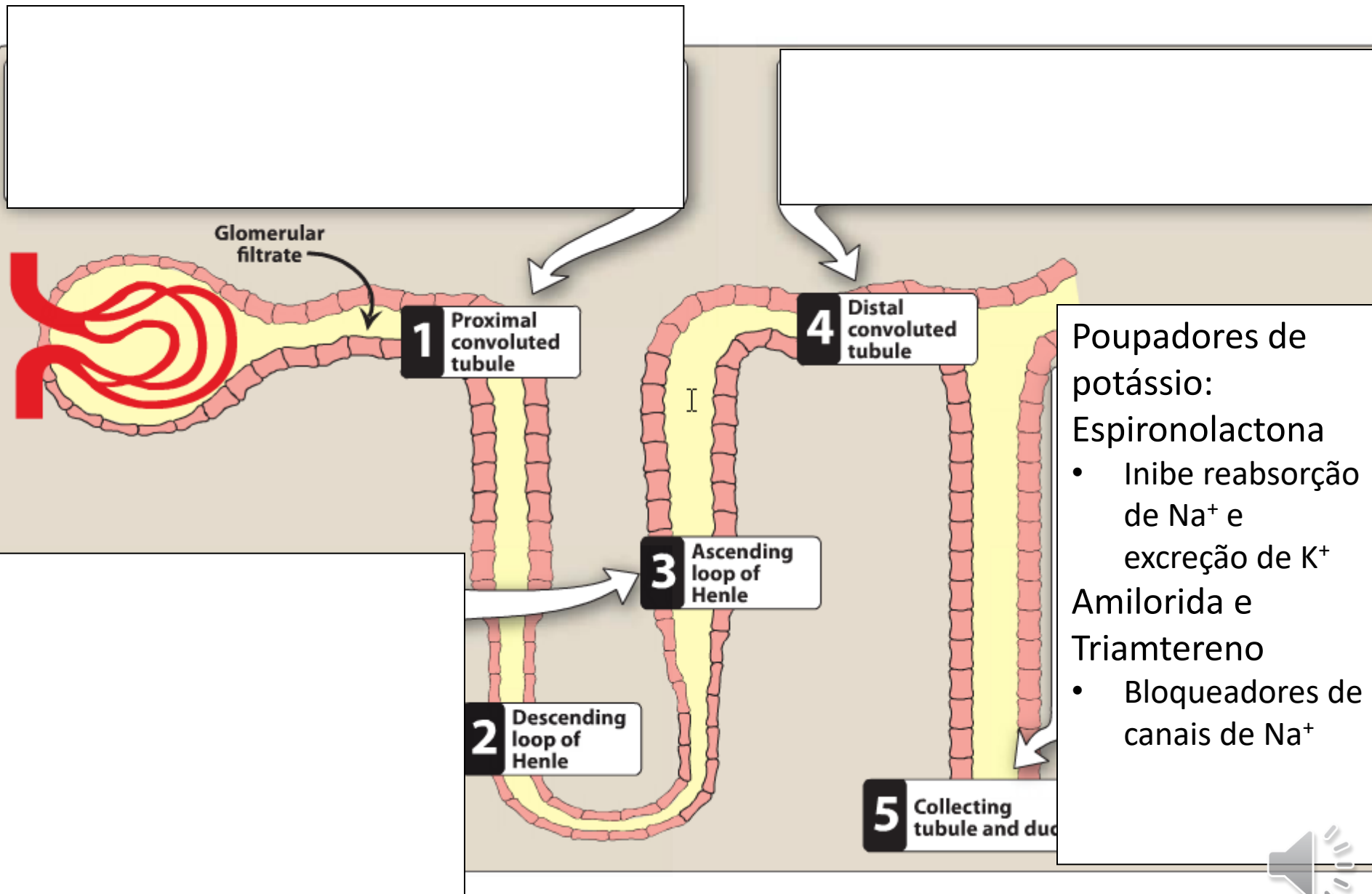
Temos duas categorias:

Bloqueadores de canais de Sódio

Antagonistas da aldosterona

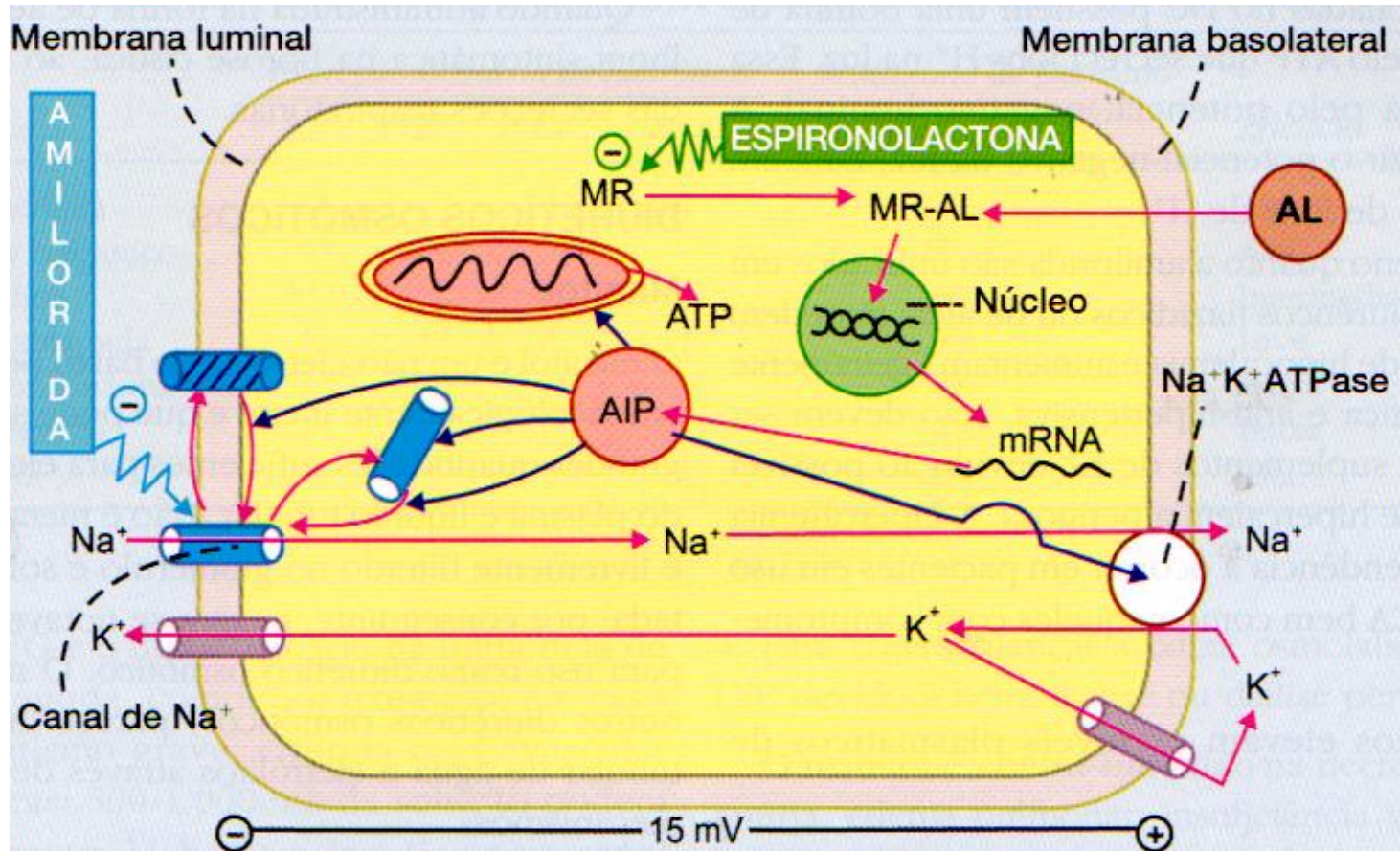


“Diuréticos” poupadores de potássio



Bloqueadores de Canais de Na^+

amilorida



Bloqueadores de Canais de Na^+

triamtereno e amilorida

- Poupadores de K^+
- Diuréticos menos eficientes
- Usados em associação com outros diuréticos
- Triantereno: ação inicia em 2h e dura 12-16h
- Amilorida: absorção mais lenta; dura 24h



Bloqueadores de Canais de Na⁺

Efeitos adversos

- Aumento da uremia
- Retenção de ácido úrico
- Retenção de K⁺ (hipercalemia)
 - Descontinuar suplementação de potássio
- Rash cutâneo



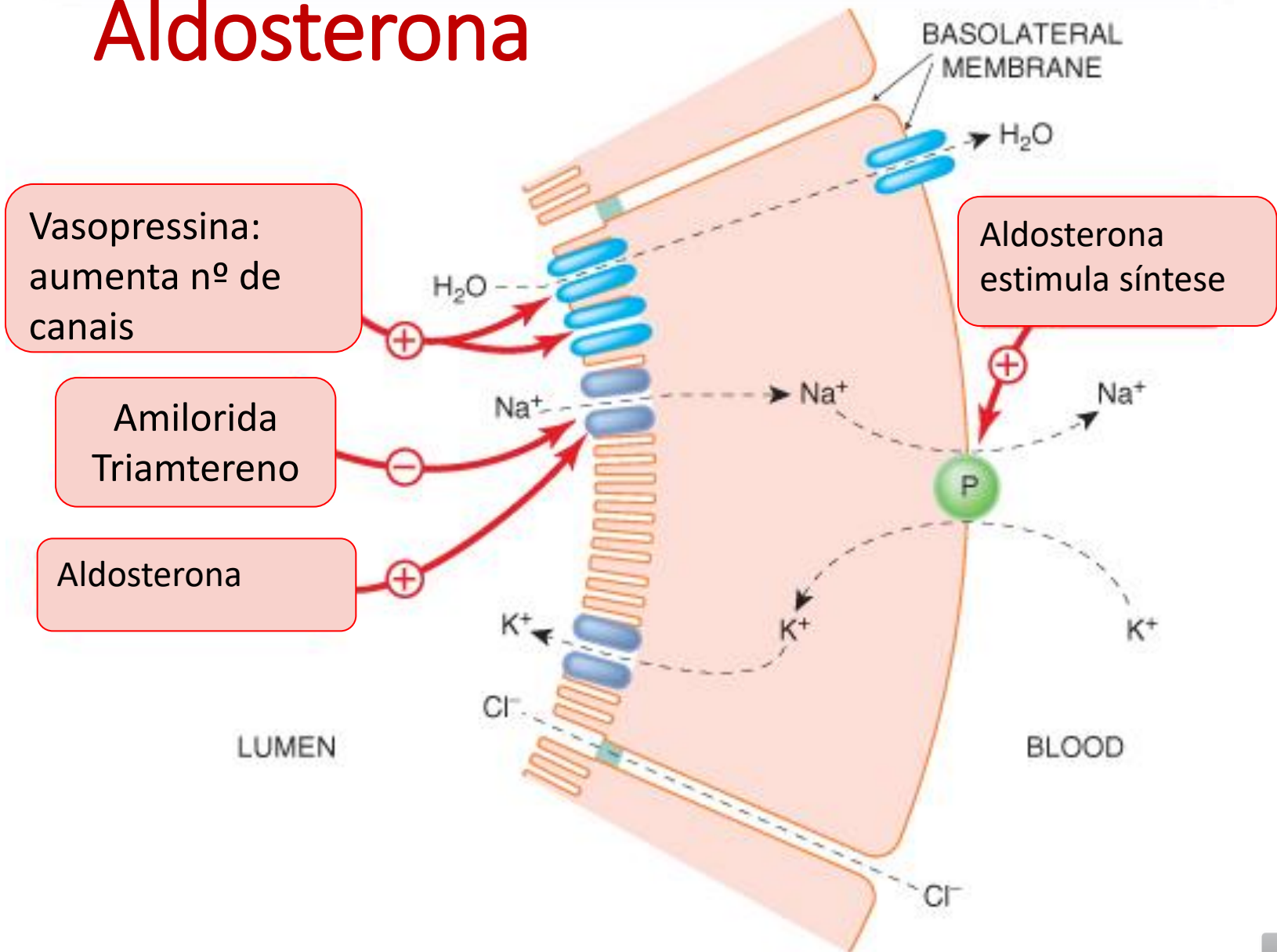
Antagonistas da aldosterona

Espironolactona

Eplerenona

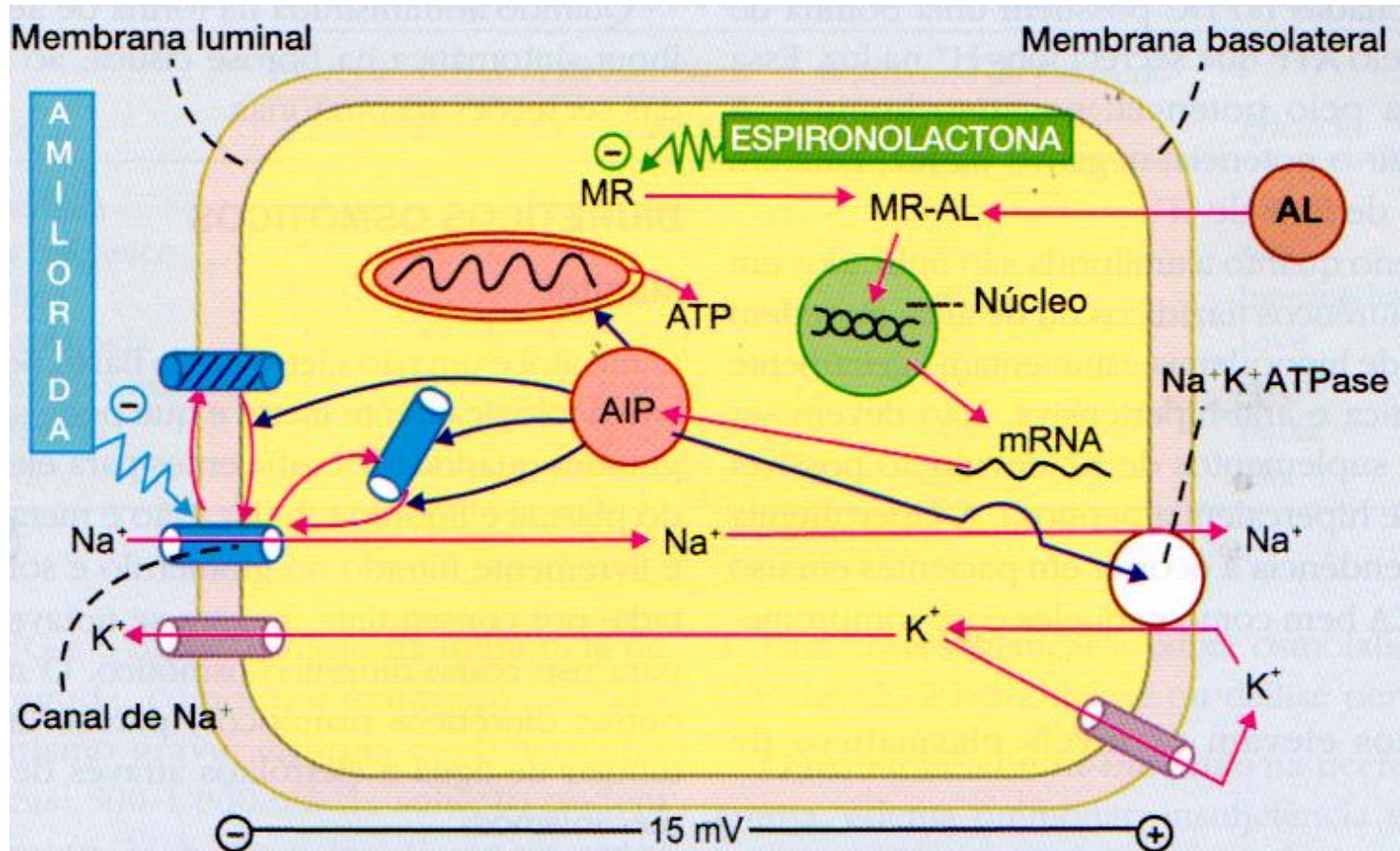


Aldosterona



Antagonistas da aldosterona

Espironolactona



Antagonistas de Aldosterona

Espironolactona e eplerenona

- Poupadores de K^+
- Usos terapêuticos
 - Praticamente não usados na hipertensão arterial.
 - Hiperaldosteronismo secundário
 - Insuficiência cardíaca (efeito no remodelamento)



Antagonistas de Aldosterona

Efeitos colaterais

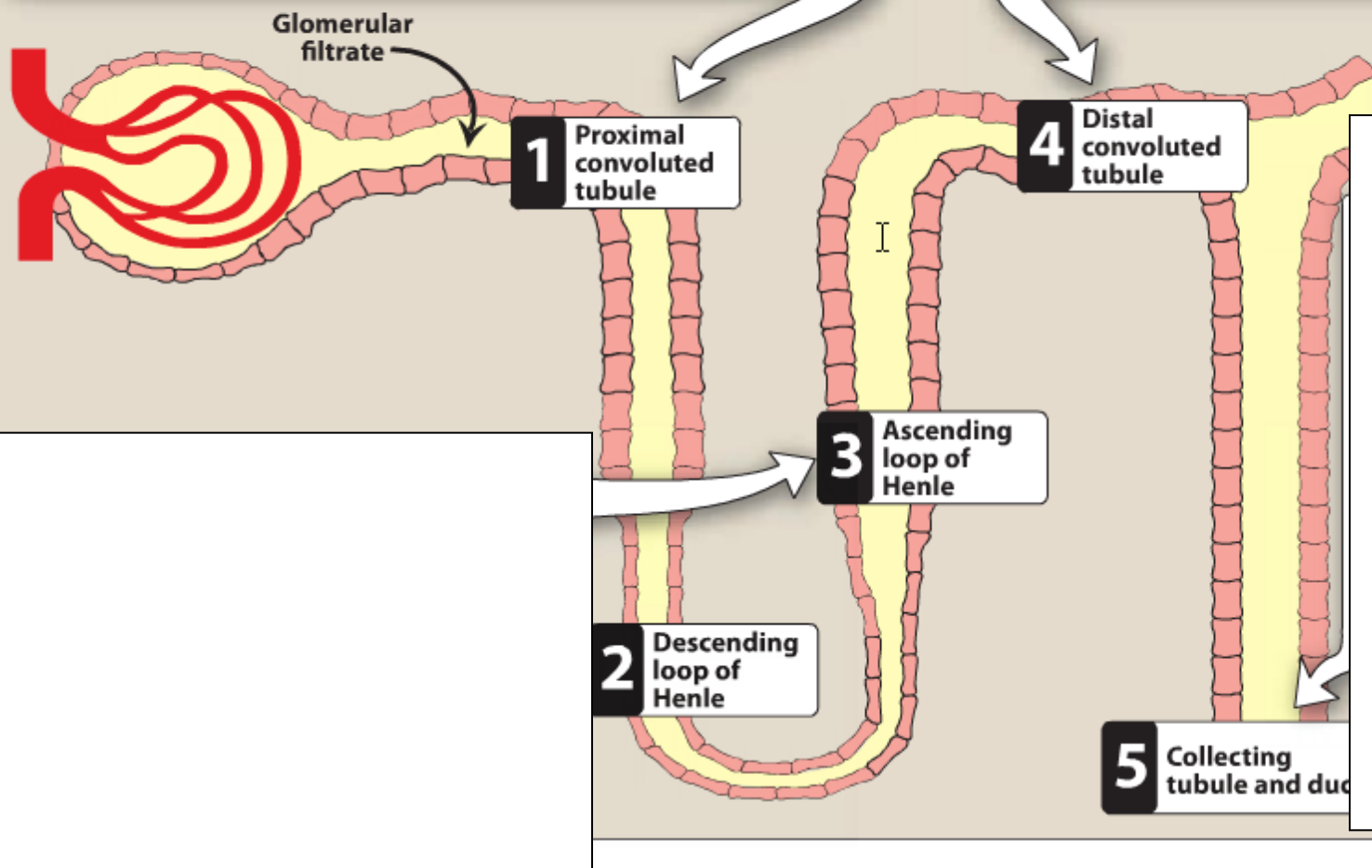
- Distúrbios gástricos
- Ginecomastia
 - Cuidar doses altas cronicamente
 - Eplerenona: < efeitos endócrinos que espironolactona
- Hiperpotassemia
- Nauseas, letargia, confusão mental



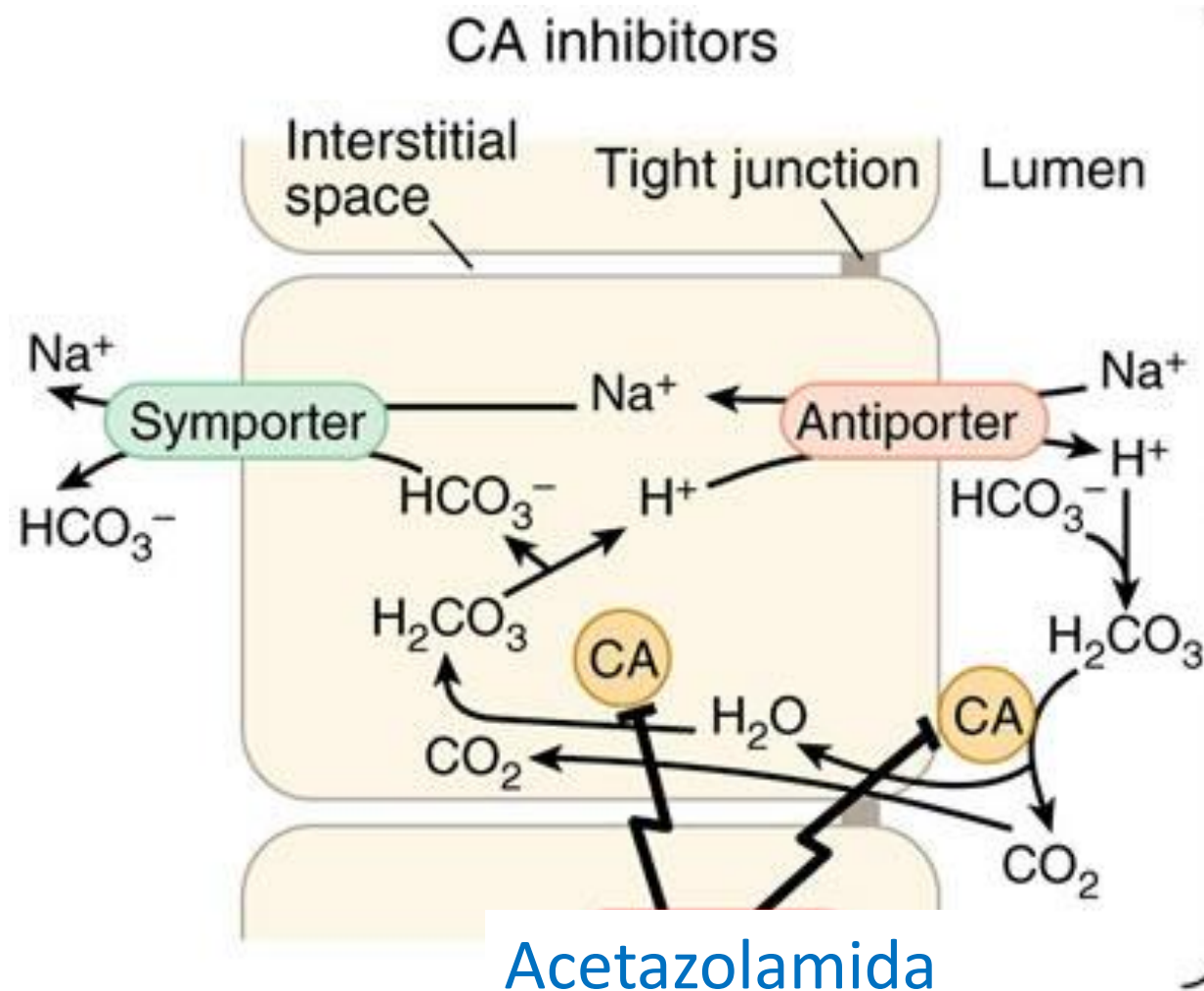
Inibidores da anidrase carbonica

Acetazolamida

- Inibidor da anidrase carbônica
- Inibe reabsorção do HCO_3^-
- Propriedades diuréticas fracas



Inibidores da anidrase carbonica



Inibidores da anidrase carbonica

Efeitos da acetazolamida:

- Aumenta excreção de HCO_3^-
- Urina alcalina: acidose metabólica
- Urina alcalina: aumenta excreção drogas ácidas
- Urina alcalina: facilita cálculos de fosfato de cálcio



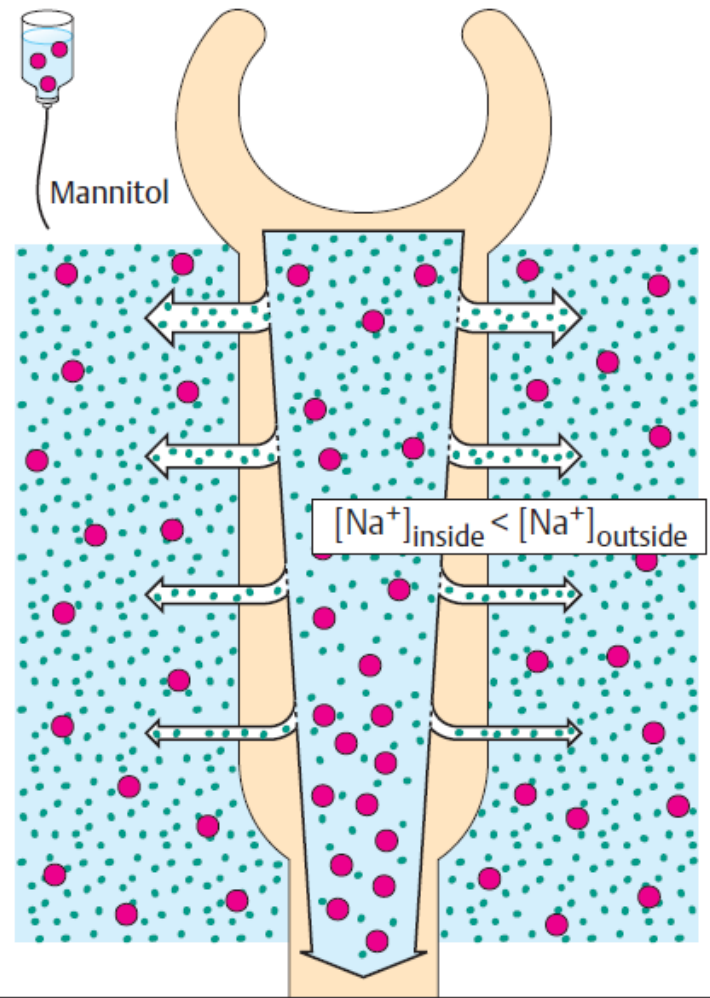
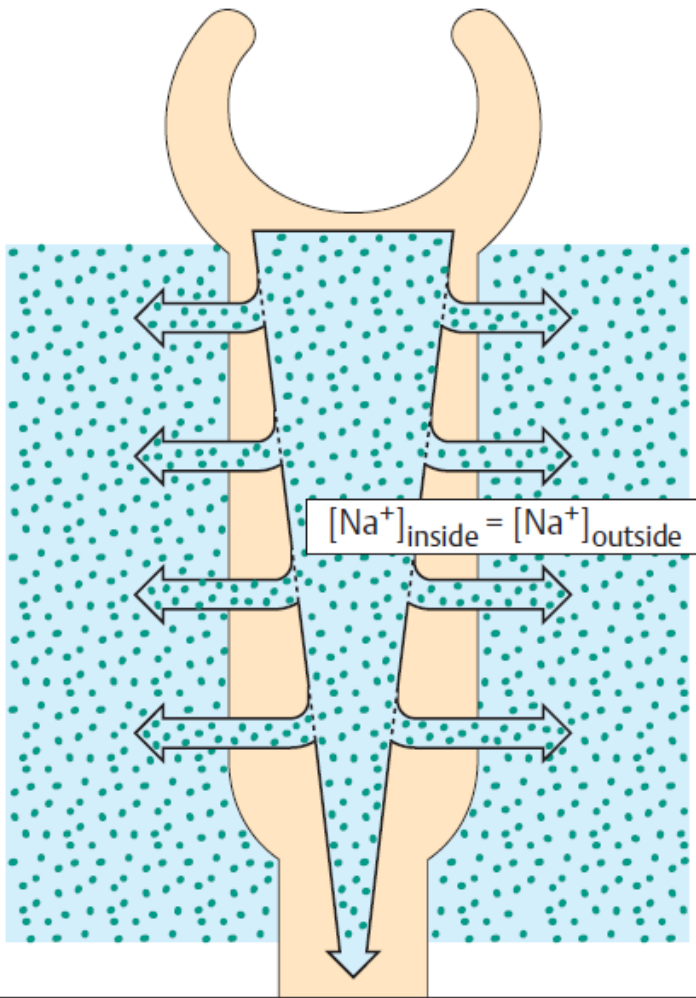
Inibidores da anidrase carbonica

Usos:

- Glaucoma de ângulo agudo: secr. humor aquoso
P.I.O.
↓
- Doença das montanhas – altitude ...



Diuréticos osmóticos



Diuréticos osmóticos

manitol e ureia

- Filtrados mas não reabsorvidos (reduz reabsorção de água)
- Excreção de água com menor perda de Na^+
- Indicações
 - Aumento de pressão intracraniana
 - Insuficiência renal aguda (choque)
 - Manutenção do fluxo urinário a longo prazo (pode evitar diálise)

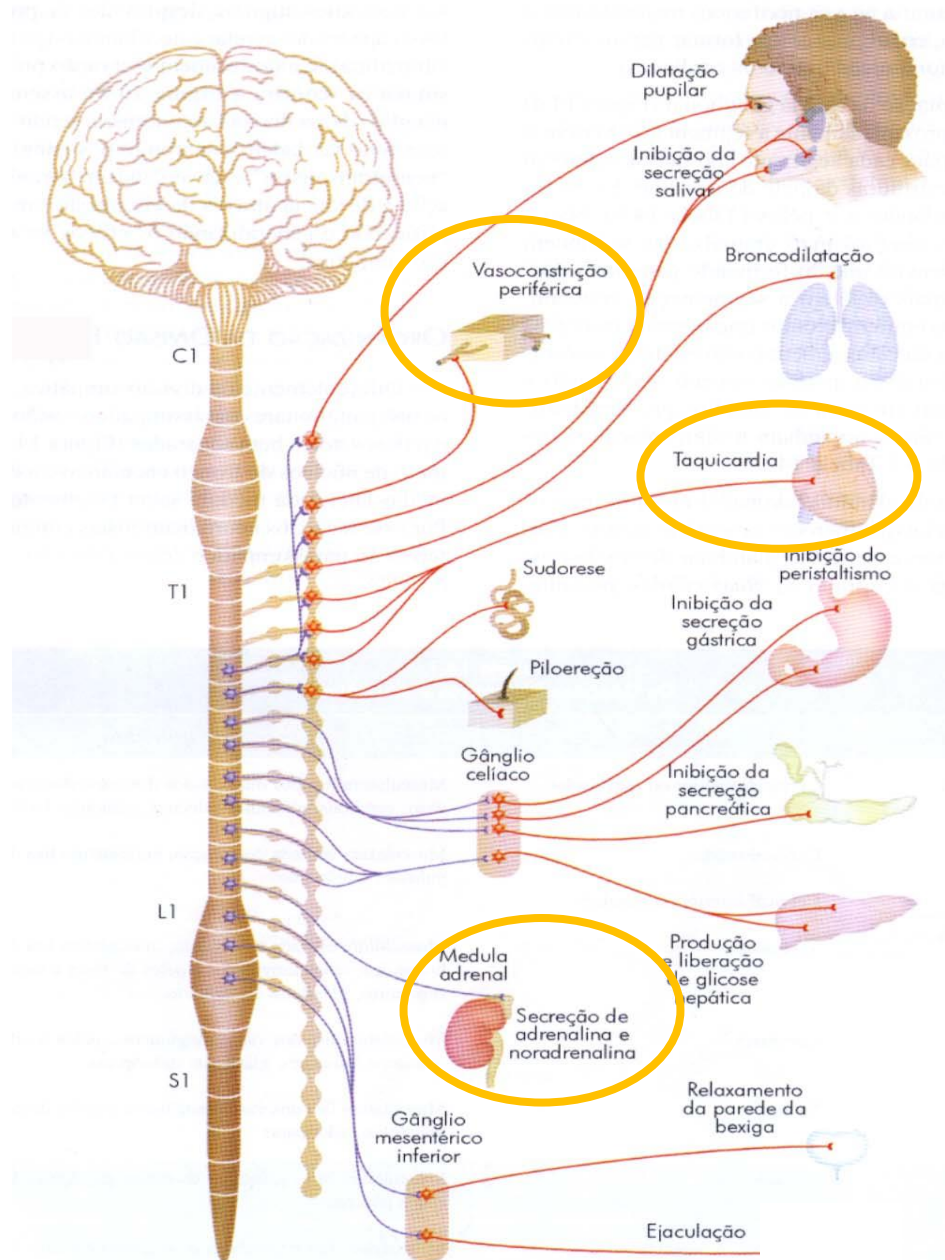


Antagonistas adrenérgicos

- Antagonistas α_1 -adrenérgicos
- Antagonistas β_1 -adrenérgicos
- Simpatolíticos de ação central



Fisiologia Autonômica (Adrenérgica)

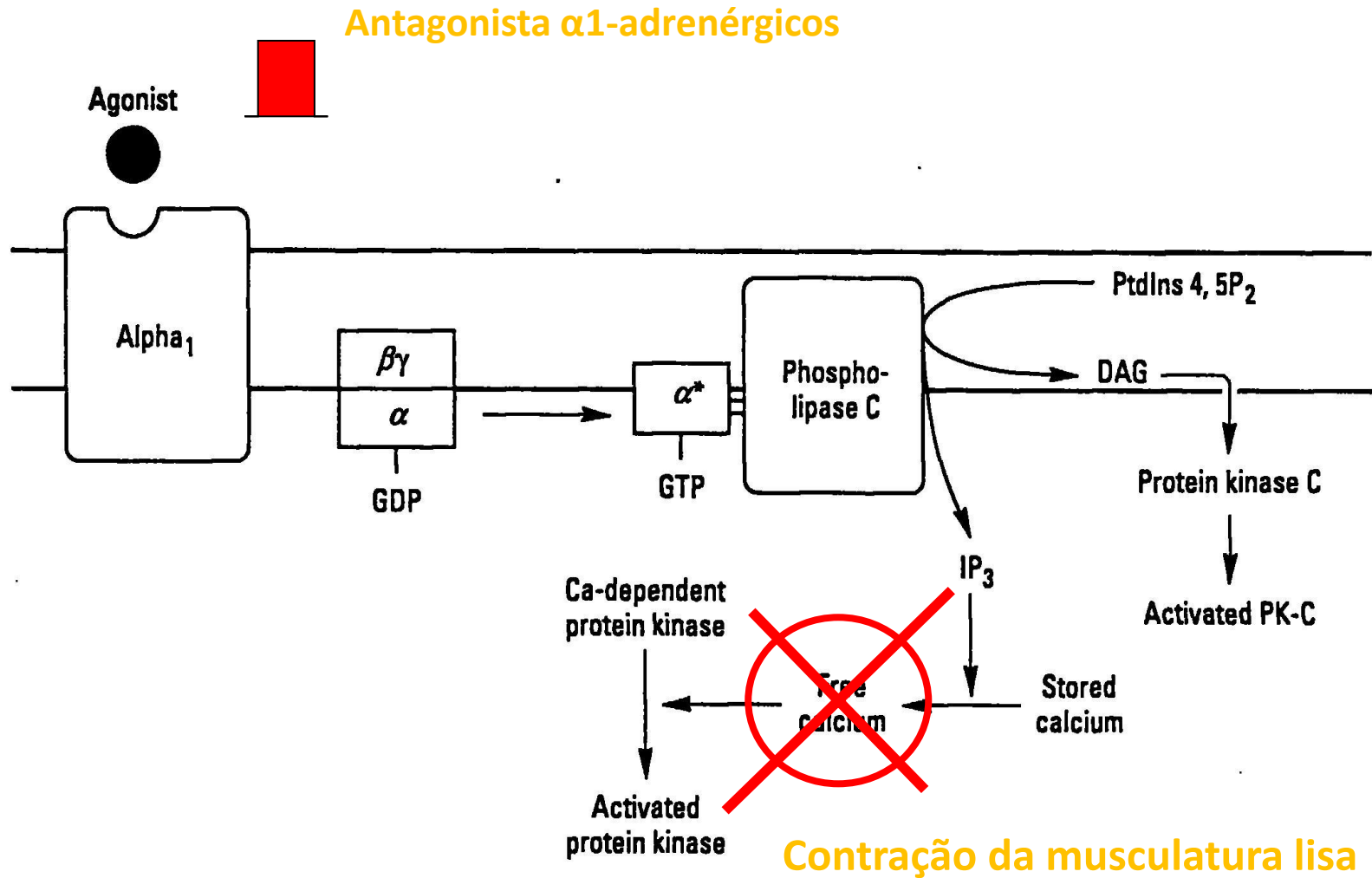


Efeitos cardiovasculares da ativação adrenérgica

Alvo	Ação	Receptor
Coração		
Nodo Sinoatrial	aceleração	β_1
Contratilidade	aumento	β_1
Musculo liso vascular	Contração	α_1
Músculo liso bronquiolar	Relaxamento	β_2
Rins	Secreção de renina	β_1



1) Bloqueadores dos receptores α_1 -adrenérgicos



Bloqueadores dos receptores α_1 -adrenérgicos

- prazosin, doxazosin
- α_1 seletivos
- Vasodilatação de artérias e veias (reduzem a resistência vascular)
- Usados em associação - pacientes com hipertensão grave

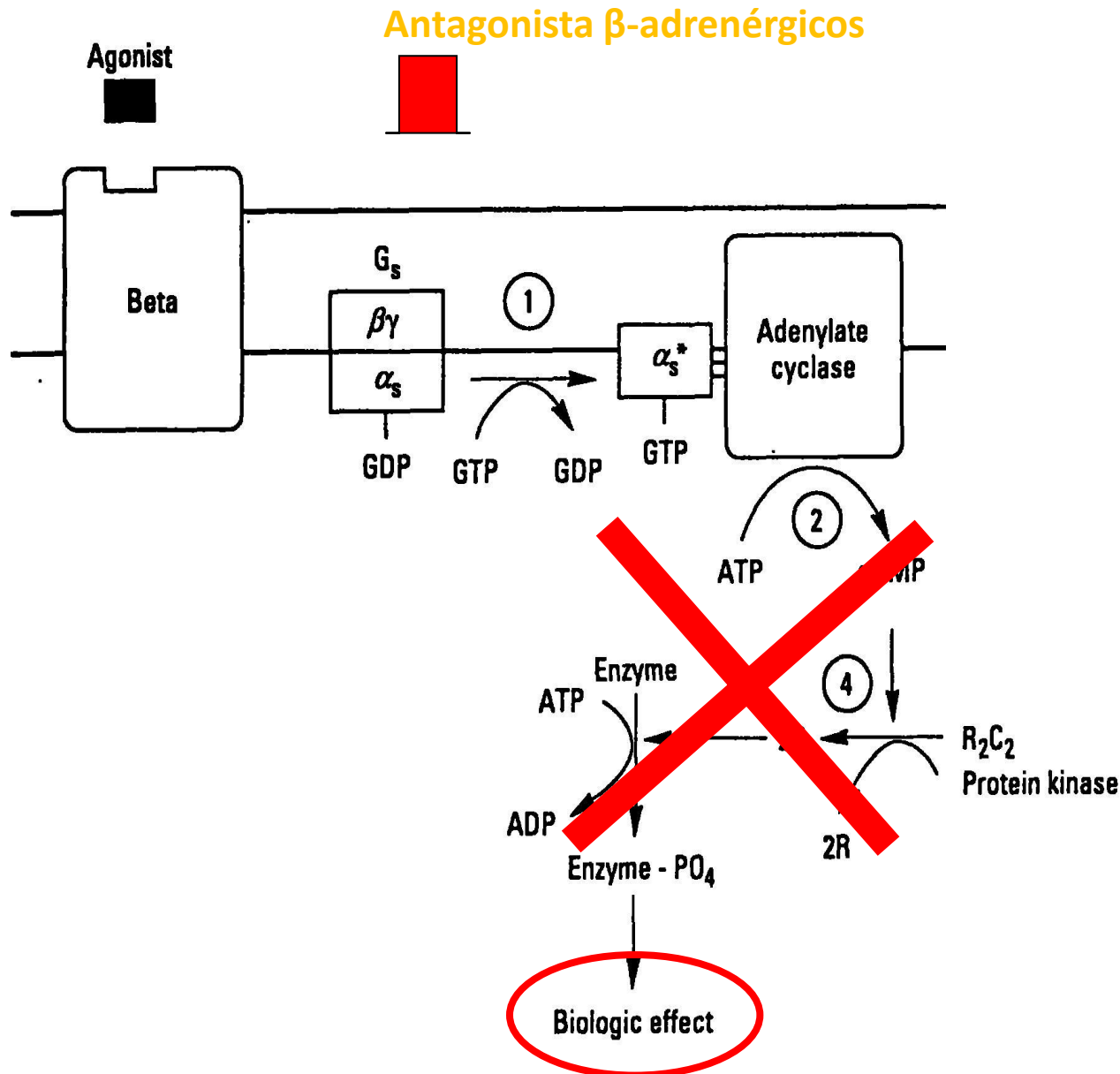


Bloqueadores dos receptores α_1 -adrenérgicos

- prazosin, doxazosin
- Efeitos adversos:
- Hipotensão ortostática, tontura, fraqueza ...
- Taquicardia reflexa pode precipitar angina.
- Náusea, vômito, diarreia, incontinência urinária
- Congestão nasal, priapismo.
- Porém indicado se houver prostatismo

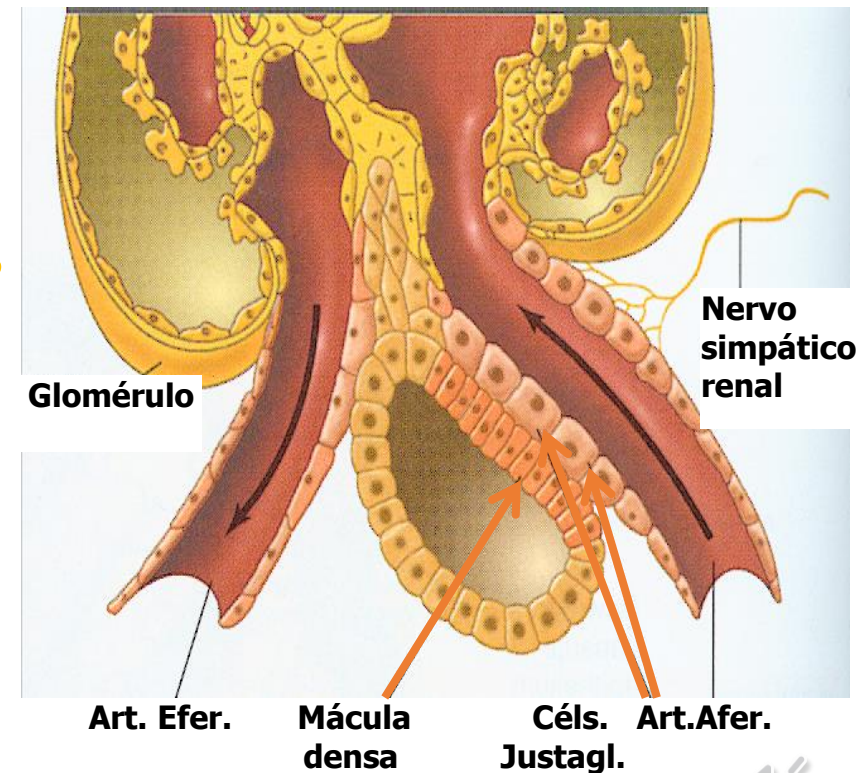


2) Bloqueadores dos receptores β -adrenérgicos



Bloqueadores dos receptores β -adrenérgicos

- Diminuem o débito cardíaco $\rightarrow \downarrow$ PA
- Reduzem secreção de renina
- Efeitos sobre o SNC ?
- Efeitos sobre barorreceptores



Bloqueadores dos receptores β -adrenérgicos

- Efeitos adversos:
 - **bradicardia**; bloqueio AV
 - insuficiência cardíaca congestiva (pacientes instáveis)
 - crise asmática (em indivíduos propensos)
 - pode obscurecer os sintomas de hipoglicemia em diabéticos usando insulina (ex.: taquicardia, tremores, ansiedade ...)
 - efeitos sobre o SNC
 - sedação, fadiga, alterações do sono, depressão ...



Bloqueadores dos receptores β -adrenérgicos

Tipos de β -bloqueadores:

- Cardiosseletivos.

β_1 bloq. atenolol, metoprolol

β_1 bloq. com ASI acebutol

$\beta_1 + \alpha_1$ bloq. labetalol, carvedilol

- Não-Seletivos

$\beta_1 + \beta_2$ bloq. Propranolol

$\beta_1 + \beta_2$ bloq. com ASI pindolol

ASI (Ativ. Simpatomim. Intrins. = agonista parcial) = na asma, menos inotropismo (≡)



3) Simpatolíticos de ação central

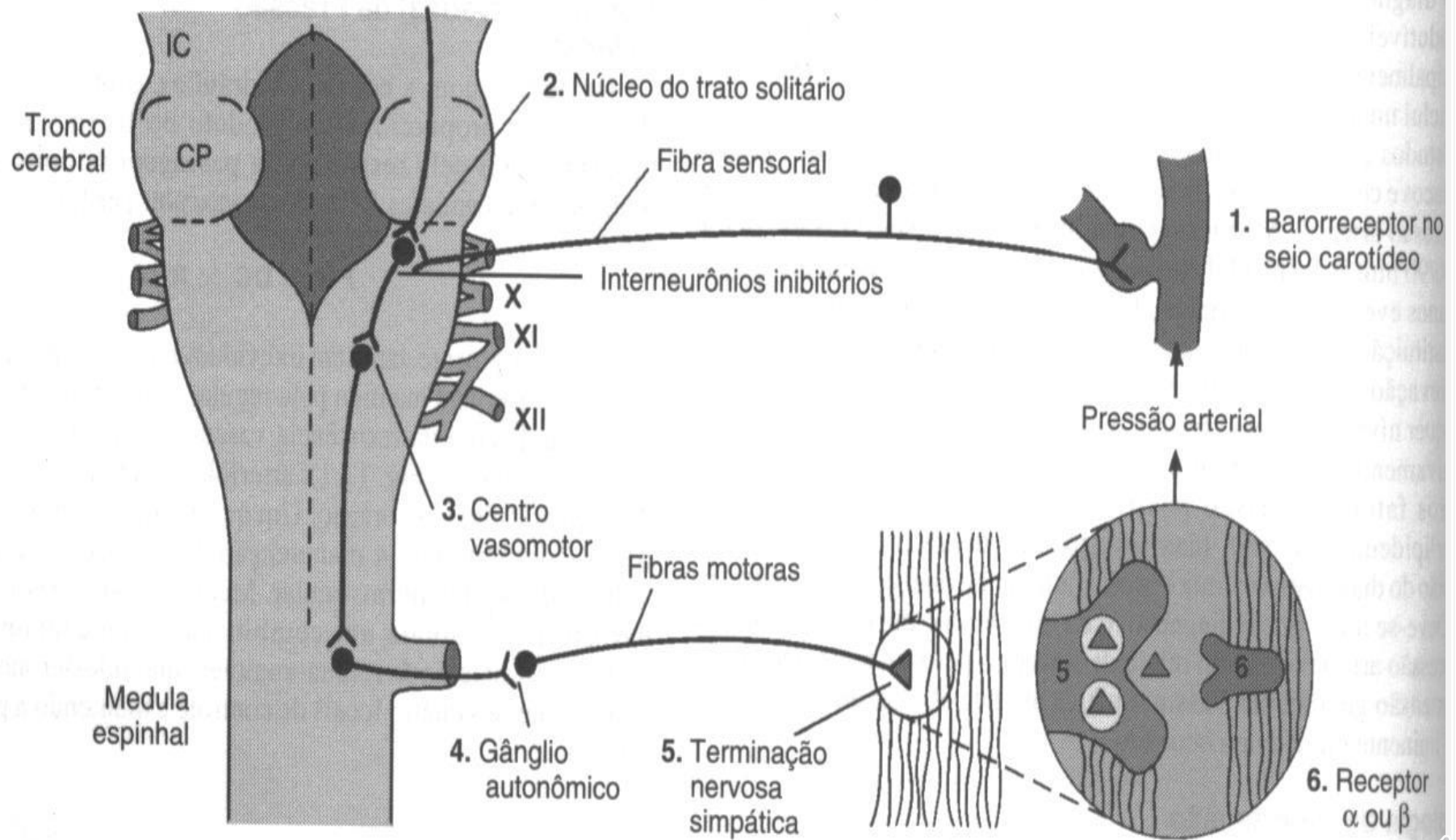
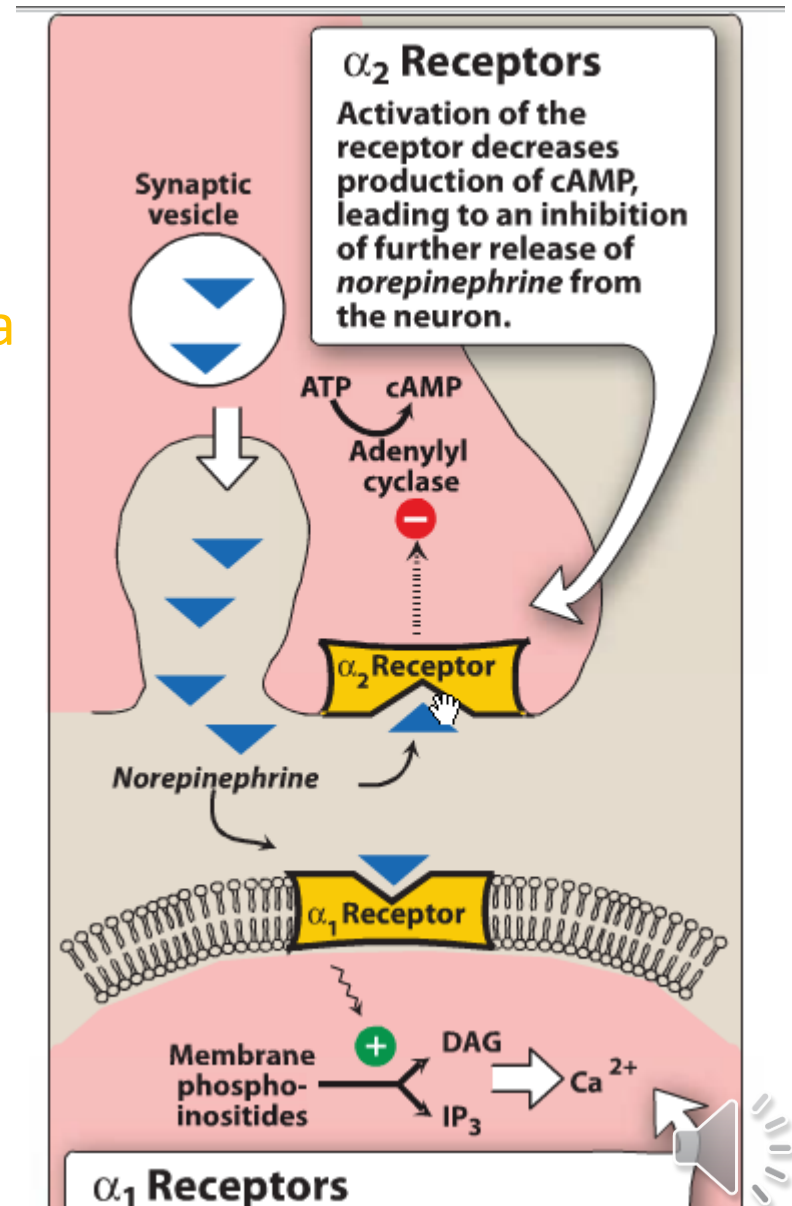


Fig. 11.2 Arcó reflexo barorreceptor.

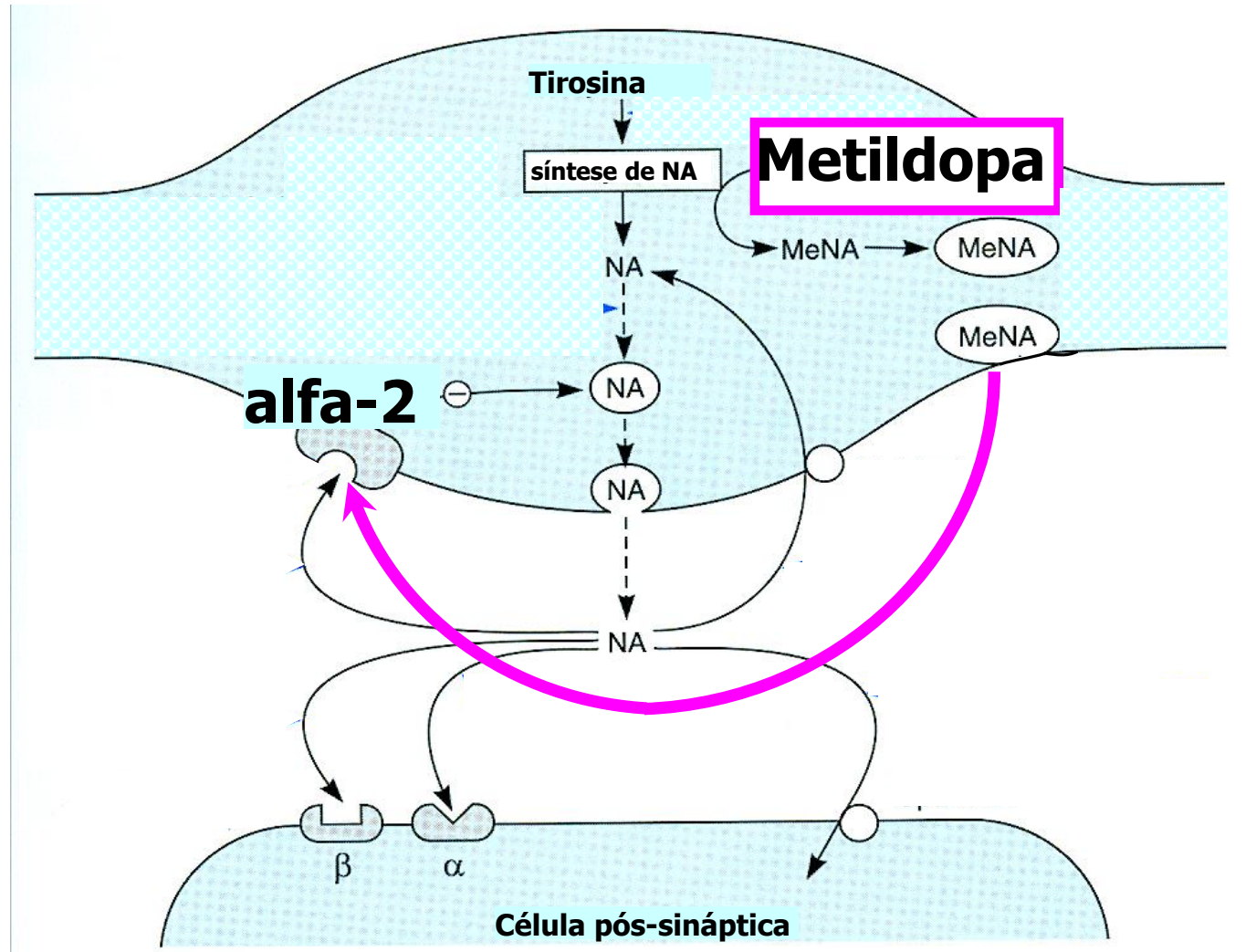
Simpatolíticos de ação central

- **Clonidina**
- Agonista α_2 -adrenérgico:
 - Reduz liberação de norepinefrina
- Feedback negativo



Simpatolíticos de ação central

- **Metildopa** - gera um falso neurotransmissor (MeNA)



Simpatolíticos de ação central

Metildopa - falso neurotransmissor

Clonidina - α_2 -agonista direto

- Ambos com uso muito limitado!
- metildopa → hipertensão na gravidez, pré-eclâmpsia



Simpatolíticos de ação central

Efeitos adversos:

- Tonturas, fadiga, depressão, pesadelos
- Congestão nasal
- Constipação
- Boca seca
- Impotência sexual
- Hipertensão rebote (se retirados abruptamente)



Referências bibliográficas

- **Golan et al; Princípios de Farmacologia. 2ºed; Guanabara Koogan**
- **Goodman e Gilman; As bases farmacológicas da terapêutica. 12º ed Mc Graw Hill**
- **Katzung, B.G. Basic and Clinical Pharmacology 10º ed Mc Graw Hill**
- **Rang & Dale. Pharmacology 6º ed Elsevier**

