

FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL



Leticia Veras Costa Lotufo

Departamento de Farmacologia

Email: costalotufo@usp.br

OBJETIVO

Fornecer os fundamentos para a compreensão do controle da pressão arterial e etiologia da hipertensão arterial, bem como das bases farmacológicas da ação dos fármacos antihipertensivos, incluindo as principais classes, mecanismo de ação, farmacocinética e efeitos adversos.

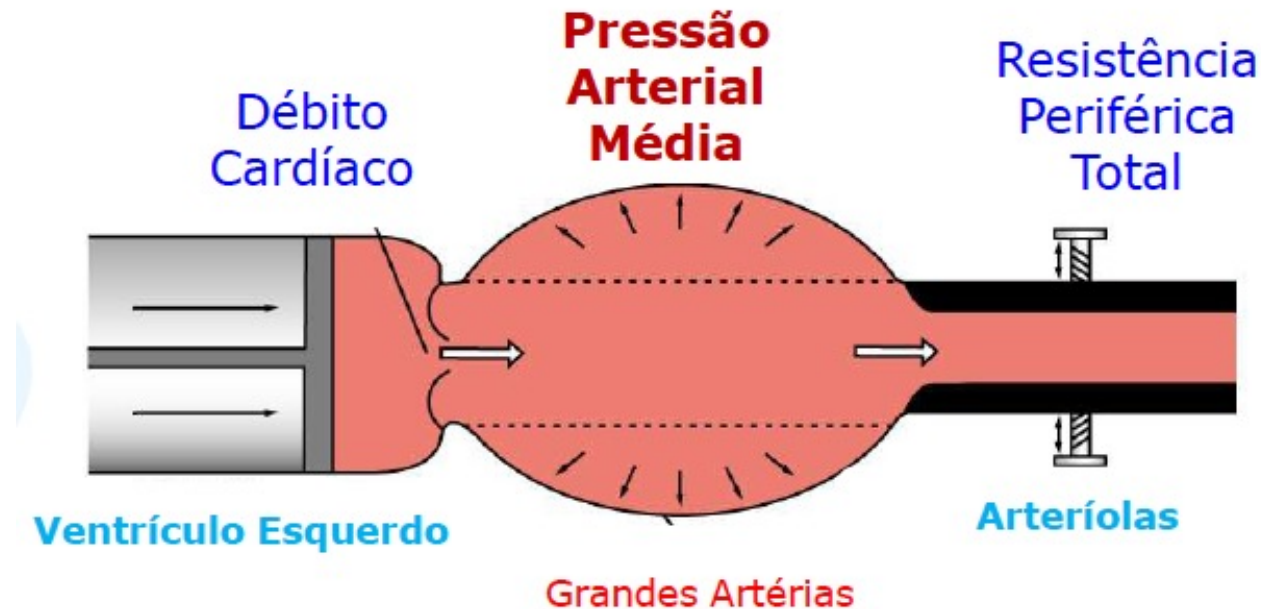
PLANO DE AULA

- Pressão arterial
 - Sítios de controle
- Hipertensão
 - Etiologia
 - Epidemiologia
- Tratamento Farmacológico
 - Diuréticos
 - Simpatolíticos
 - Inibidores da Angiotensina II
 - Bloqueadores de canais de cálcio
 - Vasodilatadores

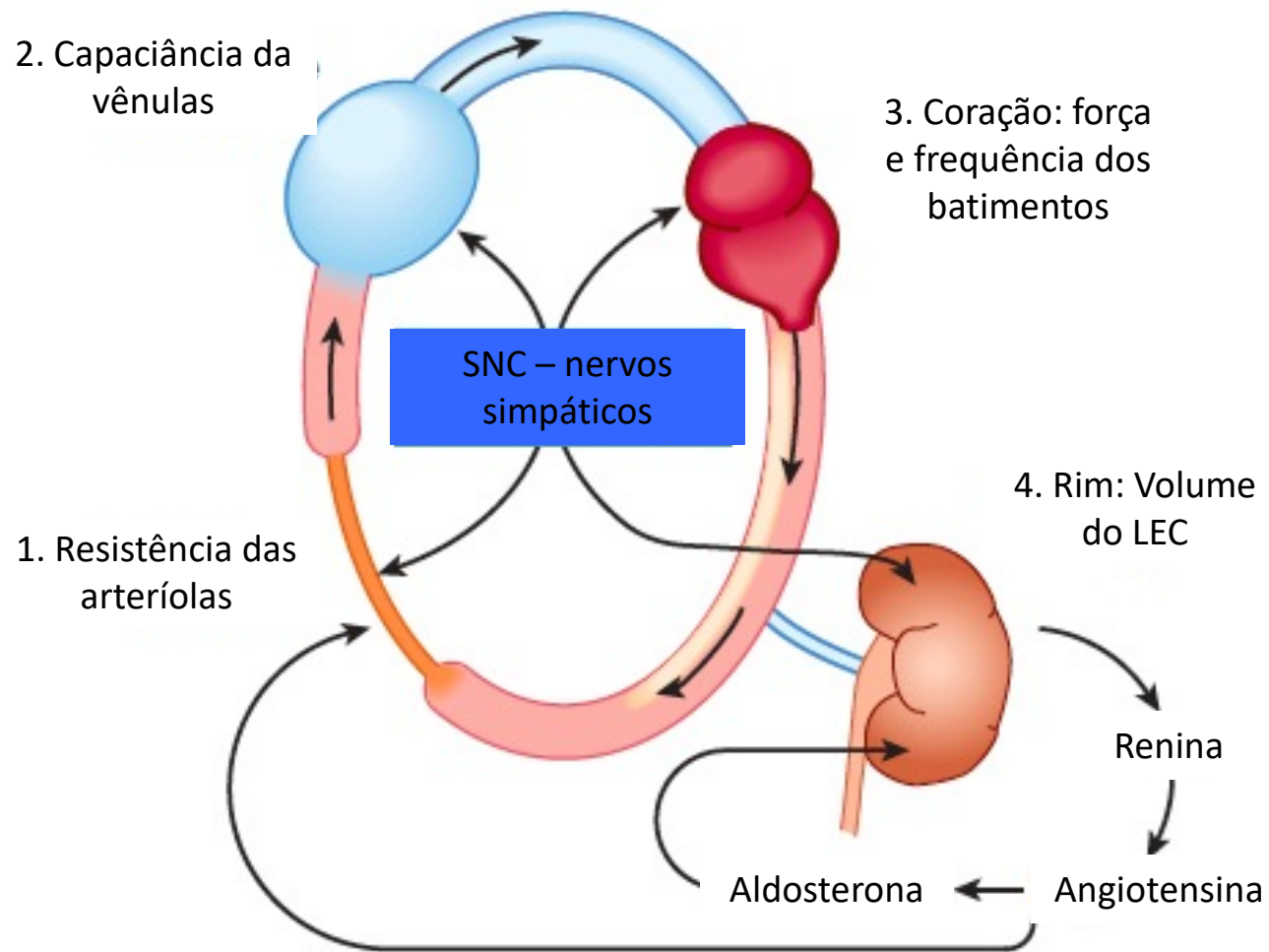
PRESSÃO ARTERIAL

- A pressão arterial é diretamente proporcional ao produto do débito cardíaco pela resistência vascular periférica.

$$\text{PAM} = \text{DC} \times \text{rpt}$$



SÍTIOS DE CONTROLE



CONTROLE DO DÉBITO CARDÍACO

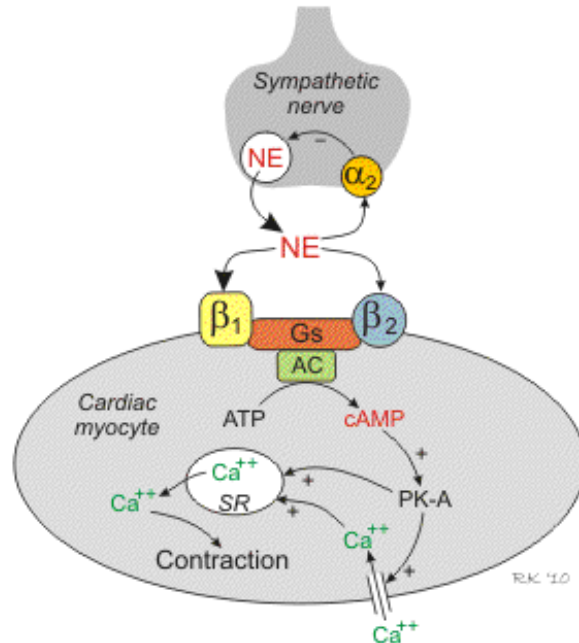
- Frequência cardíaca
- Retorno venoso
 - Volume do LEC
- Contratilidade cardíaca

Reflexo barorreceptor: nervos autonômicos controlam o tônus simpático – controle da frequência cardíaca e vasoconstricção periférica.

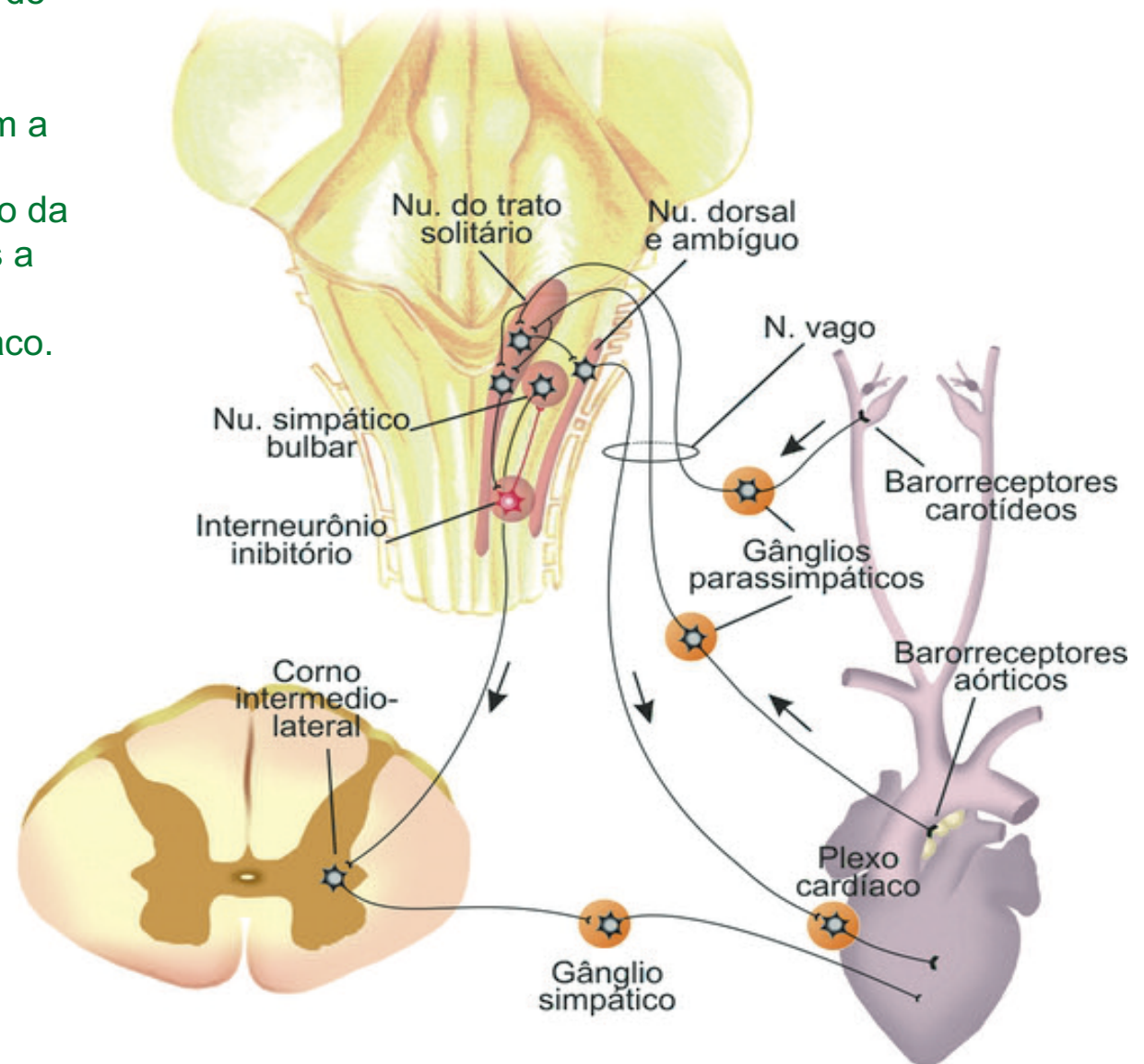
REFLEXO BARORECEPTOR

O reflexo barorreceptor é um dos modos de controle autonômico do sistema cardiovascular.

Como o nome indica, tudo “começa” com a ativação dos barorreceptores aórticos e carotídeos, seguindo-se o processamento da informação no tronco encefálico e depois a ativação diferencial dos eferentes autonômicos que inervam o tecido cardíaco.



Abbreviations: NE, norepinephrine; Gs, G-stimulatory protein; AC, adenyl cyclase; PK-A, cAMP-dependent protein kinase; SR, sarcoplasmic reticulum

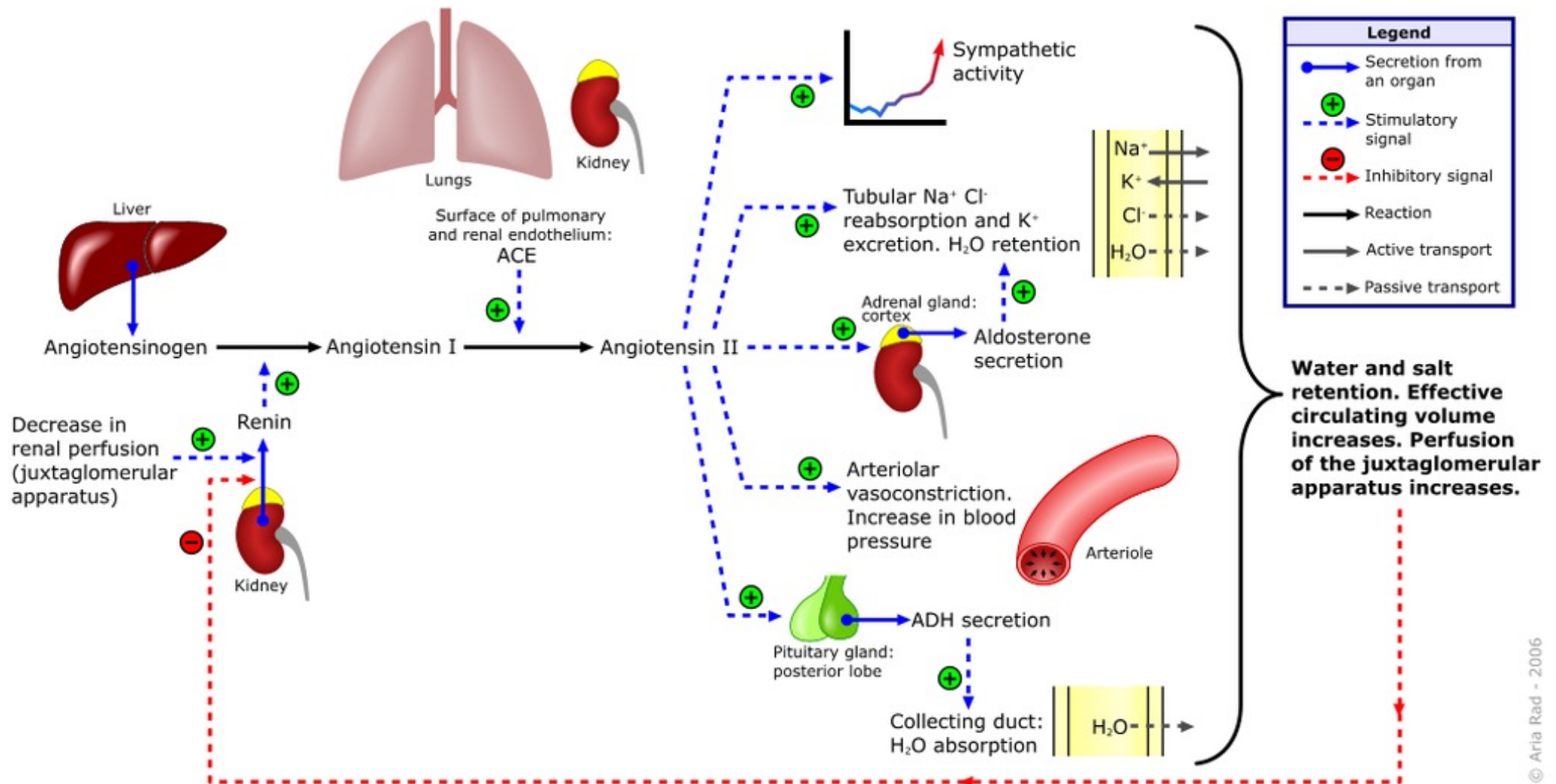


Lent, 2002. Cem bilhões de neurônios. 2a. edição

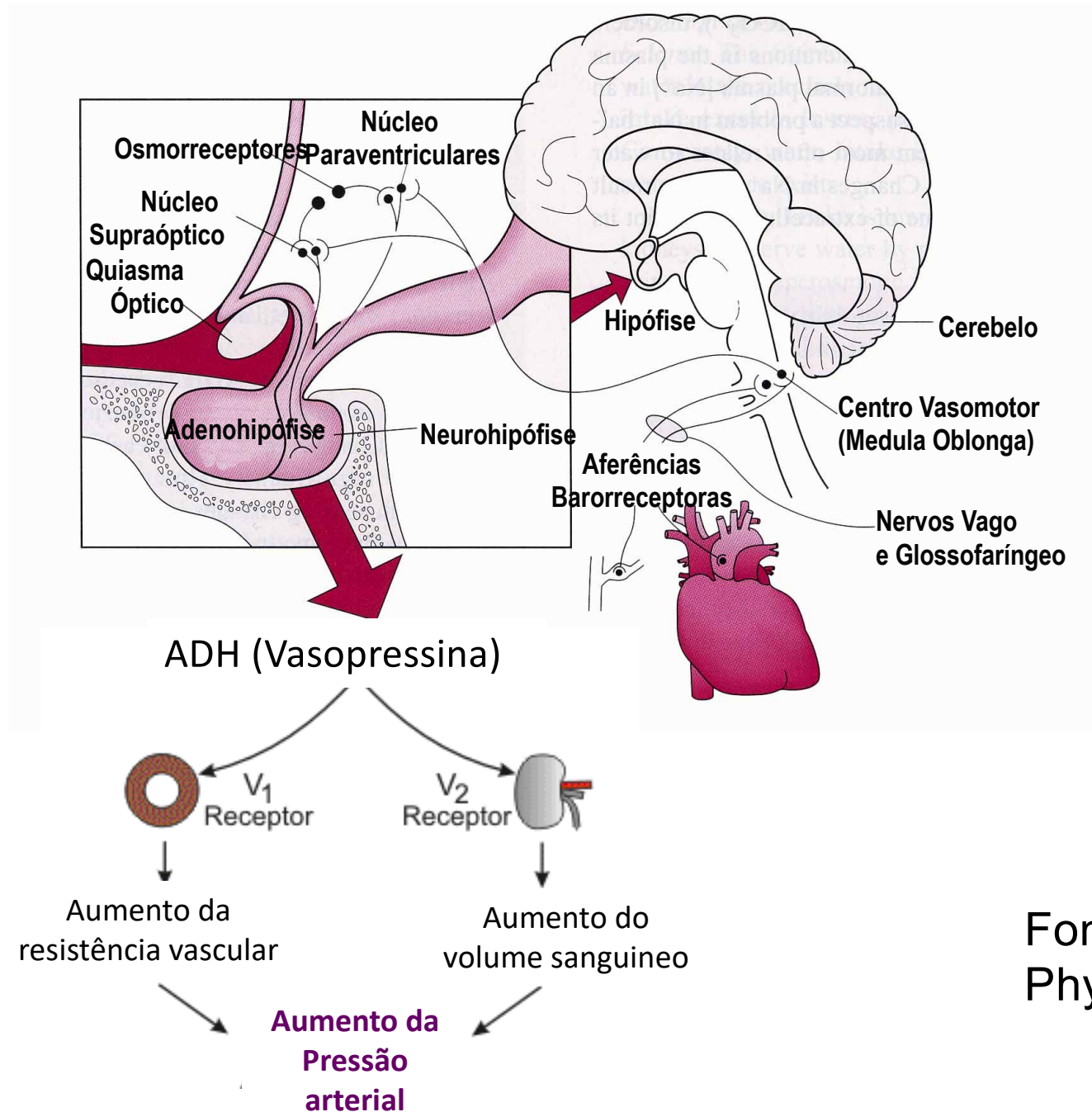
CONTROLE DA RPT

- Sistema nervoso simpático (receptores $\alpha 1$ e $\beta 2$ envolvidos)
- Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
- Hormônio anti-diurético
- Fatores locais: endotelina 1 – vasoconstrictora; NO - vasodilatador

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

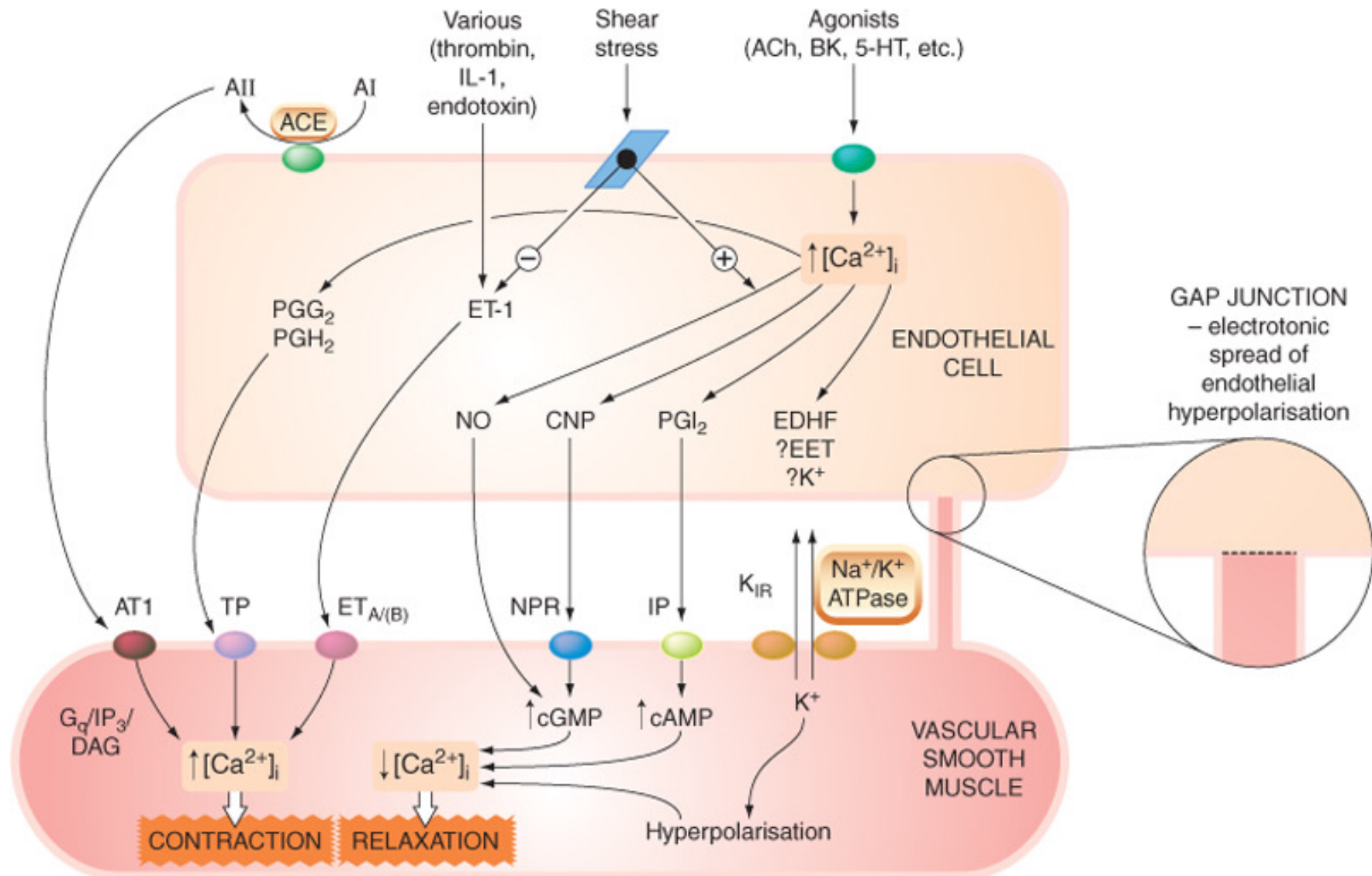


HORMÔNIO ANTI-DIURÉTICO

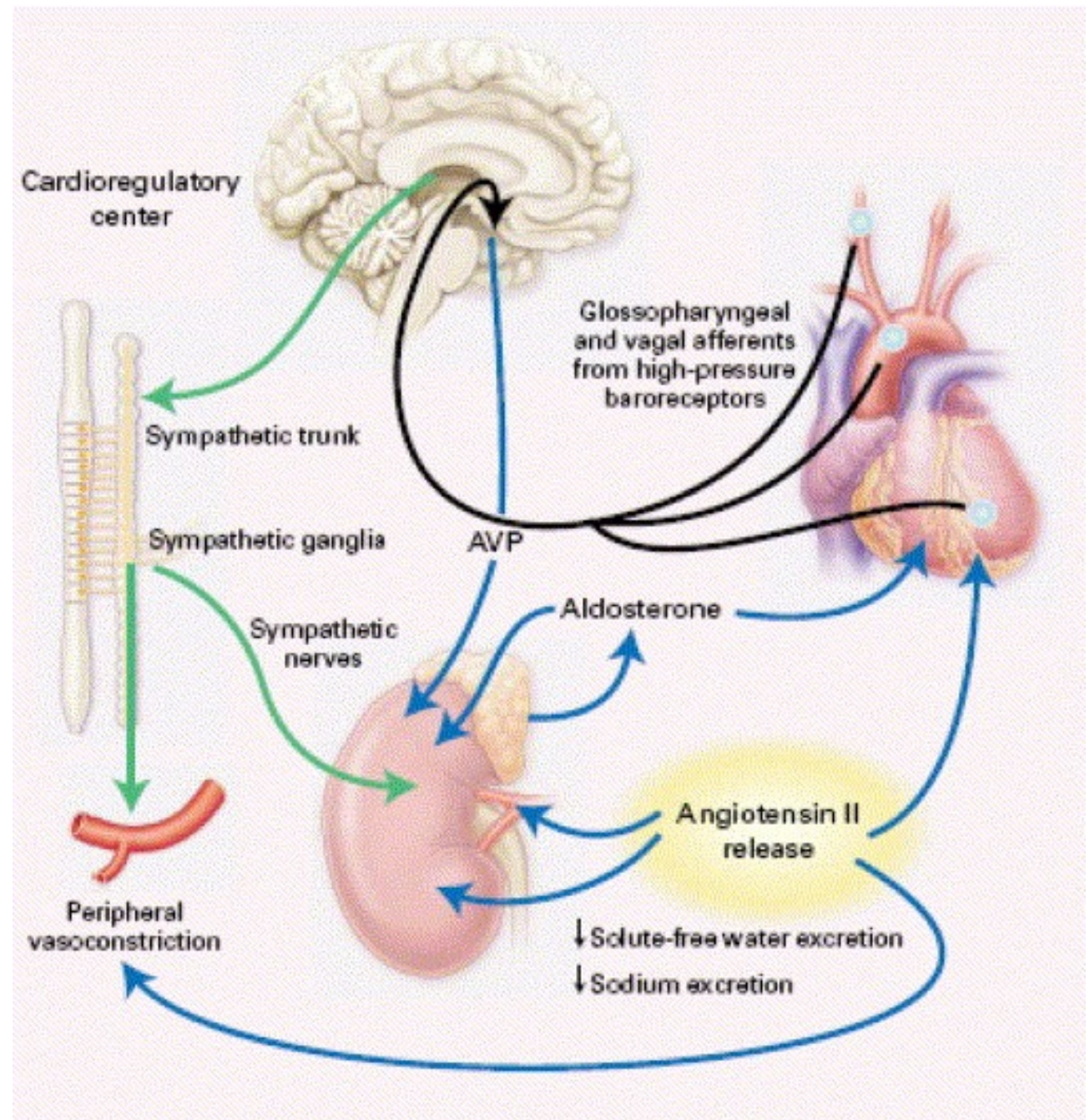


Fonte: Berne & Levy, 1998.
Physiology.

FATORES TECIDUAIS:



RESUMINDO...



HIPERTENSÃO ARTERIAL

Pressão sistólica/diastólica (mm hg)	Categoria
< 120/80	Normal
120-135/80-89	Pre-hipertensão
≥ 140/90	Hipertensão
140-159/90-99	Estágio 1
≥ 160/100	Estágio 2



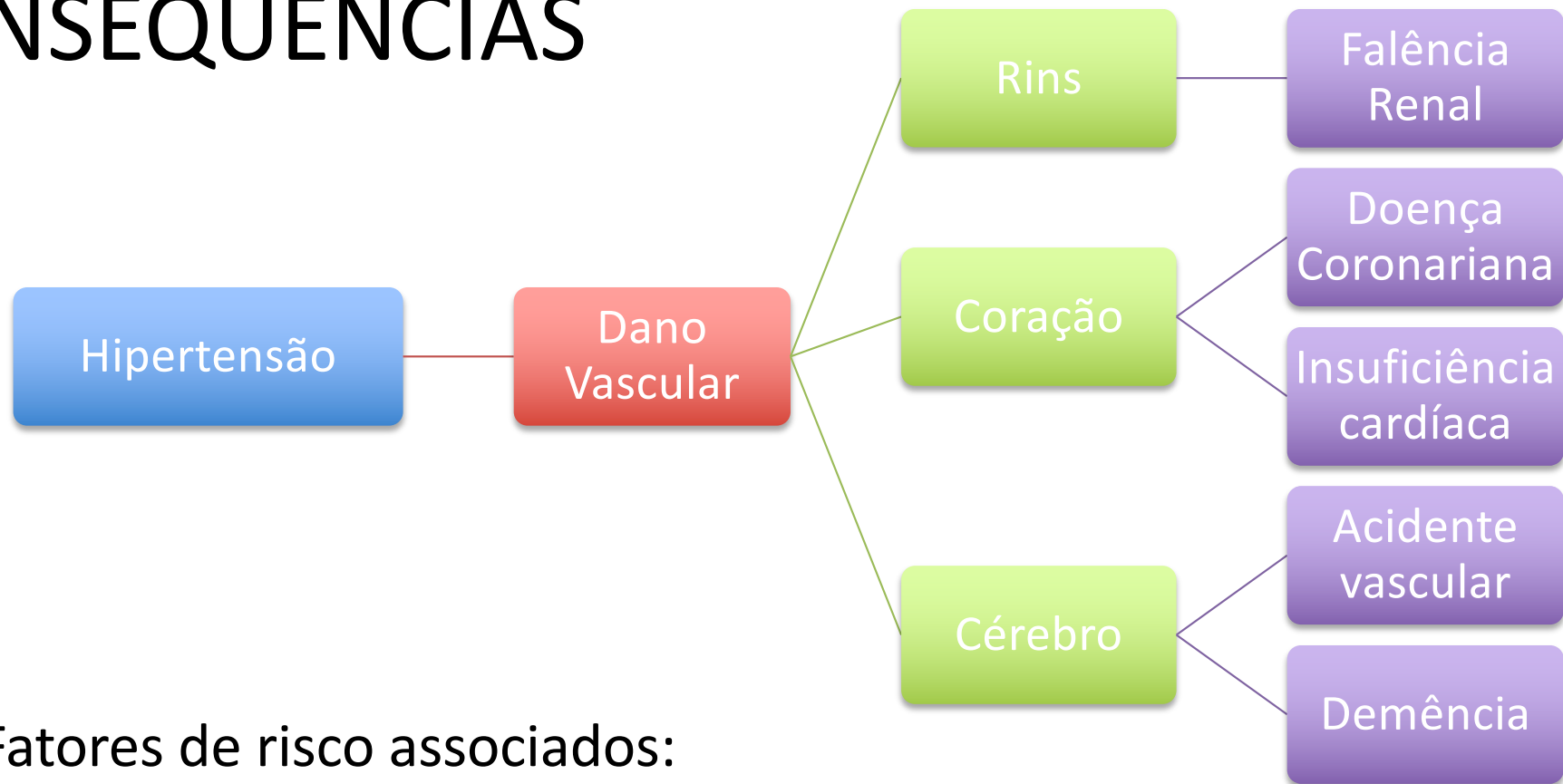
- Na maioria dos casos, o aumento da pressão está associado ao aumento da resistência vascular, e a função cardíaca permanece normal.

HIPERTENSÃO ARTERIAL

ETIOLOGIA

- Causas estabelecidas em apenas 15% dos casos
- Hipertensão primária ou essencial
 - Sem causa aparente
 - Hereditariedade em 30% dos casos
- Hipertensão secundária:
 - Com causa definida
 - Constrição da artéria renal
 - Estreitamento da aorta
 - Feocromocitoma
 - Doença de Cushing
 - Hiper-aldosteronismo

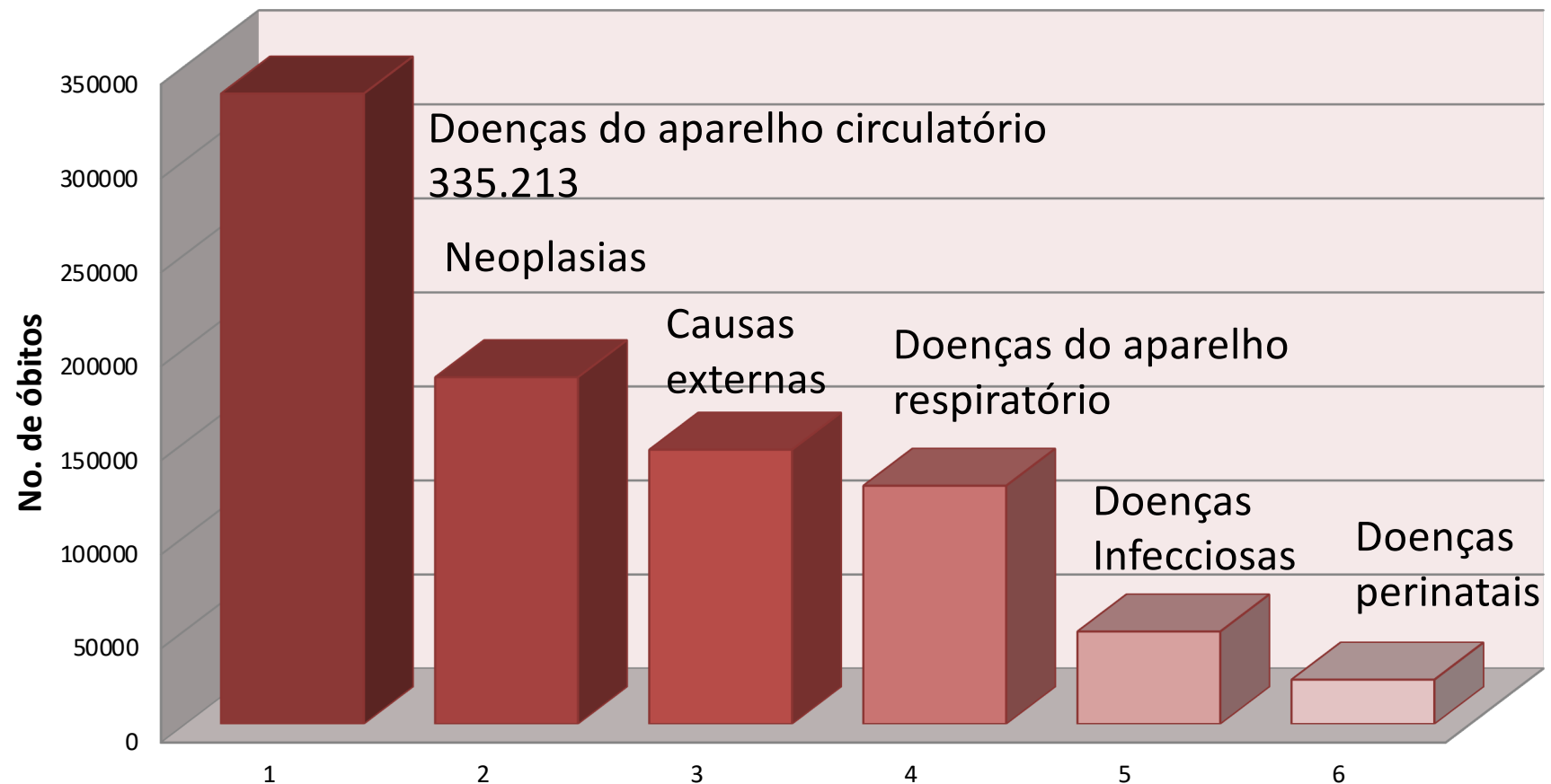
HIPERTENSÃO ARTERIAL - CONSEQUÊNCIAS



- Fatores de risco associados:
 - Tabagismo
 - Estresse
 - Síndrome metabólica (obesidade, diabetes e dislipidemias)
 - Alcoolismo
 - Consumo de sal

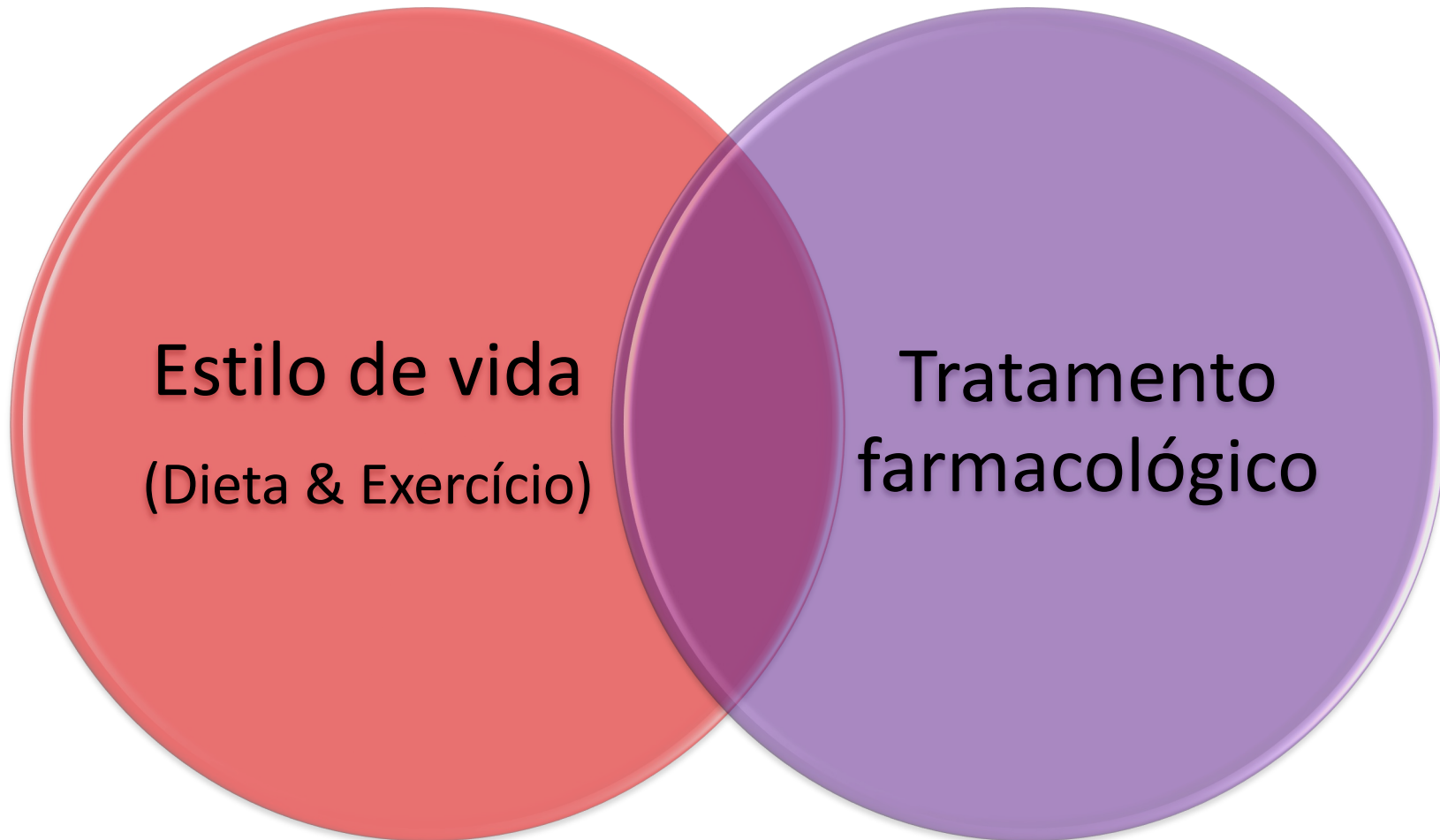
EPIDEMIOLOGIA

MORTALIDADE BRASIL - 2011 (Fonte: Datasus)



Total de mortes: 1.092.135

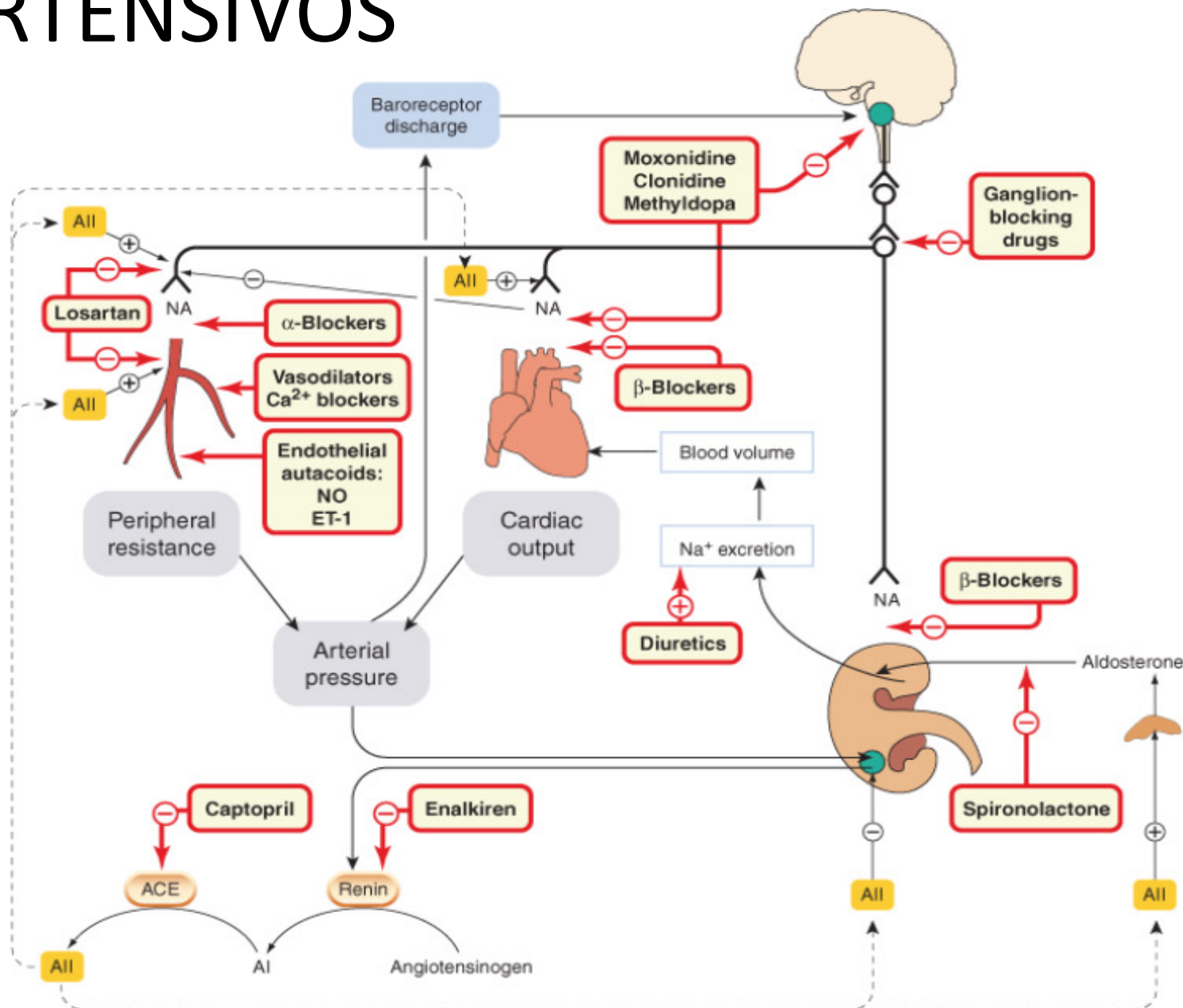
TRATAMENTO



TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

- Diuréticos
- Agentes simpatolíticos
- Inibidores de angiotensina
- Bloqueadores de cálcio
- Vasodilatores diretos

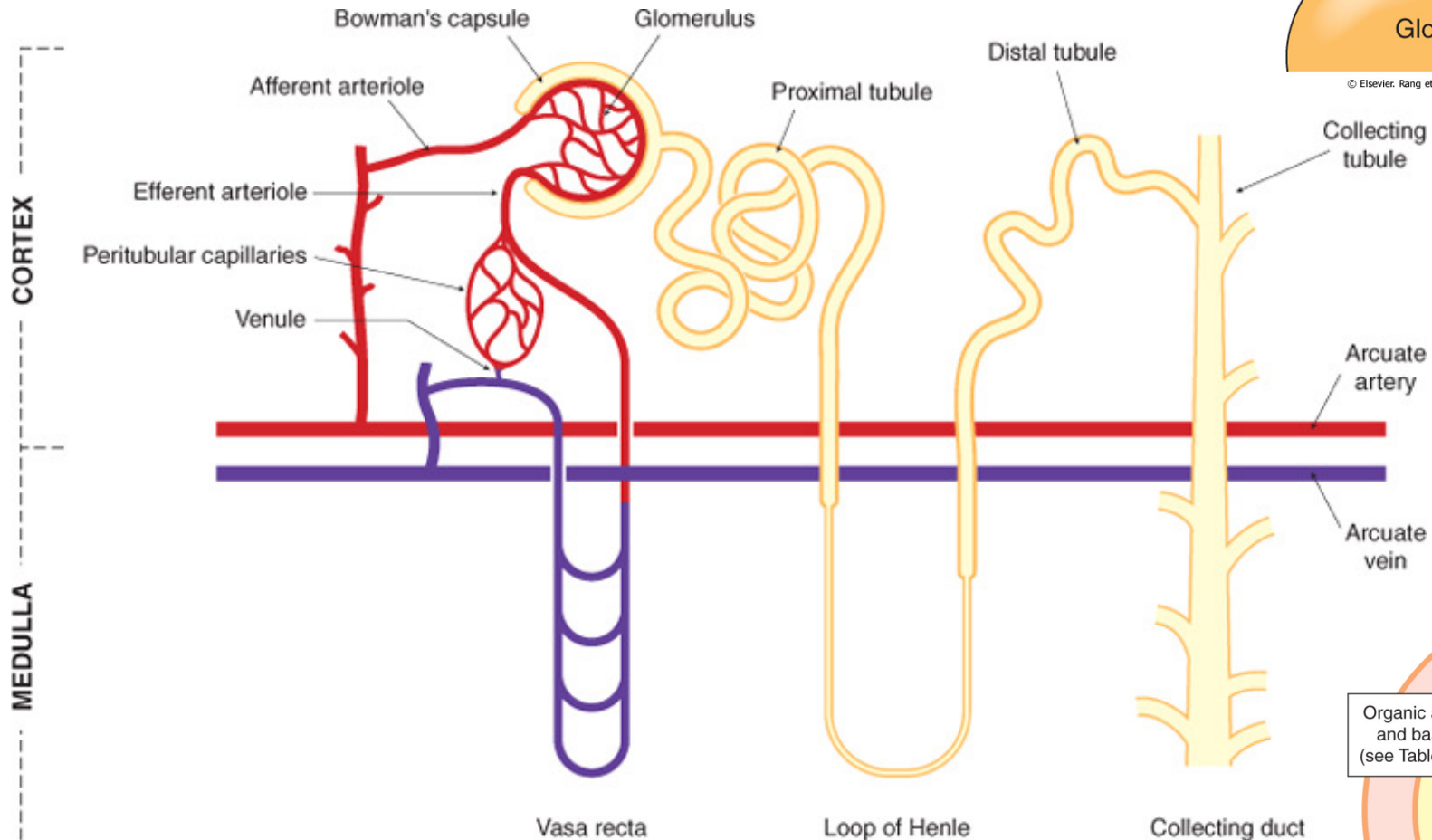
SÍTIOS DE AÇÃO DOS FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS



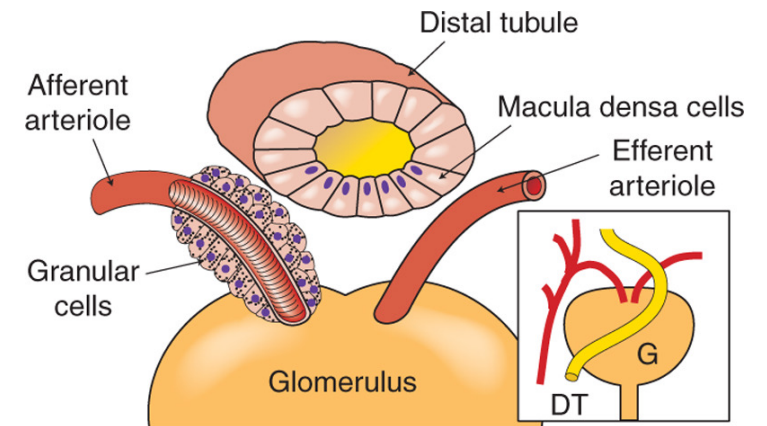
DIURÉTICOS

- Fármacos que aumentam a taxa de fluxo de urina
- Classificação:
 - Local de ação (diuréticos de alça)
 - Estrutura química (tiazídicos)
 - Semelhança de ação com outros diuréticos (diuréticos semelhantes às tiazidas)
 - Efeitos na excreção de potássio (diuréticos poupadores de potásio)

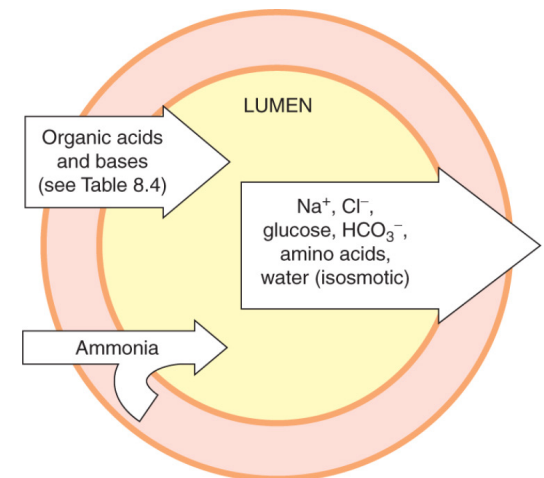
NÉFRON



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com



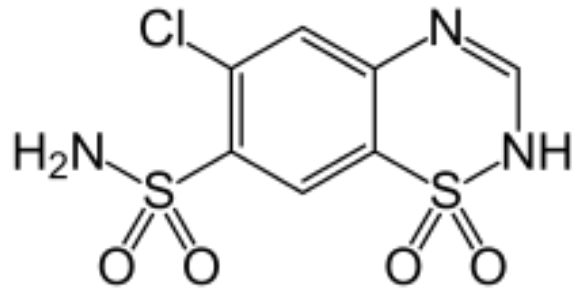
© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

CLASSIFICAÇÃO

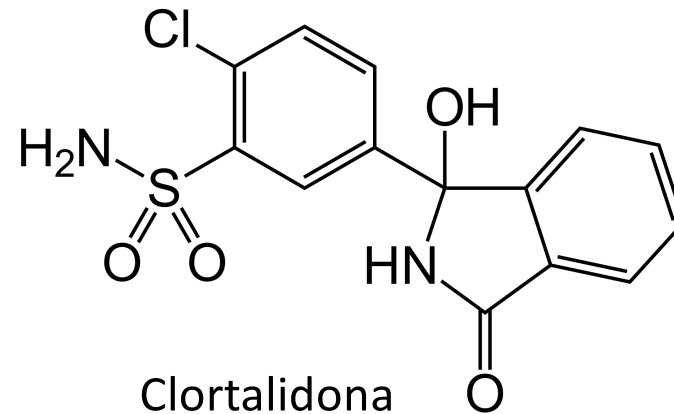
Mecanismo do diurético	Local de ação principal	Exemplos
Inibidores do Simporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$	Túbulo convoluto distal	Hidroclorotiazina e clortalidona (Tiazídicos e compostos relacionados)
Inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$	Ramo ascendente espesso	Furosemida e bumetanida (diuréticos de alça)
Inibidores de canais de Na^+	Túbulo distal final, ducto coletor	Amilorida
Antagonistas de mineralocorticóides	Túbulo distal final, ducto coletor	Espironolactona
Diuréticos osmóticos	Alça de Henle	Glicerina, manitol
Inibidores da Anidrase carbônica	Túbulo proximal	Acetazolamida

DIURÉTICOS

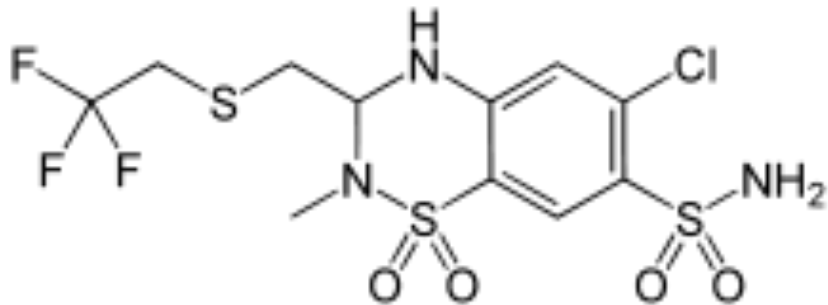
Tiazídicos - Estrutura



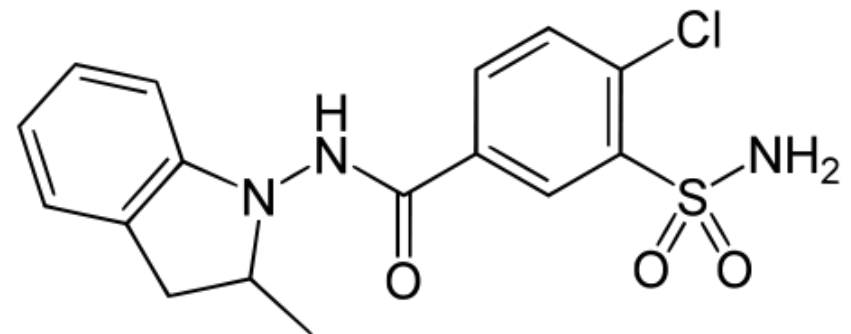
Clorotiazida



Clortalidona



Politiazida

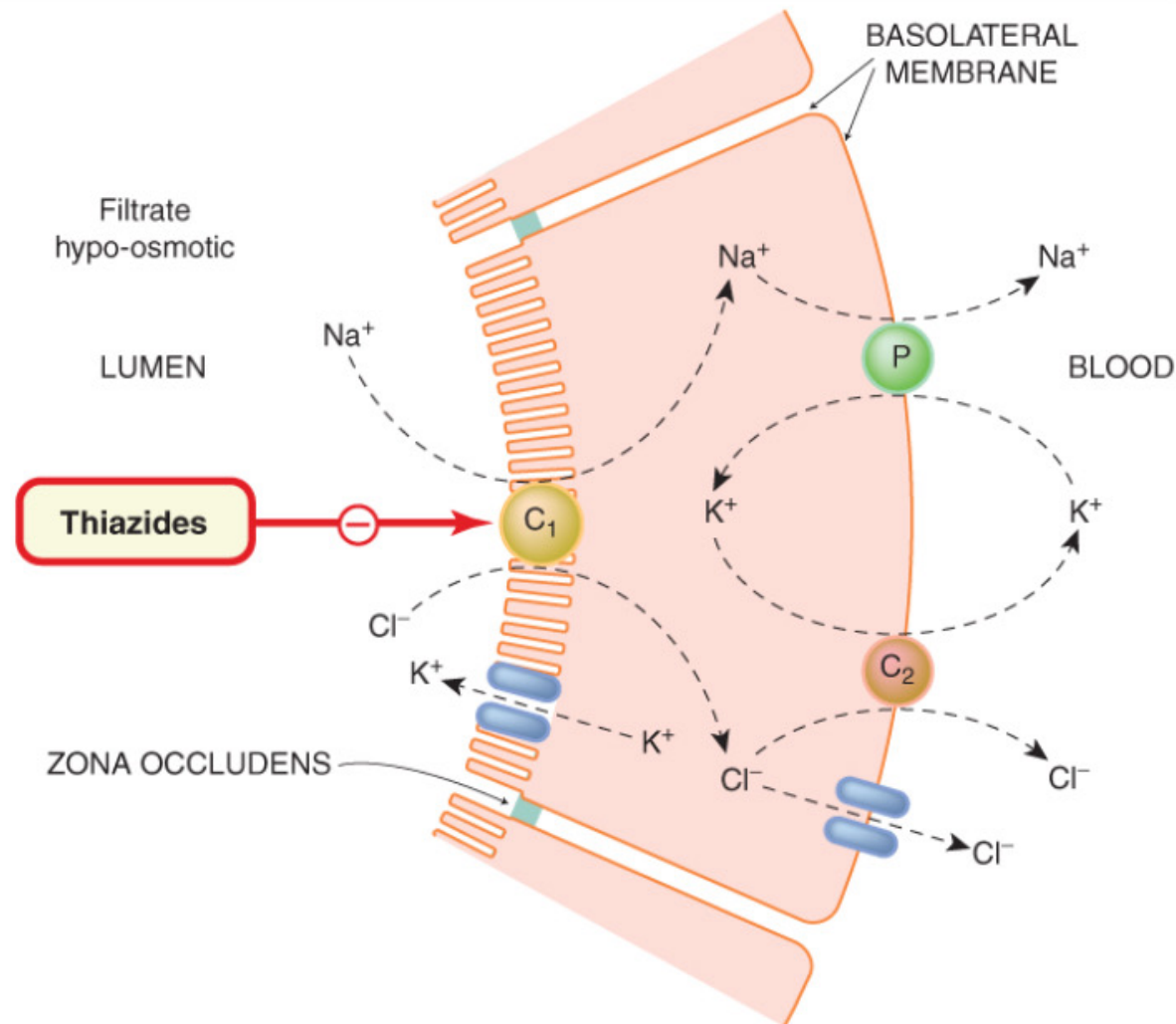


Indapamida

DIURÉTICOS

Tiazídicos – Mecanismo de ação

Distal tubule



DIURÉTICOS

Tiazídicos – Ação

- Sulfonamidas (hidroclorotiazida, clorotiazida)
- Clortalidona, indapamina e metolazona – relacionados, mesmo mecanismo de ação
- Inibem o transportador $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ no túbulo contorcido distal
- Causam natriurese, diurese e caliurese,
- São efetivos quando a função renal está preservada.
- São vasodilatadores.

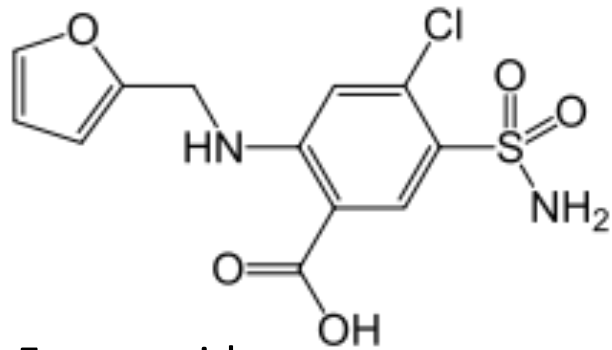
DIURÉTICOS

Tiazídicos

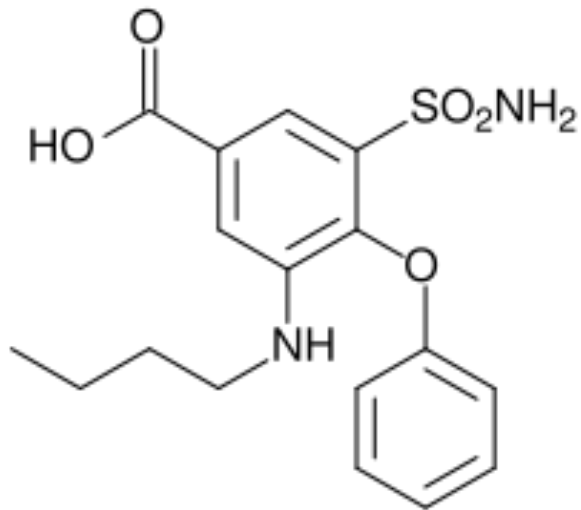
- São os diuréticos de primeira escolha para tratamento anti-hipertensivo
- Farmacocinética:
 - administração oral
 - Eliminação urinária
- Efeitos adversos:
 - Disfunção erétil
 - Hipocalemia

DIURÉTICOS

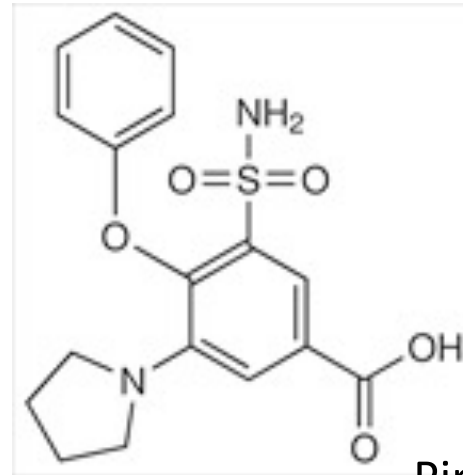
Diurético de alça - Estrutura



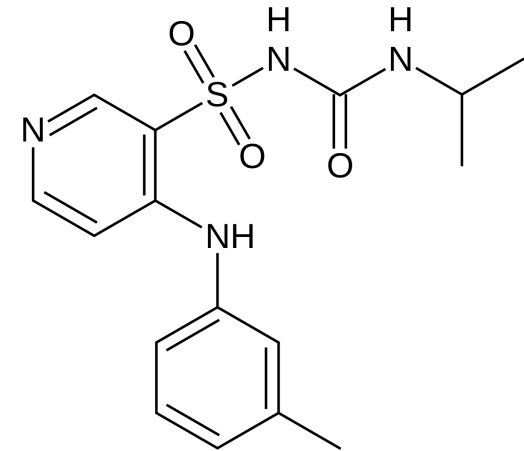
Furosemida



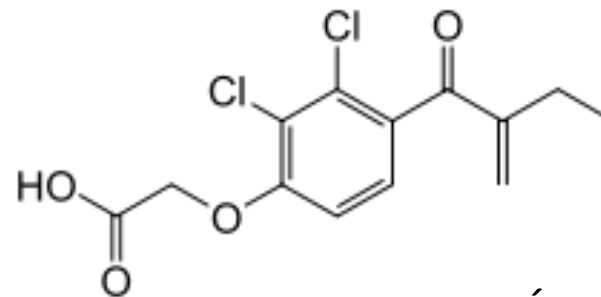
Bumetanida



Piretanida



Torsemida

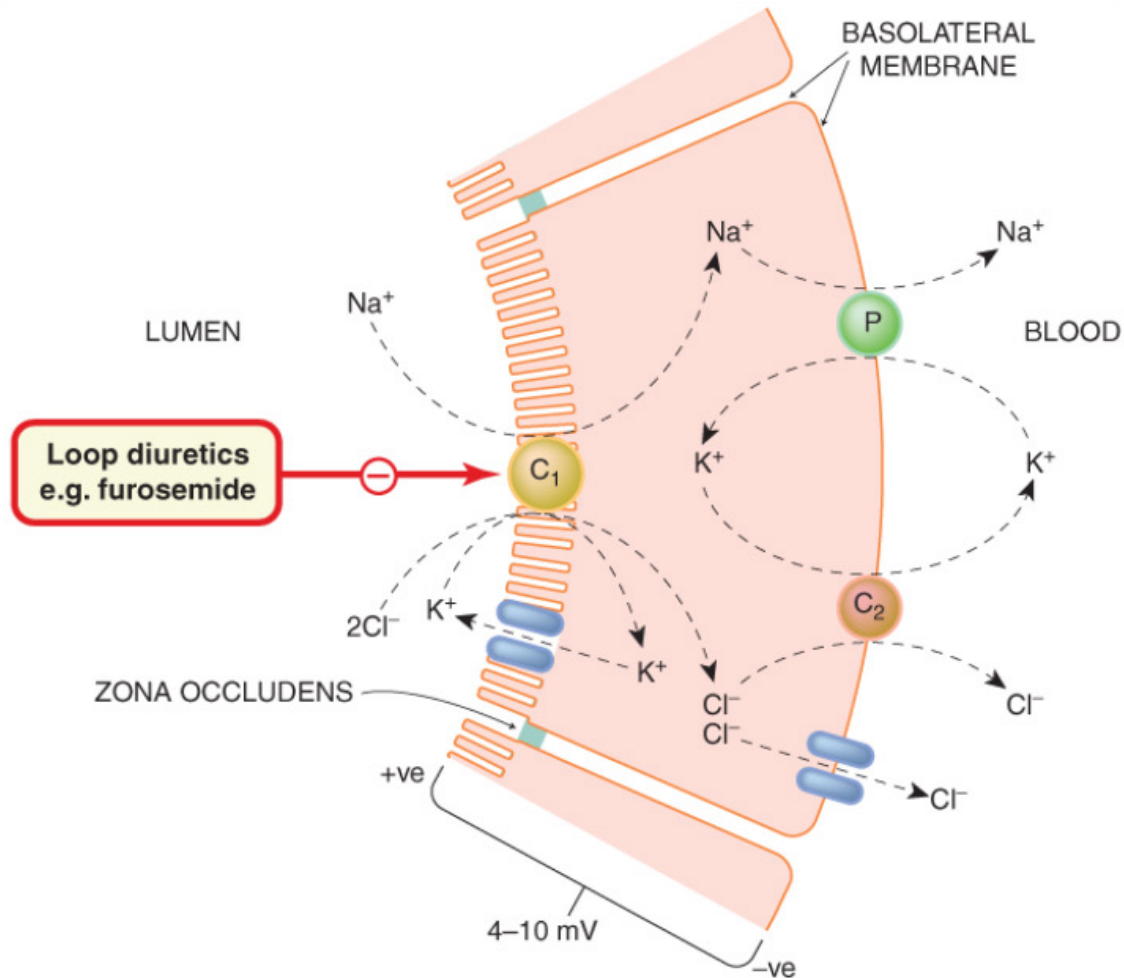


Ácido etacrínico

DIURÉTICOS

Diurético de alça – Mecanismo de ação

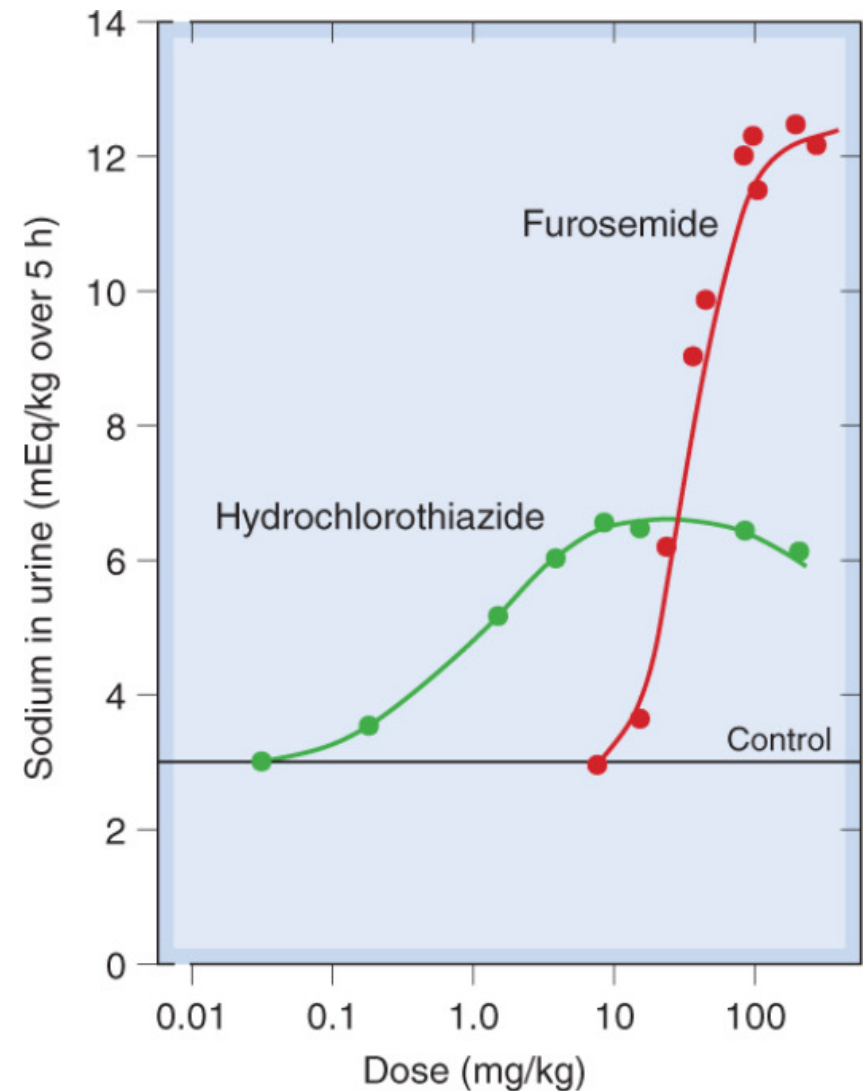
Ascending limb of Henle's loop



DIURÉTICOS

Diurético de alça - Ação

- Bloqueiam o transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$
- São usados no tratamento da hipertensão complicada por comprometimento renal
- São os diuréticos mais potentes.



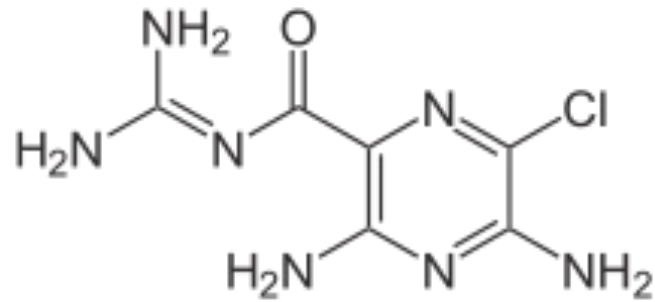
DIURÉTICOS

Diurético de alça - Ação

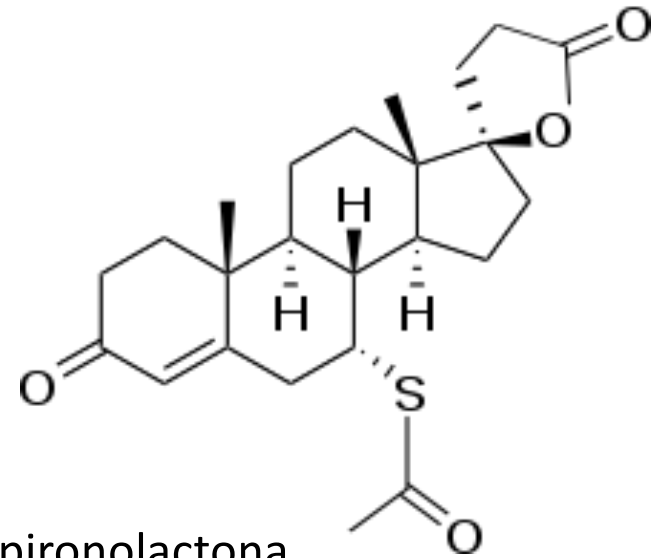
- Farmacocinética:
 - Administração oral;
 - Eliminação renal;
 - Metabolização hepática por glicuronidação (CYP450);
 - Meia-via de 90 minutos
- Efeitos adversos:
 - Hipocalemia e alcalose metabólica são os mais comuns
 - Ototoxicidade é um efeito raro

DIURÉTICOS

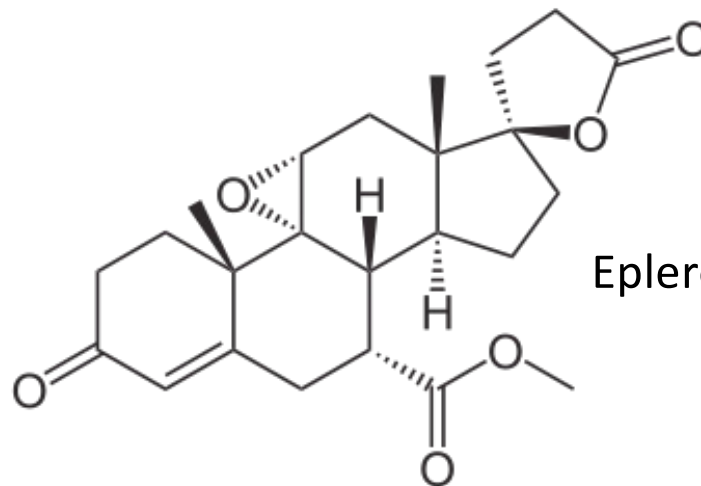
Poupadores de K^+ :



Amilorida



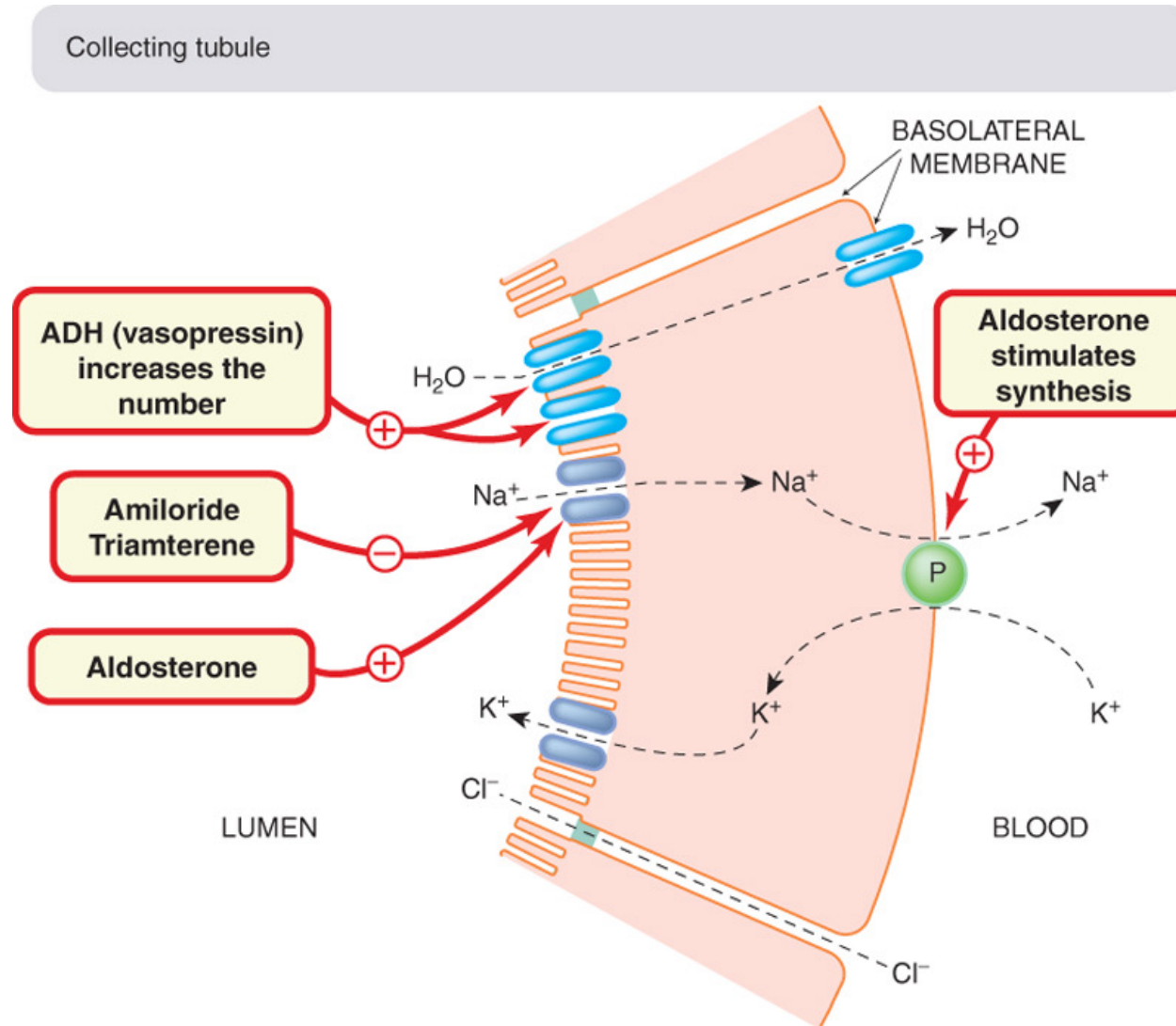
Espironolactona



Eplerenona

DIURÉTICOS

Poupadores de K^+ :



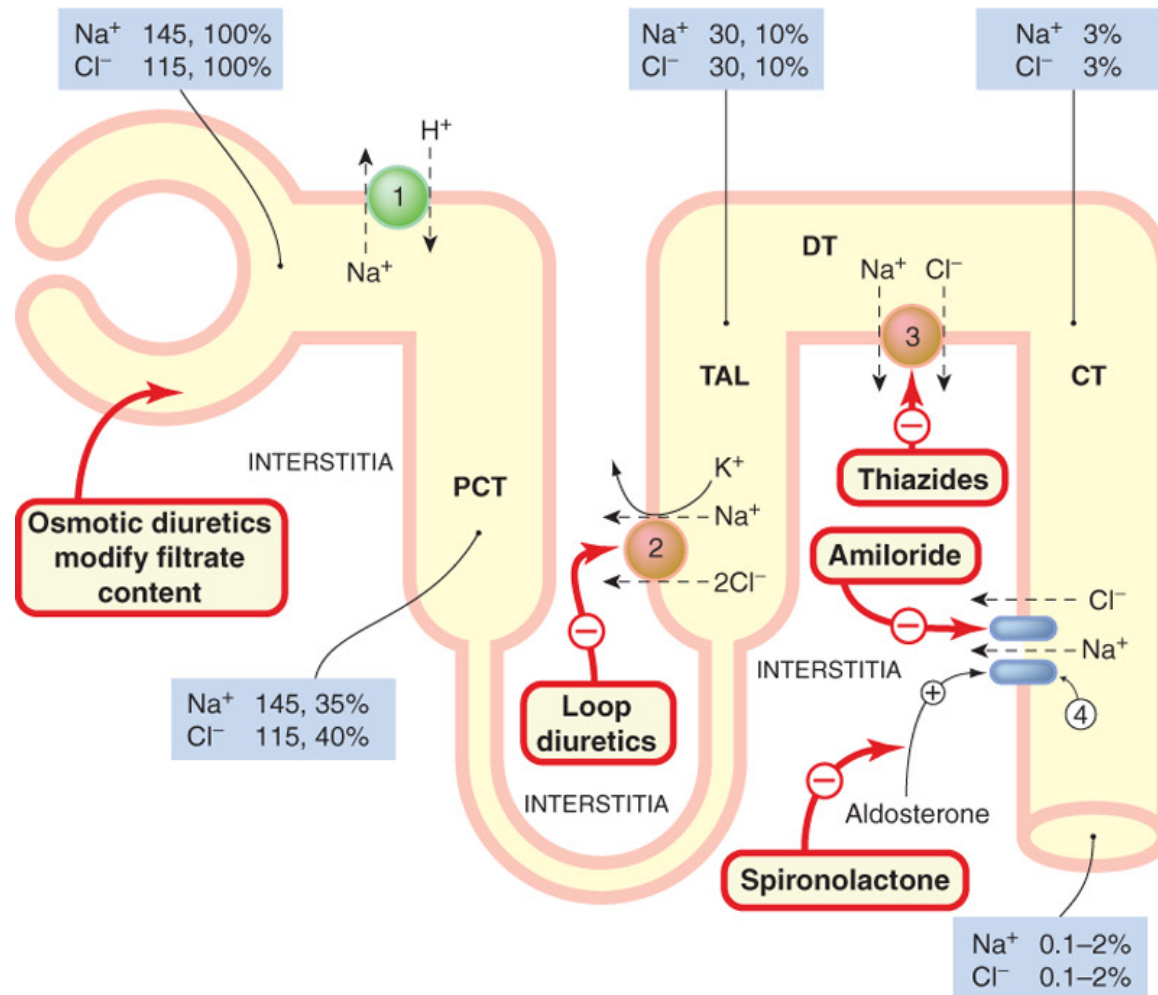
DIURÉTICOS

Poupadores de K⁺:

- Amilorida
 - atua no néfron distal por bloqueio dos canais de sódio luminais e diminui eliminação de potássio
- Espirinolactona e eplerenona
 - antagonistas de aldosterona
- Farmacocinética:
 - ambos podem ser administrados por via oral
- Efeito adverso: hipercalemia

RESUMINDO...

DIURÉTICOS



SISTEMA SIMPÁTICO

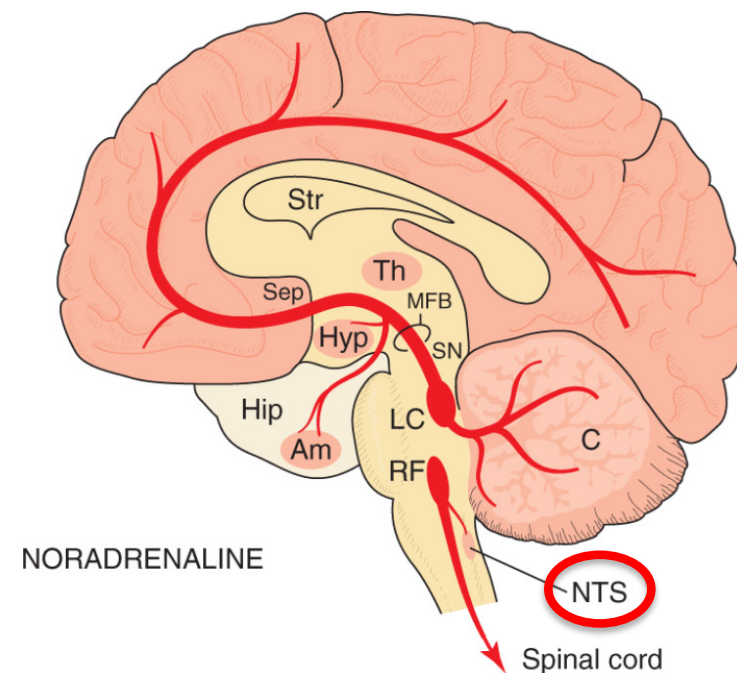
Simpatolíticos

Ações cardiovasculares diretas:

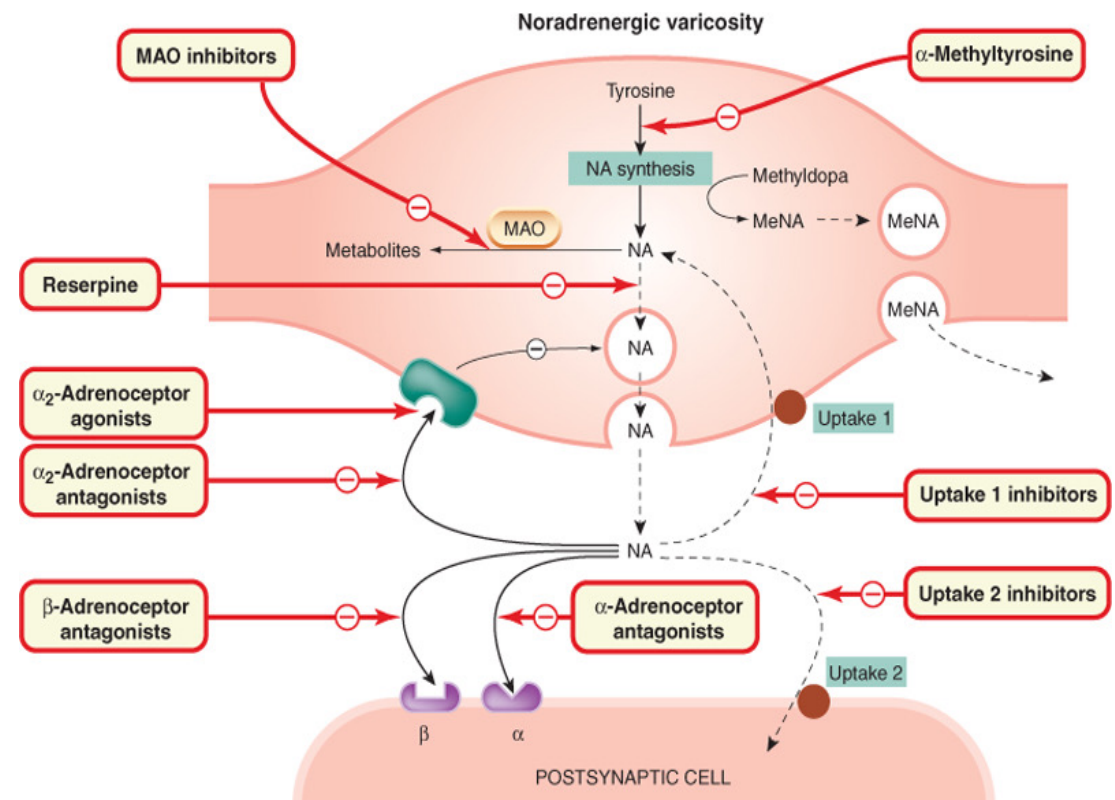
- Estimulação direta do miocárdio, que aumenta a força da contração ventricular – Receptor β_1
- Aumento da frequência cardíaca – Receptor β_1
- Vasoconstrição em muitos leitos vasculares - receptores α_1, β_2

Ações centrais:

- Reflexo barorecetor
- Atividade hipotensora – receptores α_2 (autorreceptores inibitórios)



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

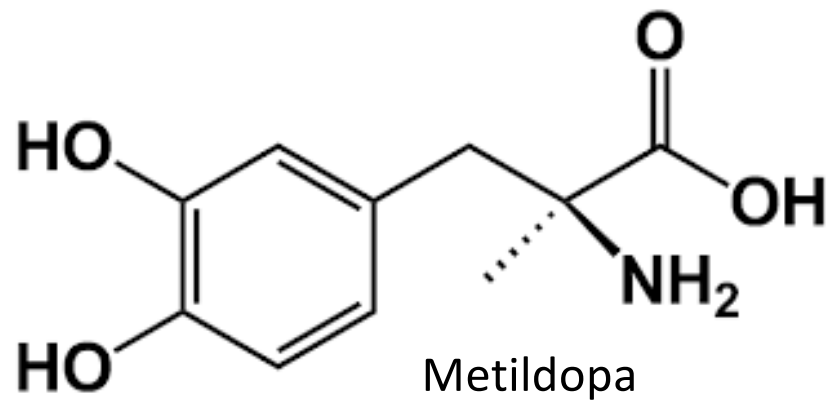


© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

SIMPATOLÍTICOS

De ação central:

- Atuam principalmente no núcleo do trato solitário e nos neurônios C1 do bulbo rostral ventrolateral:
- Metildopa e agonistas α_2
- Farmacocinética: Uso oral, penetra a barreira hematoencefálica
- Efeito adverso: sedação



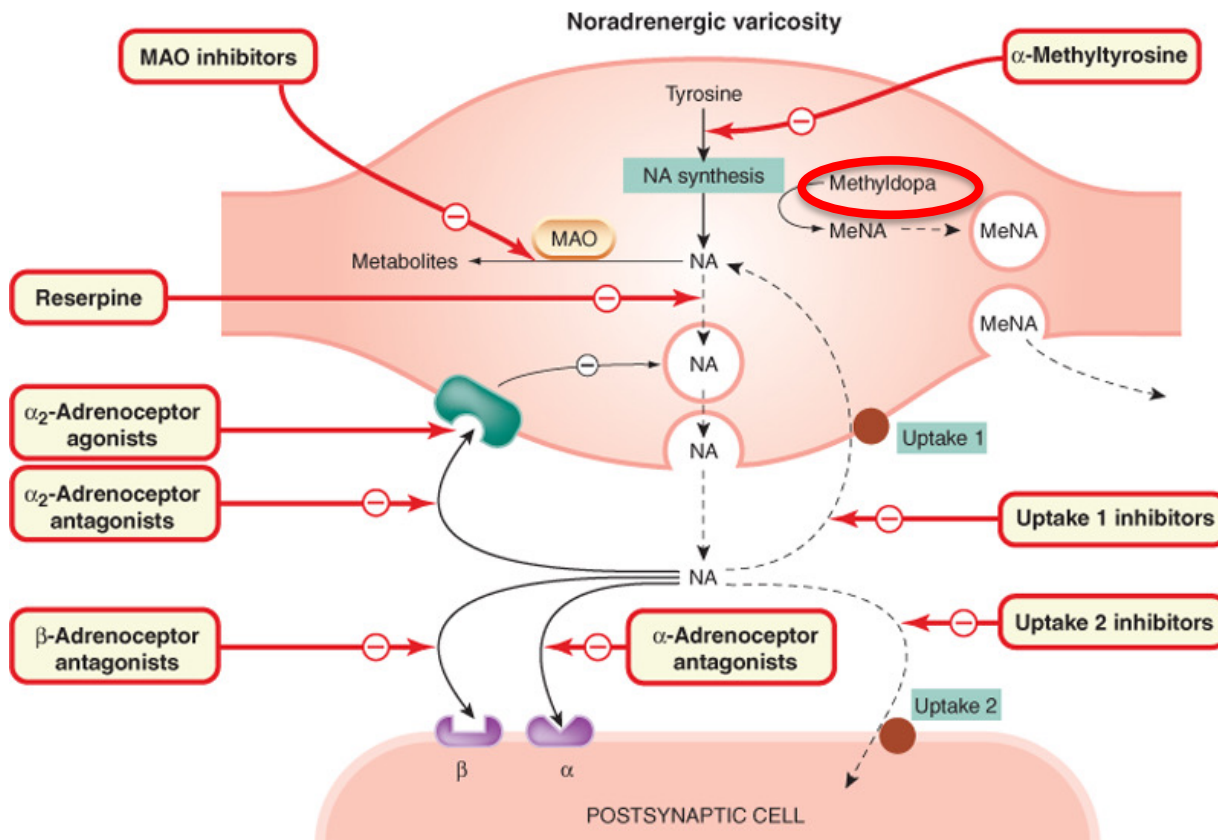
Inibe síntese da noradrenalina

Ação agonista em α_2

Uso principalmente na gravidez

Pro-fármaco:
metabolização no cérebro
para sua forma ativa (α -metildopa)

Contra-indicação:
insuficiência renal

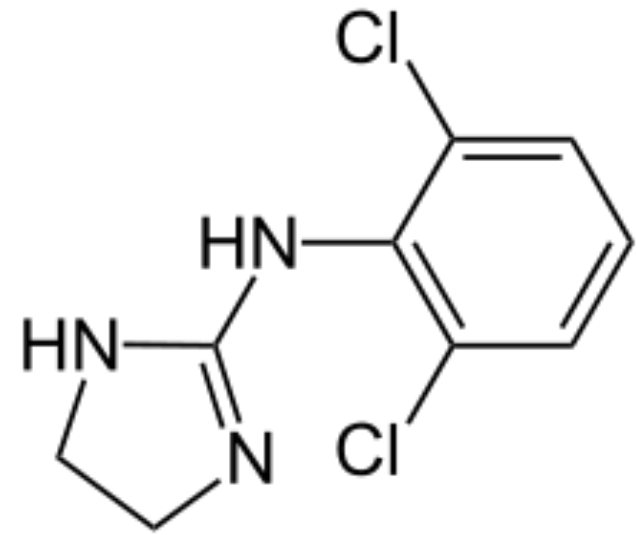


SIMPATOLÍTICOS

De ação central:

Agonistas α_2 :

- clonidina, guanabenz e guanfacina – redução tônus simpático por ação no tronco cerebral.
- Efeito no débito cardíaco e na resistência periférica
- Pode levar a hipotensão postural



SIMPATOLÍTICOS

De ação central:

- *Agonistas α_2 :*

- Efeitos adversos:

- Sedação, xerostomia, hipotensão postural e disfunção erétil.
 - Síndrome de retirada.

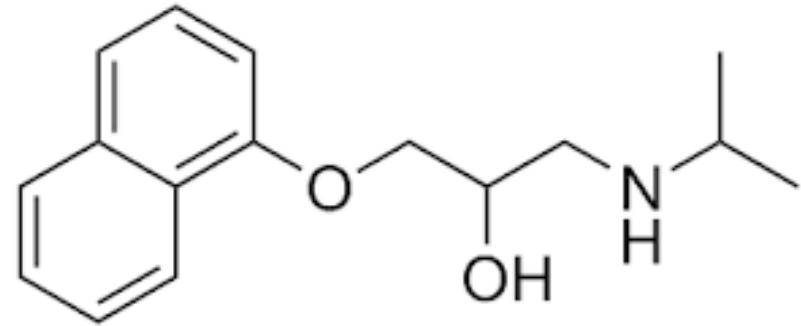
- Os efeitos no SNC são tantos que **não** são a primeira opção para monoterapia da hipertensão.

- Farmacocinética:

- meia-vida pequena, administração de clonidina 2 x ao dia

SIMPATOLÍTICOS

β -bloqueadores:



- Propranolol e todo os outros betabloqueadores
- Diferem quanto a seletividade em relação ao receptor β_1
- Agem por redução da frequência cardíaca, contratilidade do miocárdio e do débito cardíaco.
- Reduzem secreção de renina por ação nas células justaglomerulares.

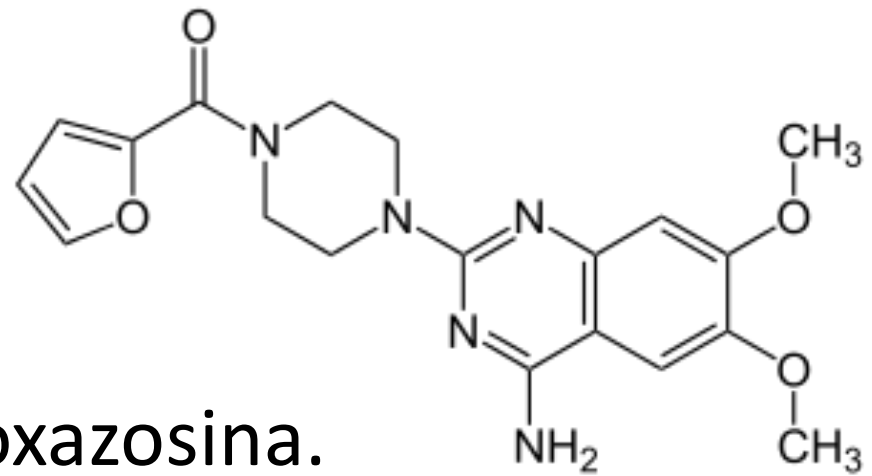
SIMPATOLÍTICOS

β-bloqueadores:

- Efeitos adversos:
 - Reações hipoglicêmicas
 - Deve ser evitado em pacientes asmáticos
 - Síndrome de retirada (hipertensão de rebote)
- Uso terapêutico:
 - São eficientes e amplamente utilizados
 - Geralmente não provoca retenção de água e sais
 - São os fármacos preferidos dos pacientes com condições de infarto do miocárdio, cardiopatia isquêmica ou insuficiência cardíaca congestiva

SIMPATOLÍTICOS

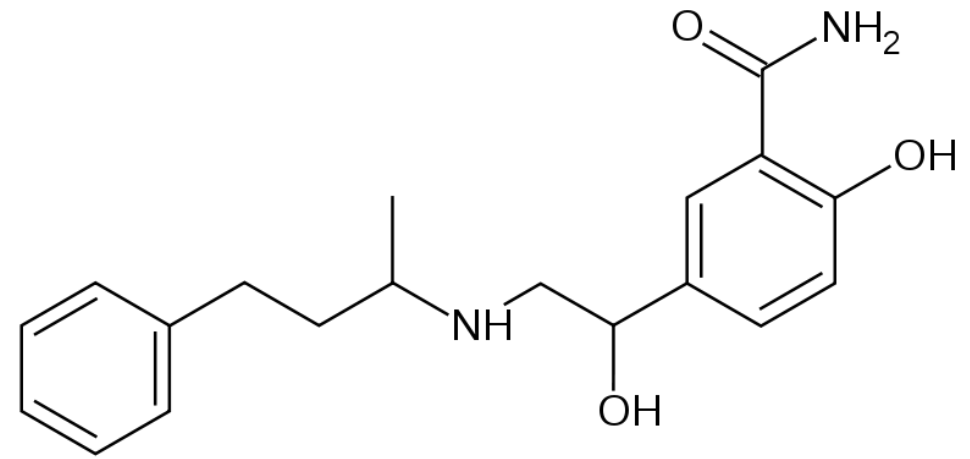
Antagonistas α -1



- prazosina, terazosina e doxazosina.
- Reduzem resistência arteriolar e aumentam capacitância venosa.
- Causam retenção de sal e água, uso de diurético associado.
- Efeitos adversos: risco de ICC – hipotensão ortostática.
- Recomendados quando a hiperplasia prostática benigna associada (melhoram sintomas urinários)

SIMPATOLÍTICOS

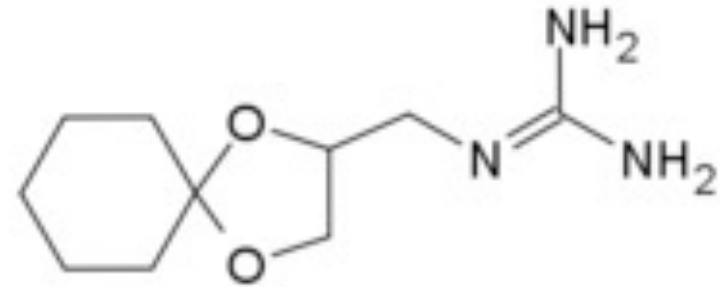
*Antagonistas α -1 e β
combinados:*



- labelatol, carvedilol – usados no tratamento da ICC
- Vários isômeros combinam atividade α 1 antagonista com β antagonista

SIMPATOLÍTICOS

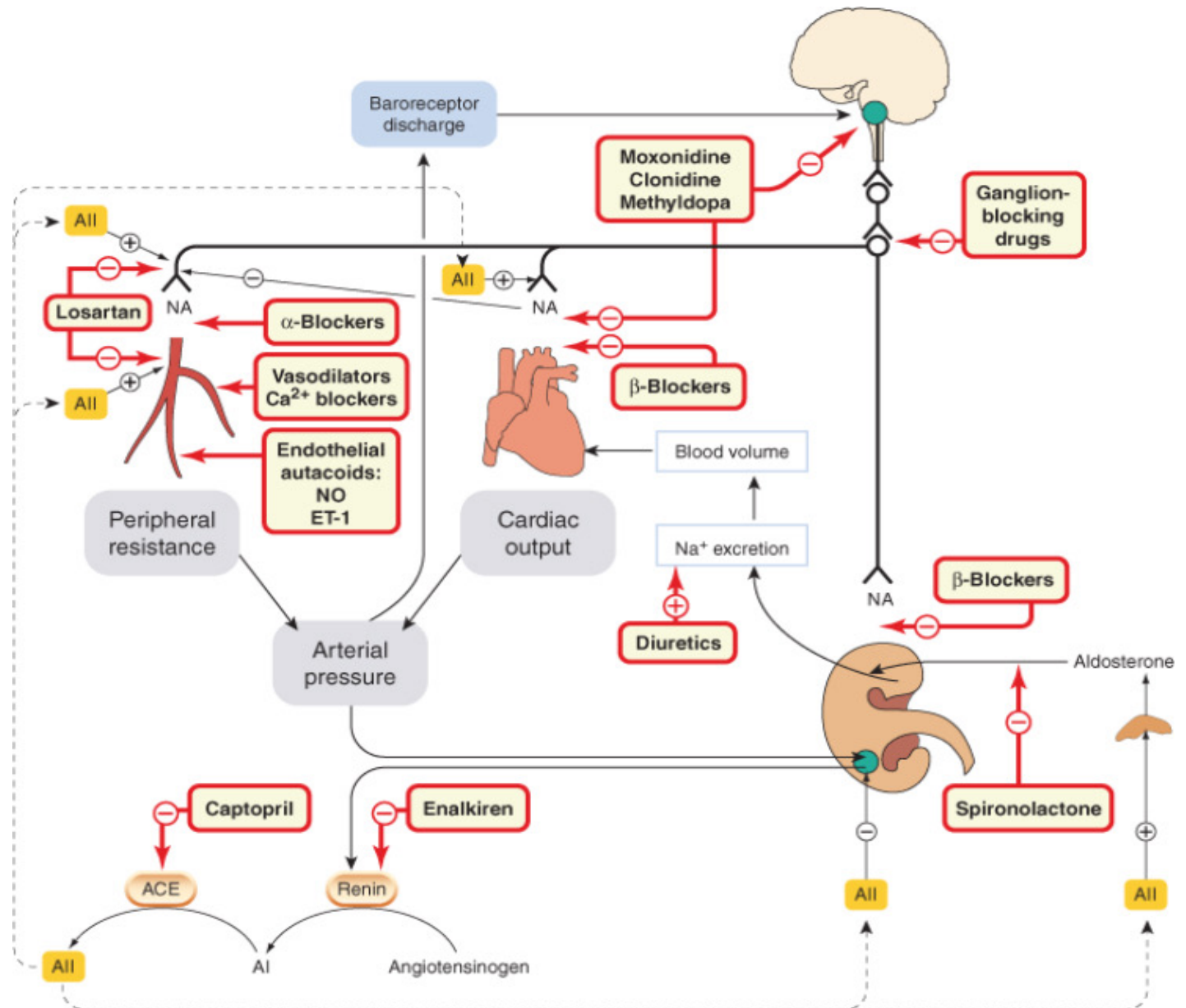
De ação periférica:



- Guanadrel
 - inibe especificamente a função dos neurônios adrenérgicos pós-ganglionares periféricos – desloca NE das vesículas.
 - O efeito anti-hipertensivo é alcançado através da redução da resistência vascular periférica que surge da inibição de uma vasoconstrição mediada pelo receptor.
 - Efeitos adversos: hipotensão sintomática na posição ereta, fadiga e cansaço.
- Reserpina
 - depleção de NE das vesículas.
 - Efeito adverso: hipotensão. Sedação e pesadelos. Diarreia e cólicas.
- Metirosina – inibe a síntese da NE

RESUMINDO...

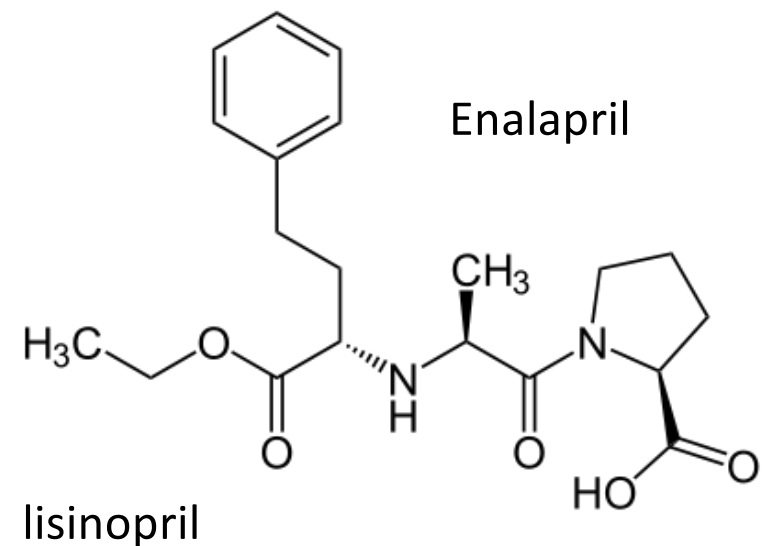
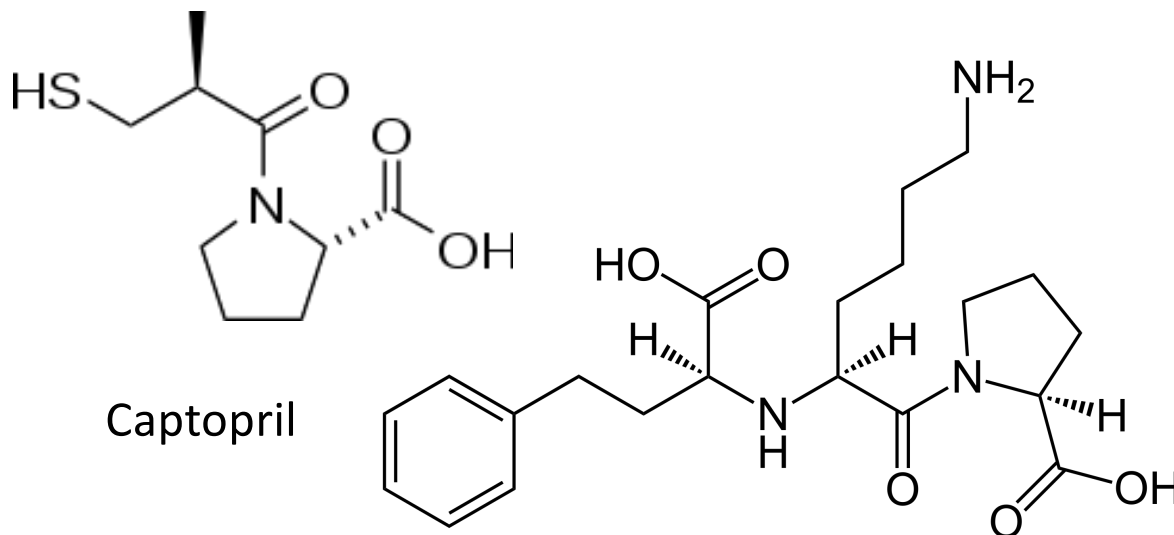
SIMPATOLÍTICOS



INIBIDORES DA ANGIOTENSINA II

Inibidores da ECA

- captopril, enalapril, lisinopril, quinapril, ramipril, benzapril, moexipril, fosipril, trandolapril, perindopril
- Maioria são pro-drogas, com exceção do captopril
- Ativação por enzimas hepáticas
- Importância da farmacologia brasileira



lisinopril

INIBIDORES DA ANGIOTENSINA II

Inibidores da ECA

- Bloqueiam a conversão da angiotensina I em angiotensina II
- Inibem a degradação da bradicinina que é um potente vasodilatador.
- Ação principal envolve diminuição da resistência vascular periférica.

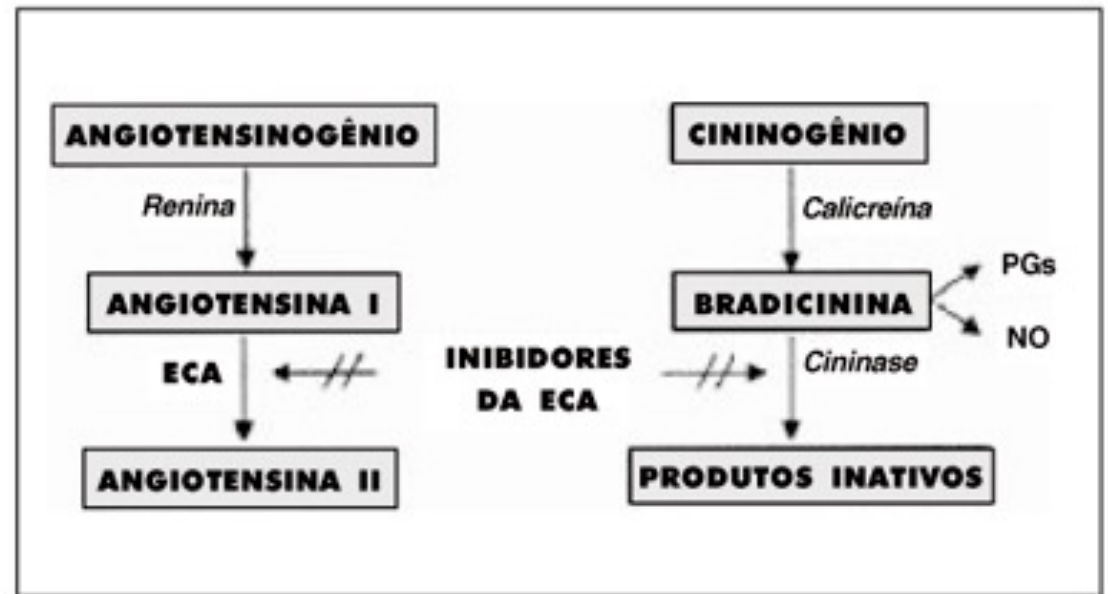


Fig. 2 - Mecanismo de ação fundamental dos inibidores da ECA. PG- prostaglandina; NO- óxido nítrico; ECA- enzima de conversão da angiotensina.

Ações da angiotensina II:

- Vasoconstrição direta
- Aumento da descarga simpática
- Liberação de aldosterona
- Alterações renais

INIBIDORES DA ANGIOTENSINA II

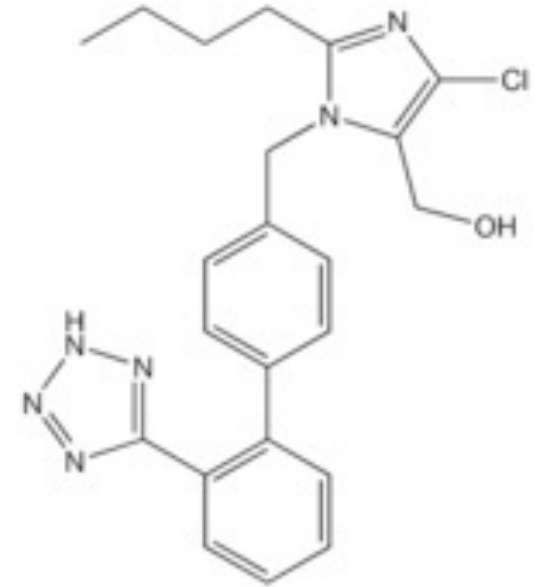
Inibidores da ECA

- Particularmente úteis no tratamento de diabéticos.
 - Reduzem o desenvolvimento e a progressão da neuropatia diabética
- Farmacocinética:
 - Maioria são profármacos
 - Eliminação renal
- Efeitos adversos:
 - Hipotensão severa
 - Hipercalemia
 - Tosse seca
 - Angioedema – raro mas potencialmente fatal

INIBIDORES DA ANGIOTENSINA II

Bloqueadores do receptor AT1 (BRA)

- Losartan e valsartan
- bloqueadores mais específicos dos efeitos da angiotensina.
- Não possuem efeito sobre bradicinina.
- Relaxam músculo liso – vasodilatação
- Aumentam excreção renal de sal e água
- Reduzem volume plasmático
- Diminuem hipertrofia celular



INIBIDORES DA ANGIOTENSINA II

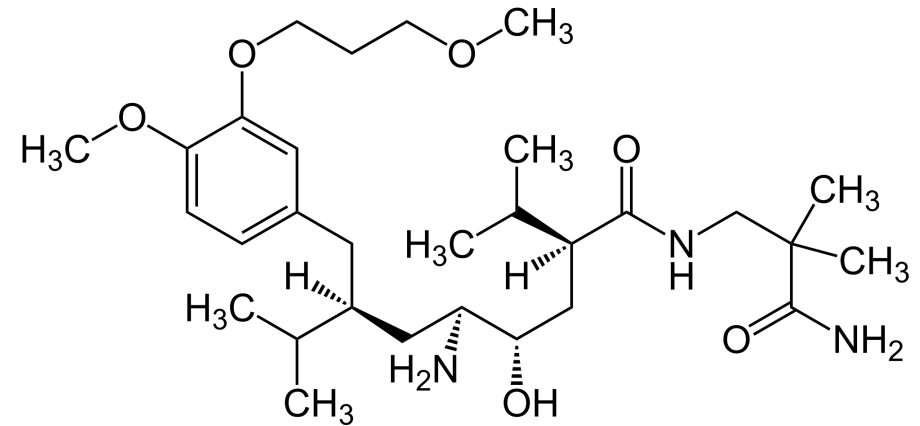
Bloqueadores do receptor AT1 (BRA)

- Efeitos adversos e precauções:
 - Semelhantes àqueles dos inibidores da ECA
 - Hipotensão
 - Hipercalemia
 - Redução da função renal
 - Tosse – menos frequente

INIBIDORES DA ANGIOTENSINA II

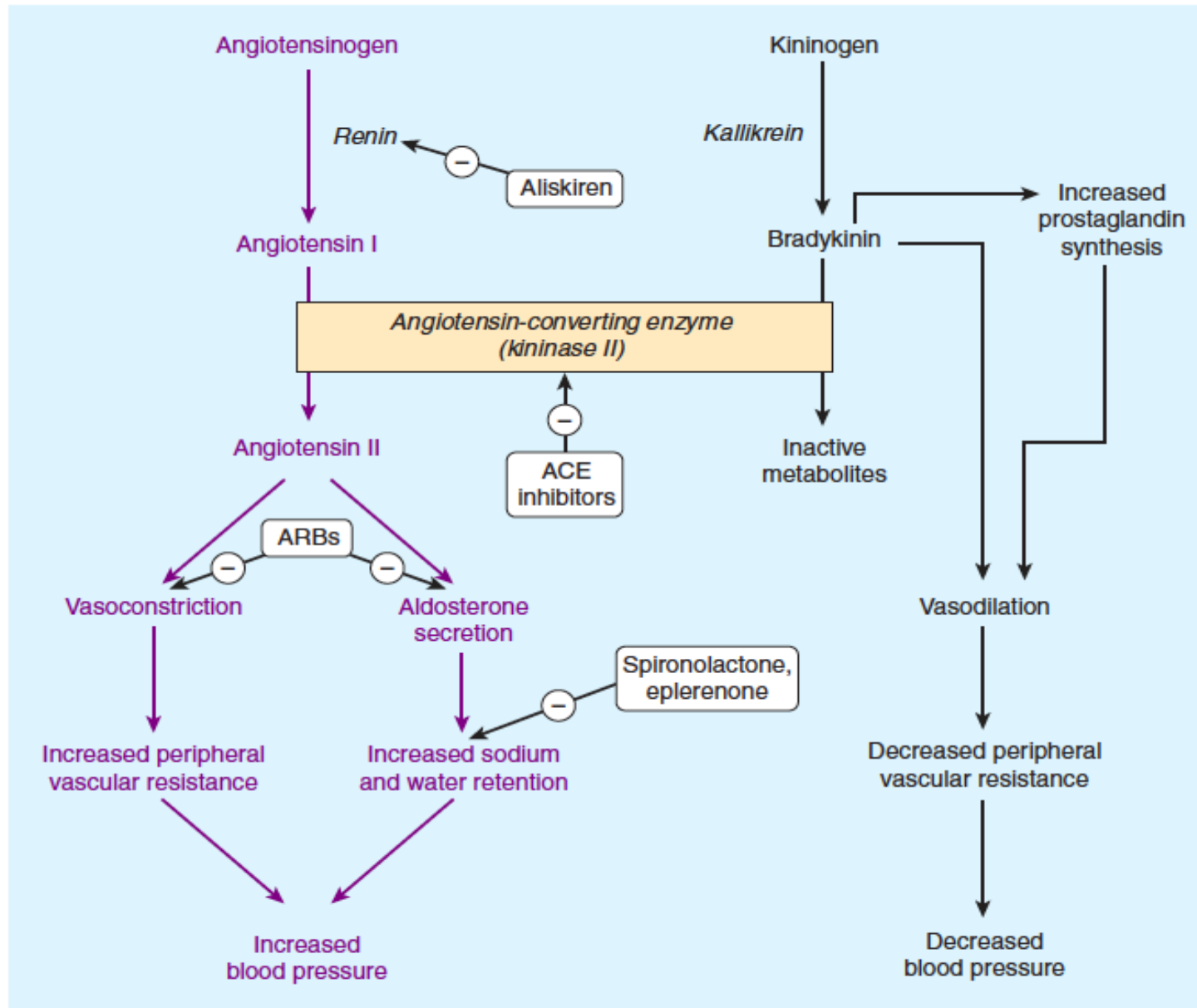
Inibidores direto da renina

- Alisquireno
- Fármaco complementar – carece de melhores estudos
- Inibição competitiva da função catalítica da renina
- Baixa absorção por via oral
- Pode ocorrer diarreia



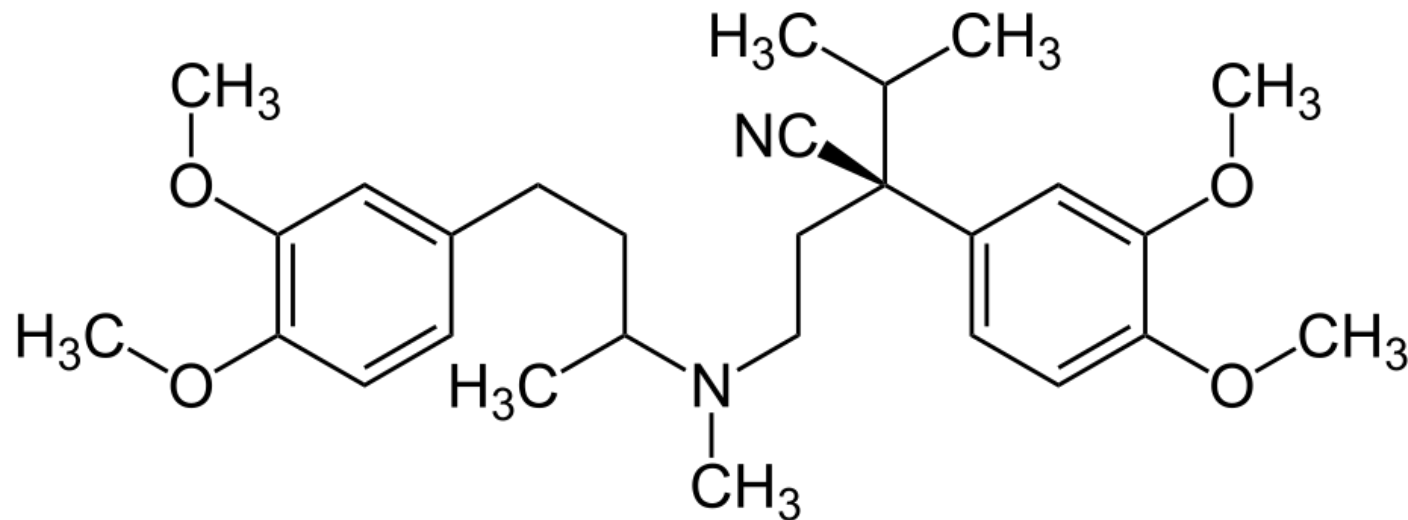
RESUMINDO...

INIBIDORES DA ANGIOTENSINA II



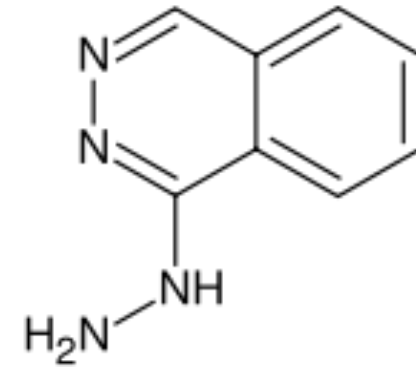
BLOQUEADORES DE CANAIS DE CÁLCIO

- reduzem a pressão arterial ao relaxar o músculo liso da artéria e reduzir a resistência vascular periférica. Bloqueio do canal de cálcio tipo L.
 - Ex: Nifedipino, verapamil.
- Farmacocinética: absorção oral mas biodisponibilidade reduzida por metabolismo de primeira passagem.
- Efeitos adversos: taquicardia reflexa



VASODILATADORES

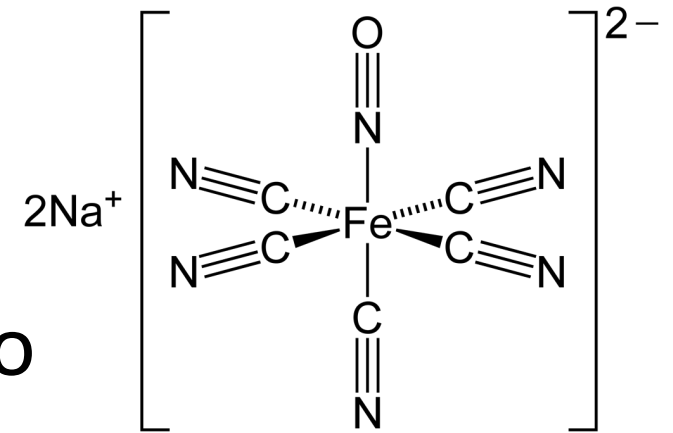
Hidrazina



- Local e mecanismo de ação
 - Músculo liso
 - Mecanismos não totalmente esclarecidos - $\downarrow$ Ca_{+2}
- Efeitos farmacológicos limitados
- Absorção pelo TGI
- Metabolismo hepático
- Efeitos adversos: cefaléia, náuseas, rubor, hipotensão, taquicardia, palpitações, tontura e angina do peito
- Pode causar reação alérgica

VASODILATADORES

Nitroprussiato de sódio

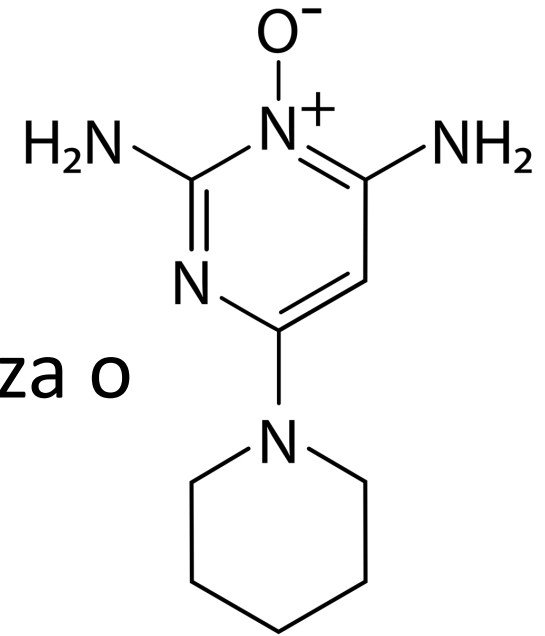


- Libera óxido nítrico do endotélio
- Dilata tanto arteríolas quanto vênulas
- Provoca aumento moderado da frequência cardíaca
- Usado nas emergências hipertensivas
- Administração intravenosa
- Metabólito é um cianeto – efeitos adversos relacionados ao acúmulo de cianeto, acidose metabólica, arritmias e hipotensão excessiva

VASODILATADORES

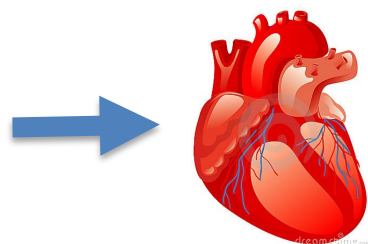
Minoxidil

- Abre canais de potássio e hiperpolariza o músculo liso
- Relaxa o músculo liso vascular
- Absorção pelo TGI
- Metabolização hepática na molécula ativa
- Efeitos adversos
 - Retenção de líquido e sal
 - Efeitos cardiovasculares
 - Hipertricose
- Uso restrito aos casos graves com resistência a outros anti-hipertensivos

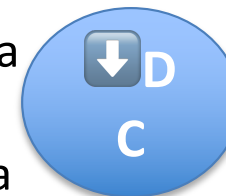


RESUMINDO...

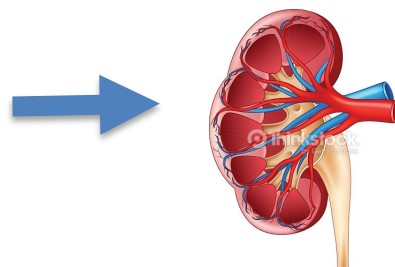
β -bloqueadores
Simpatolíticos de ação
periférica



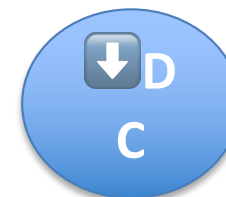
Diminuição da força
de contração e da
frequência cardíaca



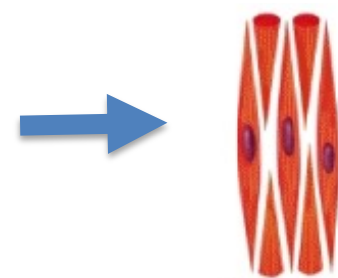
Diuréticos
Inibidores de
angiotensina
 β -bloqueadores



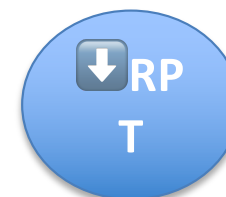
Diminuição do
volume sanguíneo



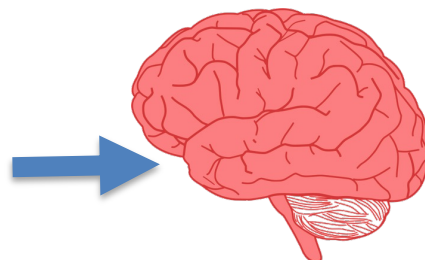
Simpatolíticos de ação
periférica
Bloqueadores de canais
de Ca^{+2}
Inibidores de
angiotensina



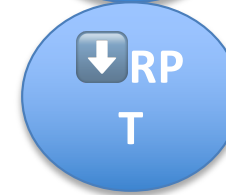
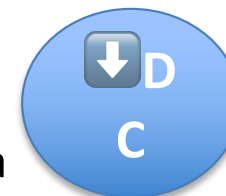
Relaxamento da
musculatura lisa
vascular



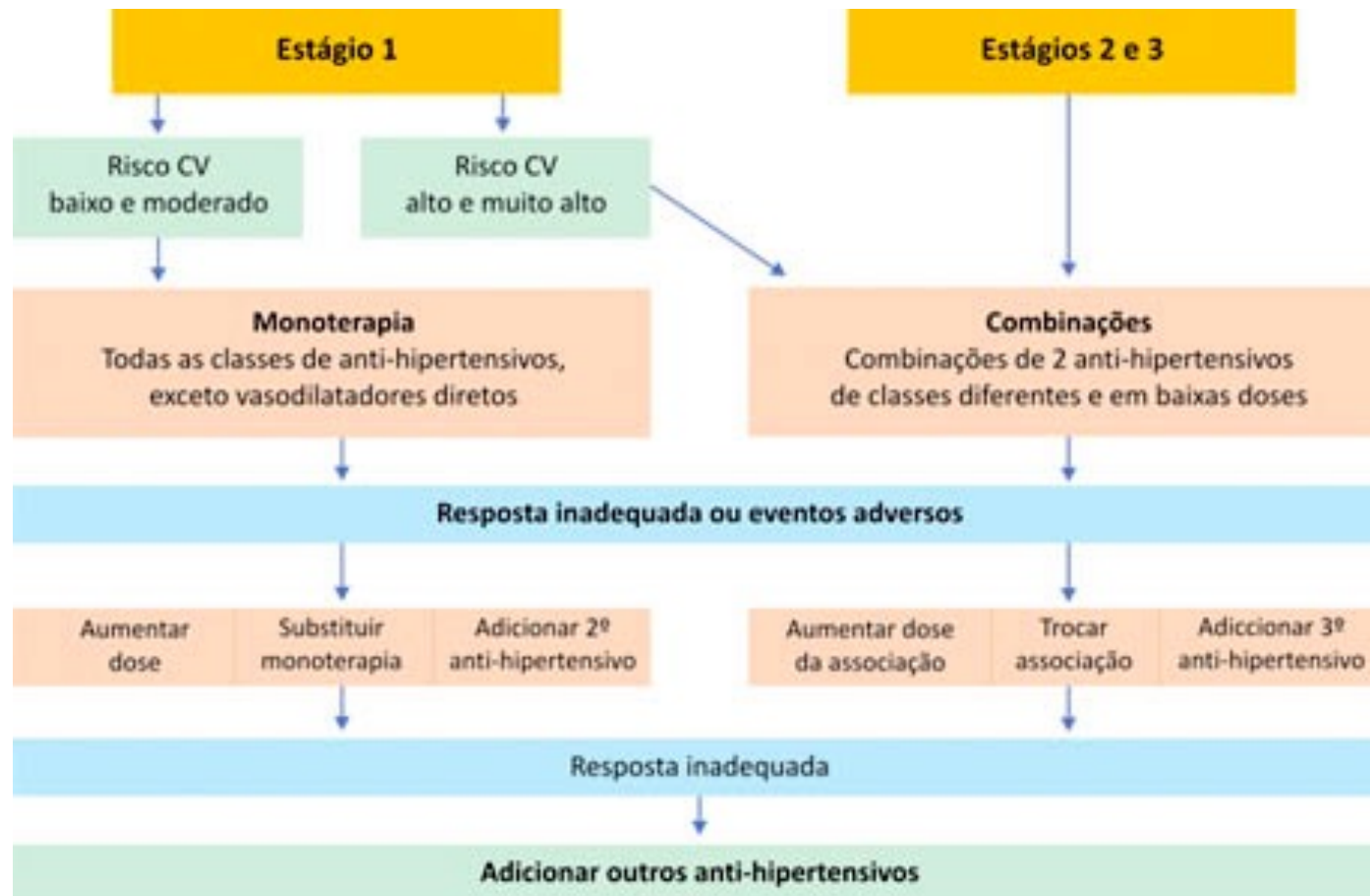
Simpatolíticos de ação
central
Alfa2-agonistas



Diminuição da
atividade simpática
eferente



TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO



TERAPIA NÃO-FARMACOLÓGICA



Diminua ou abandone o consumo de bebidas alcoólicas.



Não fume.



Pratique atividades físicas.
Evite ficar parado.



Diminua o sal da comida e leia o rótulo dos alimentos, evitando os com maior teor de sódio.



Evite o estresse.



Tome a medicação conforme orientação médica.

REFERÊNCIAS

- Bibliografia básica:
 - Rang HP *et al.* Rang & Dale Farmacologia. 7a. Edição. Elsevier, 2012.
 - Brunton LL *et al.* (Ed). As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 12a. Edição. AMGH Editora, 2012.
 - Katzung BG *et al.* Farmacologia Básica e Clínica. 11a. edição. McGraw Hill – Artmed, 2013.
 - Minneman KP & Wecker L. Brody – Farmacologia Humana. 4a edição. Elsevier, 2006.