

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DE DISTÚRBIOS CARDIO-METABÓLICOS

Cândida Aparecida Leite Kassuya
Frederico Somaio Neto
(Organizadores)



2015

Equipe EdUFGD/2012
Coordenação editorial: Edvaldo Cesar Moretti
Administração: Givaldo Ramos da Silva Filho
Revisão e normalização bibliográfica:
Raquel Correia de Oliveira
Programação visual: Marise Massen Frainer

CONSELHO EDITORIAL
Edvaldo Cesar Moretti - Presidente
Célia Regina Delácio Fernandes
Luiza Mello Vasconcelos
Marcelo Fossa da Paz
Paulo Roberto Cimó Queiroz
Rozanna Marques Muzzi
Wedson Desidério Fernandes

A presente obra foi aprovada de acordo com o Edital 04/2012/EdUFGD.
Os dados acima referem-se ao ano de 2012.

Editora filiada à

Associação Brasileira
das Editoras Universitárias

Gestão 2016/2018
Universidade Federal da Grande Dourados
Reitora: Liane Maria Calarge
Vice-Reitor: Marcio Eduardo de Barros

Equipe EdUFGD
Coordenação editorial:
Rodrigo Garófallo Garcia
Administração: Givaldo Ramos da Silva Filho
Revisão e normalização bibliográfica:
Cynara Almeida Amaral,
Raquel Correia de Oliveira
Faria e Wanessa Gonçalves Silva
Programação visual: Marise Massen Frainer
e-mail: editora@ufgd.edu.br

CONSELHO EDITORIAL
Rodrigo Garófallo Garcia - Presidente
Marcio Eduardo de Barros
Thaise da Silva
Clandio Favarini Ruviano
Gicelma da Fonseca Chacarosqui Torchi
Rogério Silva Pereira
Eliane Souza de Carvalho

Diagramação, impressão e acabamento: Triunfal Gráfica e Editora | Assis | SP
Revisão: Cynara Almeida Amaral, Raquel Correia de Oliveira e Tiago Gouveia Faria

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

A838

Aspectos farmacológicos de distúrbios cardio-metabólicos / Organizadores: Cândida Aparecida Leite Kassuya, Frederico Somaio Neto – Dourados, MS: Ed. UFGD, 2015. (Coleção Cadernos Acadêmicos).
181p.

ISBN: 978-85-8147-109-9
Possui referências

1. Farmacologia. 2. Antihipertensivos. 3. Diuréticos. I.
Título.

CDD – 615.1

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central – UFGD.

© Todos os direitos reservados. Conforme lei nº 9.610 de 1998

Conteúdo

CAPÍTULO 1

PRESSÃO ARTERIAL E HIPERTENSÃO	5
--	---

CAPÍTULO 2

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO DA HIPERTENSÃO E ANTAGONISTA DE CANAIS DE CÁLCIO	23
--	----

CAPÍTULO 3

ANTI-HIPERTENSIVOS QUE ATUAM NO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA.	33
---	----

CAPÍTULO 4

FÁRMACOS SIMPATOLÍTICOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO.	47
---	----

CAPÍTULO 5

DIURÉTICOS UTILIZADOS NO CONTROLE DA HIPERTENSÃO	65
--	----

CAPÍTULO 6

FÁRMACOS ANTIANGINOSOS.	91
---------------------------------	----

CAPÍTULO 7

FÁRMACOS UTILIZADOS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA	121
--	-----

CAPÍTULO 8

FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS ORAIS	135
---	-----

CAPÍTULO 9

TERAPÊUTICA ANTI-HIPERTENSIVA COMBINADA.	161
--	-----

Capítulo 1

PRESSÃO ARTERIAL E HIPERTENSÃO

Cândida Aparecida Leite Kassuya

Frederico Somaio Neto

Renato Fernando Cazanti

Pressão arterial e importância

Definimos pressão arterial pela força com a qual o coração bombeia o sangue através dos vasos, determinada pelo volume de sangue que sai do coração (débito cardíaco) e a resistência vascular periférica obedecendo à equação $\text{PRESSÃO ARTERIAL} = \text{DÉBITO CARDÍACO} \times \text{RESISTÊNCIA PERIFÉRICA}$.

Todos os mecanismos de controle da pressão arterial – seja endógeno, ambiental ou medicamentoso – estarão atuando em fatores que interferem em um ou mais itens desta equação.

Os mecanismos de regulação da pressão arterial podem ser modulados a curto, médio e longo prazo. Esse controle é desempenhado pelos barorreceptores, quimiorreceptores, sistema nervoso autônomo com relação ao sistema nervoso central (SNC) onde a resposta pressórica é adaptada em segundos pela liberação dos neuro-hormônios que agem em receptores no sistema cardiovascular modificando as variáveis hemodinâmicas. A resposta também pode ser alterada em minutos, a regulação ou modulação ocorrem principalmente por ação dos sistemas hormonais como o sistema renina-angiotensina, o sistema caliceína-cinina, vasopressina, o fator natriurético atrial e mediadores endoteliais. Os rins exercem o controle da pressão arterial a longo prazo e está relacionado à volemia,

podendo a pressão ser alterada depois de horas ou dias (GUYTON, 1991; SBC/SBH/SBN, 2000).

A hipertensão arterial é uma das doenças mais comuns em humanos. No Brasil, estima-se que sua incidência média seja de 30%.

Apesar de haver uma diminuição em torno de 31% nas taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares entre 1996 e 2007, essa taxa no Brasil permanece entre as mais altas da América do Sul, sendo de 286 por 100.000 pessoas em 2004 (SCHMIDT et al., 2011).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença de origem multifatorial, que pode envolver como etiologia a predisposição genética, dieta desbalanceada, inatividade física, obesidade, tabagismo (CRACKOWER et al., 2002; KAKAR; LIP, 2006), dentre outros fatores. Outro critério, de acordo com KU (2006), é de que a hipertensão é causada por uma interação entre fatores hereditários, fatores patogênicos exógenos e desordens da regulação fisiológica. A pressão arterial pode ser modificada pela variação do volume de sangue ou da viscosidade do sangue, da frequência cardíaca (batimentos cardíacos por minutos) e da elasticidade dos vasos. Além disso, os estímulos hormonais e nervosos que regulam a resistência vascular sofrem influência individual e ambiental (ZAGO; ZANESCO, 2006).

O acidente vascular cerebral (AVC) é condição decorrente da hipertensão. O AVC é uma das maiores causas de morte no Brasil e no mundo. Em 2008 os casos de mortalidade no mundo eram em torno de 6 milhões de pessoas e em 2030 estima-se um aumento para aproximadamente 23 milhões. Assim, a elevação da pressão arterial representa um fator de risco independente para as doenças cardiovasculares (LOTUFO, 2005). Essas patologias, segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), são uma das principais causas de procura e de acompanhamento médico em pacientes brasileiros. Um dos principais fatores de risco para as desordens cardiovasculares é o aumento da pressão sanguínea acima dos níveis considerados normais. Dessa forma, o controle da pressão arterial é uma medida importante para prevenção destas desordens.

A HAS é uma das principais causas de eventos cardiovasculares, como infartos, insuficiências cardíacas e AVCs, e muitas vezes os indivíduos hipertensos são assintomáticos. A doença é caracterizada como uma das mais importantes causas de mortes prematuras em todo o mundo que pode ser prevenida (SBC/SBH/SBN, 2010).

Fatores reguladores da pressão arterial

Sistema nervoso autônomo

O sistema nervoso autônomo (SNA) possui neurônios que influenciam na pressão arterial (PA) sendo eles neurônios simpáticos e parassimpáticos (GUYTON; HALL, 2006). Esses neurônios dividem-se em aferentes e eferentes que ligam o sistema nervoso central aos órgãos viscerais. O controle neural da circulação ocorre via neurônios parassimpáticos que inervam o coração e outros locais, já a via simpática são os neurônios eferentes que irão inervar os vasos sanguíneos, o coração, os rins e as adrenais (GUYENET, 2006).

A ação do sistema nervoso autônomo se deve à presença de proteínas específicas (receptores) de membrana nas células alvo. Os neurônios podem ser diferenciados bioquimicamente de acordo com os diferentes neurotransmissores sinápticos que secretam (SIQUEIRA-BATISTA, 2004). Os receptores de membrana do SNA simpático conhecidos como adrenérgicos que se subdividem em receptores: α_1 , α_2 , β_1 , β_2 e β_3 adrenérgicos, ligam-se a neurotransmissores (adrenalina e noradrenalina) gerando um estado fisiológico e metabólico no corpo humano denominada de estado de “luta ou fuga”. No coração possibilita o aumento da frequência e da força contrátil cardíaca; nos vasos sanguíneos, a ativação dos receptores α -adrenérgicos leva a vaso constrição de veias e artérias coronárias enquanto a ativação do receptor adrenérgico leva a vasodilatação do músculo esquelético; já no rim, terá uma elevação na produção de renina resultando na elevação da pressão arterial. As proteínas de membrana do SNA parassimpático que constituem os receptores são denominadas muscarínicos e nicotínicos. O neurotransmissor para esses receptores é a

acetilcolina (Ach) que age nos receptores M1, M2 e M3, principalmente, possibilitando uma redução na frequência cardíaca e diminuição da PA, e também promove ação endotelial estimulando a liberação de óxido nítrico (NO) (LÜLLMANN, 2010).

A variação da PA originado por mudanças emocionais e comportamentais está relacionada às estruturas límbicas e corticais do cérebro, responsáveis pelas rápidas mudanças no sistema circulatório, consequentemente na pressão arterial (GUYENET, 2006).

Sistema renina-angiotensina

O sistema renina-angiotensina (SRA) é um dos principais mecanismos de ação regulatória intermediária. Este sistema tem função vasoconstritora ativada quando a diminuição da pressão sanguínea reduz o fluxo sanguíneo nos rins abaixo do normal, o que leva a secreção de renina pelas células justaglomerulares renais. A renina é uma enzima glicoproteica que catalisa a conversão do angiotensinogênio em angiotensina I, esta, por sua vez, é convertida em angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina (ECA) (figura 1). Está bem estabelecido que os componentes do SRA estão presentes em diversos tecidos, rins, cérebro, adrenais, ovários e outros e que estes são localmente produzidos. Estão descritas vias alternativas na síntese da angiotensina II sendo a enzima quimase a mais importante e esta realiza a conversão da angio I em angio II quando ocorre inibição da ECA por drogas.

A angiotensina II é o principal peptídeo efector do sistema renina-angiotensina (SRA), sendo conhecido pelas suas ações sobre o controle da pressão sanguínea, equilíbrio de eletrólitos e água. A angiotensina II atua sobre dois subtipos de receptores AT_1 e AT_2 (GASPARO et al., 2000; DUKE; EVANS; WIDDOP, 2005).

O papel dos receptores AT_2 induz efeitos vasodilatadores, sendo oposto aos efeitos vasoconstritores que são desencadeados pela ativação dos receptores AT_1 (DUKE; EVANS; WIDDOP, 2005). A angiotensina II causa vasoconstrição nos vasos sanguíneos, portanto atua mais em

AT1 que em AT2, consequentemente reestabelece os níveis pressóricos normais (GUYTON, 1991; OPIE, 1998; CRACKOWER et al., 2002).

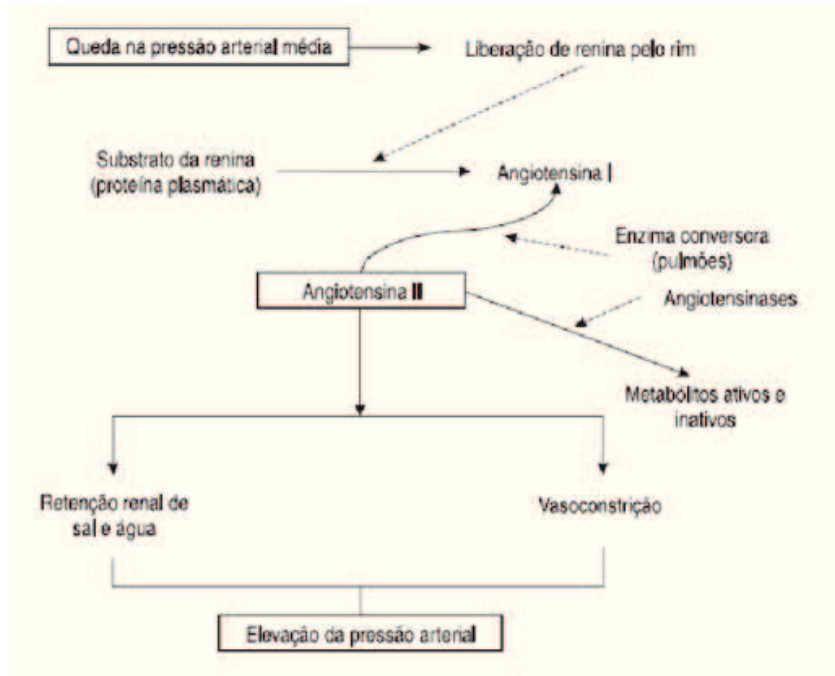


Figura 1: Representação simplificada do Sistema Renina Angiotensina. (SBC/SBH/SBN, 2000).

OPIE (1998) propõe que a liberação de renina pelas células justaglomerulares ocorre em resposta a três estímulos principais: aumento da estimulação dos receptores β_1 -adrenérgicos; redução da pressão arterial renal e diminuição na reabsorção tubular de sódio (Na^+). A liberação de renina é inibida pela angiotensina II através de um mecanismo de feedback negativo. Ela também estimula a liberação do hormônio aldosterona do córtex da adrenal, que aumenta a reabsorção de sódio (Na^+) nos rins e diminui a liberação de renina.

Cininas

As cininas são polipeptídios farmacologicamente ativos, liberados em tecidos e fluidos corporais como o resultado de ações enzimáticas de calicreínas e cininogênios. A família das cininas inclui as bradigininas, calidinas e metionil-lisil-bradigininas. Calidina e metionil-lisil-bradiginina são convertidas em bradiginina por aminopeptidases presentes no plasma e na urina. A bradiginina é rapidamente inativada por cininases circulantes (LEEB-LUNDBERG et al., 2005), sendo conhecidas as cininases I, cininases II (enzima conversora de angiotensina) e encefalinases. As cininas exercem suas ações farmacológicas através da ativação de dois tipos de receptores metabotrópicos, B1 e B2. O receptor B1 raramente é expresso em tecidos normais, mas sua expressão é aumentada em estados inflamatórios com lesão tecidual onde sua ativação pode gerar estimulação do músculo liso, aumento da proliferação celular e síntese de colágeno. Já o receptor B2 é expresso normalmente em algumas células, onde sua ativação pode gerar a liberação de óxido nítrico (NO) e prostaciclina, ambas promovendo potente vasodilatação e redução da pressão arterial (SHARMA, 2009).

Hormônio antidiurético (ADH) ou vasopressina

O ADH é um hormônio neurohipofisário envolvido em vários processos fisiológicos, inclusive regulação dos fluidos corporais, do tônus vascular e da contratilidade cardiovascular. Sua ativação ocorre com o aumento da osmolaridade plasmática – principalmente ao sódio (Na^+) e redução da pressão intravascular – detectada no aparelho justaglomerular renal. Atua aumentando a reabsorção de água principalmente nos ductos coletores, sem interferir na eliminação de Na^+ , o que contribui para a elevação da sobrecarga sanguínea, e consequentemente o aumento na pressão arterial (LEE et al., 2003; GUYTON; HALL, 2006).

Endotélio vascular

O endotélio vascular tem importante papel na regulação da fisiologia circulatória principalmente na microcirculação (VIRDIS; GHIADONI; TADDEI, 2010), relacionando-se com a manutenção do controle do tônus vascular através da liberação de substâncias vasodilatadoras e de fatores constritores. A liberação de mediadores vasorrelaxantes pode ser estimulada por substâncias endógenas, por exemplo, a acetilcolina (Ach) e a bradicinina (BK), ou ainda por estímulos mecânicos, como a tensão de cisalhamento (“shear stress”), um stress hemodinâmico, havendo então a liberação de óxido nítrico (NO), prostaciclina (PGI₂) e fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF), os quais atuam sobre a camada muscular e relaxam os vasos. Esse aumento no diâmetro dos vasos provoca a redução proporcional da resistência periférica total e da pressão arterial (BOO; JO, 2003).

Óxido nítrico

O óxido nítrico é o principal mediador vasorrelaxante, sintetizado a partir de oxigênio molecular e da L-arginina, por um grupo de enzimas conhecidas como óxido nítrico sintases (NOS). Existem pelo menos três isoformas de NOS, originadas de um gene distinto, sendo que a nNOS e a eNOS são denominadas constitutivas. A nNOS ou NOS-1, também chamada de neuronal, é encontrada em altos níveis nos neurônios, bem como em tecidos não neuronais. A NOS-2 ou iNOS denominada de isoforma induzida, uma vez que sua expressão pode ser induzida após ativação de células como o músculo liso, macrófago e a célula endotelial, por estímulos inflamatórios assim como pela NOS-3 ou isoforma endotelial (eNOS) derivado do endotélio (CERQUEIRA; YOSHIDA 2002).

O mecanismo de síntese deste gás inicia-se com a ligação de um agonista a um receptor específico localizado na membrana das células endoteliais (VIRDIS; GHIADONI; TADDEI, 2010) como a acetilcolina, bradicinina e histamina, receptores acoplados à proteína G na membra-

na plasmática e por estímulos físicos (estresse de cisalhamento). Esses estímulos induzem ativação da fosfolipase C (PLC), por intermédio de uma proteína G. A PLC, uma vez ativada, promove a hidrólise dos fosfolídeos fosfatidil-inositol-bisfosfato (PIP_2) presentes na membrana celular, originando o inositol 1, 4, 5, trifosfato (IP_3) e o diacilglicerol (DAG) (GRIFFITH et al., 1984). O IP_3 age nos estoques intracelulares de Ca^{+2} induzindo a liberação deste íon, o qual, ligado à calmodulina, estimula a óxido nítrico sintase (NOS), dando início à síntese do NO (MONCADA et al., 1989).

O NO, depois de sintetizado, difunde-se para a camada muscular lisa do vaso causando a estimulação da guanilato ciclase solúvel ou citosólica (GCs), provavelmente por se ligar ao grupo heme dessa enzima (STONE; MARLETTA, 1995). A guanilato ciclase solúvel (GCs), principal enzima responsável pela conversão enzimática de guanosina-5'-trifosfato (GTP) para guanosina-cíclica-3',5'-monofosfato (cGMP). A ativação da GCs gera um aumento da concentração citosólica do guanosina monofosfato cíclico (GMPc). Este nucleotídeo ativa a proteína quinase G (PKG) que, dentre outras funções, parece fosforilar a quinase da cadeia leve da miosina (MLCK) tornando-a inativa e provocando um relaxamento. Uma segunda via de ação da PKG é a ativação de canais de K^+ , ocasionando hiperpolarização e consequente relaxamento vascular. A exemplo da acetilcolina, diversos agonistas provocam vasodilatação através da ativação da via L-arginina-óxido nítrico, como a histamina, a serotonina, a bradicinina, prostaglandinas e a substância P (FURCHGOTT, 1983).

Prostaglandinas

As prostaglandinas são compostos que apresentam complexa estrutura de cadeia cíclica. Há um número muito grande de diferentes prostaglandinas, mas dentre elas as que têm maior importância para o sistema cardiovascular são as prostaciclina (vasodilatadoras) (OPIE, 1998). A

prostaciclina (PGI_2) é um potente inibidor endógeno da agregação plaquetária com efeito vasodilatador, além de ser considerada como um antagonista fisiológico do tromboxano A_2 (TXA_2). O tromboxano, além de apresentar propriedades vasoconstritoras, favorece a agregação plaquetária. Dessa forma, o equilíbrio entre a produção de TXA_2 e PGI_2 é crucial para a homeostasia do sistema cardiovascular, pois um desequilíbrio pode favorecer doenças cardiovasculares como hipertensão, aterosclerose ou infarto do miocárdio (LEVAL et al., 2004).

Controle renal da pressão arterial

O controle em longo prazo é feito principalmente pelos rins, através de dois mecanismos: o hemodinâmico e o hormonal. Quando há redução de líquidos, associadas a diminuição da pressão arterial, a mácula densa é estimulada juntamente com as células justaglomerulares a liberar renina, a qual contribui com a vasoconstrição aumentada a pressão arterial e também a filtração dentro do glomérulo. Hemodinamicamente quando a pressão arterial é aumentada acima de valores normais (sistólica > 140 mmHg e diastólica > 90 mmHg), os rins passam a excretar mais água e sal, isso reduz a volemia e faz com que o coração bombeie menos sangue levando à queda da pressão arterial. Reciprocamente quando a pressão diminui abaixo do valor normal (sistólica < 120 mmHg e diastólica < 80 mmHg) (MS, 2010) há um aumento no balanço entre fluidos que entram e saem, aumentando assim as concentrações dos líquidos e eletrólitos corporais e a pressão sanguínea (GUYTON, 1991).

Os rins apresentam um papel extremamente importante no controle da pressão arterial, iniciando com o processo de formação de urina com a filtração glomerular de cerca de 25% do plasma que atinge o rim. Um ultrafiltrado é coletado para o interior dos glomérulos, sendo que a formação é dependente de propriedades glomerulares como coeficiente de permeabilidade, área filtrante, diferença de pressão hidrostática entre capilar glomerular e cápsula de Bowman e da pressão oncótica intracapilar. Assim, qualquer fator que afete alguma dessas propriedades irá

interferir na filtração glomerular e, conseqüentemente, na produção de urina. Entre esses fatores incluem-se alteração na perfusão renal, alteração morfológica do glomérulo, redução da massa renal, isquemia renal, *feedback* justaglomerular, agentes diuréticos, hormônios, hiperfiltração após administração de substâncias osmoticamente ativa, entre outros (FLECK, 1999).

O controle hormonal é realizado por uma série de agentes produzidos no organismo que interferem no processo de formação de urina por atuarem tanto na regulação da filtração glomerular, como no transporte de eletrólitos e água ao longo dos túbulos renais. Dentre outras funções, o ADH-vasopressina é fundamental na manutenção da osmolaridade plasmática e homeostase dos líquidos corporais. Um aumento na osmolaridade plasmática ou redução do volume circulatório efetivo estimula a secreção de ADH, pela hipófise posterior, levando a um aumento na reabsorção de água e concentração da urina pelos rins retornando a osmolaridade plasmática e o volume extracelular, a níveis normais (VERBALIS, 2003).

A vasopressina atua ativando de vários receptores acoplados à proteína G, os quais são classificados, de acordo com sua localização nos tecidos do organismo, em receptores V₁, V₂ e V₃. Os receptores V₁ estão localizados nas células do músculo liso vascular nas circulações sistêmica, esplâncnica, renal e coronária. A ativação dos receptores V₁ resulta em concentrações elevadas de cálcio intracelular, contração do músculo liso e vasoconstrição (INOUE; NONOGUCHI; TOMITA, 2001). O ducto coletor é o principal alvo de ação desse hormônio no rim, onde o ADH se liga a receptores V₂, presentes na membrana basolateral das células principais do ducto coletor, para produzir seu efeito antidiurético (Idem). A hipertensão arterial interage com os rins, e muitas vezes se torna difícil de determinar se o rim está originando o aumento de PA ou sendo modulado por alterações induzidas pela hipertensão. A necessidade de maior pressão de perfusão renal para excretar a carga de sal e água aumentada,

devido a algum defeito renal desconhecido, tornaria alguns indivíduos suscetíveis ao desenvolvimento de hipertensão. Assim, o fluido se acumularia no corpo, até que a pressão arterial aumentasse o suficiente para balancear a excreção com a ingestão de líquidos. A elevação da pressão arterial sistêmica aumentaria o fluxo sanguíneo para todos os tecidos do corpo (PRAXEDES; MARCONDES, 1992).

Endotelinas

A endotelina-1 (ET-1) é um vasoconstritor secretado pelas células endoteliais e que atua contrabalançando as ações do óxido nítrico (NO). A ET-1 contribui para o tônus vascular e regula a proliferação de células endoteliais por ativação dos receptores ETA e ETB (receptores de endotelina). Fatores de risco, como estresse hemodinâmico, ou estímulos (por: trombina, epinefrina, angiotensina II, fatores de crescimento, citocinas), ou ainda, mediadores – como o NO, GMP cíclico e prostaciclina – reduzem a liberação endógena de ET-1.

A disfunção endotelial é um dos fenômenos precoces das anormalidades vasculares. Alteração na função endotelial pode resultar na diminuição absoluta ou relativa da biodisponibilidade do NO, bem como de aumento de síntese de ET-1, por consequência sua liberação e atividade. O desbalanço na produção de agentes vasodilatadores e vasoconstritores pode contribuir para o início das desordens hemodinâmicas. A desregulação do sistema endotelinérgico é importante na patogênese de vários distúrbios cardiovasculares, entre eles a hipertensão. Os receptores ETA e ETB tornam-se atrativos de intervenção terapêutica em distúrbios associados a níveis elevados de ET-1. Antagonistas de receptores da ET podem ser candidatos ao desenvolvimento de medicamentos para doenças arteriosclerótica por preservar a integridade endotelial (PÓVOA, 2007).

Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)

O conceito atual de HAS adotado pelas VI diretrizes brasileiras de hipertensão define a doença como condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). Associa-se frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, cérebro, rim e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas – acarretando em um aumento do risco de evento cardiovascular (fatal ou não fatal). A mortalidade pelas doenças cardiovasculares aumenta progressivamente com a elevação da PA a partir de 115/75 mmHg. É uma doença altamente prevalente em nosso meio. Outro dado importante é que cerca de 20% da população adulta com mais de 18 anos tem HAS, chegando se a alcançar índices de 50% nos idosos – está entre as principais causas de morbidade e mortalidade em muitos países (MION JR.; PIERIN; GUIMARÃES, 2001).

Uma das estratégias para minimizar esse número são os tratamentos não farmacológicos baseados na modificação do estilo de vida, associado ao tratamento medicamentoso (THAKUR; ROBERT; REISIN, 2001).

Diversos agentes anti-hipertensivos são utilizados na clínica para o tratamento da hipertensão e suas complicações, como os diuréticos, os β -bloqueadores, os bloqueadores de canais de cálcio, os inibidores da enzima conversora de angiotensina, os bloqueadores de receptor da angiotensina II, os antagonistas da aldosterona e os inibidores de renina. Apesar de existir esta ampla gama de excelentes agentes anti-hipertensivos disponíveis para o tratamento da hipertensão nos dias atuais, problemas cardiovasculares relacionados à hipertensão continuam a afetar milhares pessoas. Além disso, muitas drogas apresentam custo elevado e não disponível para os segmentos mais pobres da sociedade (LA MORENA; ONAIRE; URIOSTE, 2010).

Do ponto de vista fisiopatológico, a hipertensão é uma doença que envolve mudanças persistentes em pelo menos uma das variáveis hemodinâmicas (débito cardíaco, rigidez arterial, ou resistência periférica) que

determinam a mensuração da pressão arterial. Cada uma dessas variáveis tem um potencial alvo terapêutico, e é provável que alterações nestas variáveis também contribuam para a heterogeneidade da resposta farmacológica dos pacientes com hipertensão. Além disso, o tratamento atual adota estratégias que visam não só focar na redução da pressão arterial, mas também em normalizar a estrutura e função vascular (BONESI et al., 2010).

Outra estratégia é minimizar os fatores de risco para HAS. Há alguns fatores inevitáveis como idade, gênero, etnia e genética (histórico familiar). A idade do paciente possui uma relação direta e linear para o aumento da PA. Já a prevalência de HAS nos homens de até 50 anos é mais elevada em relação às mulheres, mas após essa idade, as mulheres possuem uma maior prevalência. As pessoas negras possuem maior incidência de HAS do que os ditos brancos. Mas há fatores determinantes evitáveis como obesidade, sedentarismo, ingestão de sal, ingestão de álcool e fatores socioeconômicos (SBC/SBH/SBN, 2010). Com exceção do último, todos caracterizam-se pelos excessos: excesso de peso, de consumo de sal, de álcool. Já o fator socioeconômico é complexo e difícil de ser estabelecido, mas sabe-se que indivíduos com menor escolaridade possuem maior prevalência de HAS.

Diante desses fatores, as VI diretrizes brasileiras de hipertensão preconizam um tratamento multiprofissional (LONN, 2004).

Referências Bibliográficas

BONESI, M. et al. The synthesis and Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitory activity of chalcones and their pyrazole derivative. **Bioorganic e Medicinal Chemistry Letters**, n. 20, p. 1990-1993, 25 Jan. 2010.

BOO, Y.C.; JO, H. Flow-dependent regulation of endothelial nitric oxide synthase: role of protein kinases. **American Journal of Physiology – Cell Physiology**, n. 285, p. C499–C508, Set. 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Caderno de Atenção Básica: Hipertensão Arterial Sistêmica**. Brasília-DF: Ministério da Saúde, nº 15, 2006. Disponível em: <http://dab.saude.gov.br/docs/publicacoes/cadernos_ab/abcad15.pdf> Acesso em: 19 ago. 2011.

CERQUEIRA, Nereide Freire; YOSHIDA, Winston Bonetti. Óxido nítrico: revisão. *Acta Cir. Bras.*, São Paulo, v. 17, n. 6, p. 417-423, 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502002000600011&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 10 fev. 2016.

CRACKOWER, M. A. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. **Nature**, v. 417, n. 20, p. 822-828, June 2002.

DUKE, L. M., EVANS, R.G., WIDDOP, R. E. AT₂ receptors contribute to acute blood pressure-lowering and vasodilator effects of AT₁ receptor antagonism in conscious normotensive but not hypertensive rats. **American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology**, v. 288, p. H2289-H2297, May 2005.

FLECK, C. Determination of the glomerular filtration rate (GFR): methodological problems, age-dependence, consequences of various surgical interventions, and the influence of different drugs and toxic substances. **Physiological Research**, v. 48, p. 267-279, Feb. 1999.

FURCHGOTT, R. F. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. **Circulation Research**, v. 56, n. 5, p. 557-573, Nov. 1983.

CERQUEIRA, N.F.; YOSHIDA, W.; B. Óxido nítrico: revisão. **Acta. Cir. Bras.** [serial online] v. 17, n. 6, nov.-dez. 2002.

GASPARO, M. et al. International Union of Pharmacology: XXIII – The angiotensin II receptors. **Pharmacological Reviews**, v. 52, p. 415-472, Sep. 2000.

GRIFFITH, T. M. et al. The nature of endothelium-derived vascular relaxant factor. **Nature**, v. 308, n. 5960, p. 645-647, Apr. 1984.

GUYENET, P. G. The sympathetic control of blood pressure. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 7, p. 335-346, May 2006.

GUYTON, A. C. Blood pressure control-special role of the kidneys and body fluids. **Science**, v. 252, n. 5014, p.1813-1816, June 1991.

_____; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11 ed. Rio de Janeiro: Elsevier/Medicinas Nacionais, 2006.

INOUE, T.; NONOGUCHI, H.; TOMITA, K. Physiological effects of vasopressin and atrial natriuretic peptide in the collecting duct. **Cardiovascular Research**, v. 51, p. 470-480, 2001.

KAKAR, P.; LIP, G. Towards understanding the aetiology and pathophysiology of human hypertension: where are we now? **Journal of Human Hypertension**, v. 20, p. 833-836, Aug. 2006.

KU, Y. H. Role of limbic peptidergic circuits in regulation of arterial pressure, relevant to development of essential hypertension. **Neuropeptides**, v. 40, p. 299-308, Oct. 2006.

LA MORENA, J. S.; DONAIRE, J. A. G.; URIOSTE, L. M. R. New therapeutic strategies to improve control of arterial hypertension and simplify the regimen of drug treatment. **Medicina Clínica**. Madrid: Elsevier, v. 134, n. 14, p. 625-642, 2010.

LEE, C. R. et al. Vasopressin: a new target for the treatment of heart failure. **American Heart Journal**, v. 146, n.1, p. 9-18, Jul. 2003.

LEEB-LUNDBERG, L. M. F. et al. **International Union of Pharmacology: XLV. Classification of Kinin Receptor Family: From Molecular Mechanisms to Pathophysiological Consequences**. Pharmacological Reviews, 2005.

LEVAL, X. D. et al. New Developments on Thromboxane and Prostacyclin Moduladors Part II: Prostacyclin Modulators. **Current Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 10, p. 1243-1252, 2004.

LONN, E. The Clinical relevance of pharmacological blood pressure lowering mechanisms. **The Canadian Journal of Cardiology**, 20 Suppl B: 83B-88B, 2004.

LOTUFO, P. A. Stroke in Brazil: a neglected disease. **São Paulo Medical Journal**, v. 123, n. 1, p. 3-4, 2005.

LÜLLMANN, H.; MOHR, K.; HEIN, L. **Farmacologia**: texto e atlas. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

MION JR., D.; PIERIN, A. M. S; GUIMARÃES, A. Tratamento da hipertensão arterial: respostas de médicos brasileiros a um inquérito. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 47, p. 249-254, 2001.

MONCADA, S. et al. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoreroxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. **Nature**, v. 263, n. 5579, p. 663-665., Oct. 1976.

OPIE, L. H. **The Heart** – Physiology, from cell to circulation. Philadelphia (New York): Lippincot-Raven, 1998.

PÓVOA, R. **Hipertensão arterial na prática clínica**. São Paulo: Atheneu, 2007.

PRAXEDES, J. N.; MARCONDES, M. Rim e hipertensão. **Rev Soc Cardiol ESP**, v. 4, p. 47-52, 1992.

SBC/SBH/SBN. Medida da pressão arterial no paciente obeso. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 3, n. 1, 2000. Disponível em: <<http://www.sbh.org.br/revistas/2000/num1/parte7.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2011.

SBC/SBH/SBN. **VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial**. Brazilian Journal of Hypertension. v. 17, n. 1, 2010. Disponível em: <http://www.sbh.org.br/pdf/diretrizes_final.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2011.

SCHMIDT M. I. et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **The Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1949-1961, 2011.

SHARMA, J. N. Hypertension and the Bradkinin System. **Current Hypertension Reports**, v. 11, n. 3, p. 178-181, June 2009.

SIQUEIRA-BATISTA, R. et al. O sistema nervoso autônomo. **Revista Clínica e Terapêutica**, v. 30, n. 5, p. 206-212, dez. 2004.

STONE, J. R.; MARLETA, M. A. Heme stoichiometry of heterodimeric soluble guanylate cyclase. **Biochemistry**, v. 34, p. 14668-14674, Nov. 1995.

THAKUR, V.; ROBERT, R.; REISIN, E. Obesity, hypertension, and the heart. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 321, n. 4, p. 242-248, 2001.

VERBALIS, J. G. Disorders of body water homeostasis. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 17, n. 4, p. 471-503, Dec. 2003.

VIRDIS, A., GHIADONI, L., TADDEI, S. **Human endothelial dysfunction: EDCFs**. *Pflügers Archiv - European Journal Physiology*, 6 ed., v. 459, p. 1015-1023, May 2010.

ZAGO, A. S.; ZANESCO, A. Óxido Nítrico, Doenças cardiovascular e Exercícios físicos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 87 n. 6, p. e264-e270, jun. 2006.

Capítulo 2

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO DA HIPERTENSÃO E ANTAGONISTA DE CANAIS DE CÁLCIO

Ana Cláudia Piccinelli

Pedro Troian

Tratamento não farmacológico da hipertensão

Existem vários tipos de tratamento para a hipertensão arterial sistêmica (HAS), incluindo medidas farmacológicas e não farmacológicas. Dentre as medidas não farmacológicas recomendam-se modificações no estilo de vida para todos os pacientes com hipertensão, pré-hipertensão ou antecedentes claros de HAS (WEXLER; AUKERMAN, 2006). A adoção de um estilo de vida saudável é fundamental no tratamento de hipertensos, principalmente quando associados à obesidade, dislipidemias e ao diabetes (KATZMARZYK et al., 2004; WILDMAN et al., 2005).

Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde e a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2005) os fatores ambientais modificáveis que contribuem para a redução da pressão arterial são: o controle do peso, o padrão alimentar, a redução do consumo de sal, a moderação no consumo de álcool e o exercício físico regular. O ideal seria manter o peso corporal na faixa normal (índice de massa corporal entre 18,5 a 24,9 kg/m²), consumir dietas ricas em frutas e vegetais além de alimentos com baixa densidade calórica e baixo teor de gorduras saturadas, reduzir a ingestão

de sódio para não mais de 2 gramas ao dia, limitar o consumo a 30 g/dia de etanol para os homens e 15 g/dia para as mulheres, abandonar o tabagismo, controlar o estresse psicoemocional e habituar-se à prática regular de atividade física aeróbica.

Estudos demonstram a importância da terapia não medicamentosa na prevenção da Hipertensão Arterial e controle dos níveis pressóricos. Dentre os fatores ambientais que podem ser modificados, o que tem mostrado melhores resultados no controle dos níveis pressóricos é a diminuição de peso, com redução de até 20 mmHg para cada 10 kg de peso perdidos (SBC/SBH/SBN, 2010). O aumento do índice de massa corpórea foi considerado o fator preditivo mais fortemente relacionado com a HAS (FORMAN et al., 2009). Vários estudos randomizados também corroboram a importância do controle do peso como fator importante na prevenção da HAS e controle dos níveis pressóricos (MILLER et al., 2002; FORMAN et al., 2009). Tamanho é a importância da perda de peso que a cirurgia bariátrica para hipertensos obesos grau II (com outros distúrbios metabólicos concomitantes) e III é classificada com grau I de recomendação (SBC/SBH/SBN, 2010).

A Dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) foi criada com base em dieta com baixos teores de gordura e rica em frutas, verduras, fibras e minerais, tendo sua eficácia comprovada através de diversos estudos clínicos, com impacto significativo na diminuição da PA (SBC/SBH/SBN, 2010; APPEL et al., 1997; 2003; FORMAN et al., 2009). Outros padrões de dieta, como a dieta mediterrânea, também são associados à diminuição dos níveis pressóricos, porém em grau menor ao da dieta DASH. Sabe-se que a modificação do padrão alimentar pode reduzir a PA em até 14 mmHg, tendo esse efeito potencializado com adoção de outras modificações de estilo de vida (APPEL et al., 2003; FORMAN et al., 2009; SBC/SBH/SBN, 2010). Dietas comerciais (da moda) não devem ser indicadas, devido à baixa adesão a longo prazo (DANSINGER et al., 2005; SBC/SBH/SBN, 2010).

Outro aspecto importante no tratamento não medicamentoso é a diminuição do consumo de sal. A quantidade necessária de sal é de 5g, valor que representa apenas metade do consumo médio do brasileiro. Povos com baixa ingestão de sal, como os índios Yanomami, têm menor prevalência de HAS, e nessa população há ausência de casos de HAS (MANCILHA-CARVALHO; SOUZA e SILVA, 2003). Pacientes hipertensos resistentes apresentaram melhor controle dos níveis pressóricos com redução do consumo de sal (procurar artigo que eu apresentei). Sabe-se que a correlação entre alteração dos níveis pressóricos e consumo de sal tem efeito heterogêneo, devido à sensibilidade individual ao sal, contudo, reduções na ingestão causam redução da pressão arterial, devendo sempre ser estimuladas (SBC/SBH/SBN, 2010).

A atividade física se insere como parte fundamental do tratamento não medicamentoso da HAS. Diversos estudos têm demonstrado e quantificado a contribuição da atividade física na redução da pressão arterial, com uma redução aproximada de até 9 mmHg na pressão sistólica, considerando apenas a atividade física (SBC/SBH/SBN, 2010). Somados a essa redução dos níveis pressóricos estão outros benefícios como diminuição da massa ventricular esquerda, perda de peso, redução da resistência vascular periférica, diminuição da atividade da renina plasmática e da resistência à insulina (MILLER et al., 2002, CORNELISSEN; FAGARD, 2005). As Diretrizes Brasileiras de Hipertensão recomendam a prática de pelo menos 30 minutos de atividade física aeróbia moderada (frequência cardíaca entre 70% e 80% da máxima, calculada pela fórmula $FC\text{ máxima} = 220 - \text{idade}$, em indivíduos que não usam medicamentos cronotrópicos negativos), 5 vezes por semana. Quanto aos exercícios físicos resistidos, é recomendado com forma complementar aos exercícios aeróbios, sobretudo devido aos benefícios ao sistema osteomuscular, uma vez que é incerta a indicação de tais exercícios na redução da pressão arterial por falta de estudos clínicos suficientes (SBC/SBH/SBN, 2010).

A ingestão de pequenas doses de álcool (30 g ao dia para homens e 15 g ao dia para mulheres) talvez tenha associação com redução da PA,

embora ainda não haja comprovação (SBC/SBH/SBN, 2010), tendo um estudo demonstrado que o consumo de pequena a moderada quantidade de álcool esteja relacionado à diminuição do risco de HAS em mulheres e aumentado o risco em homens (SESSO et al., 2008). O que já está correlacionada é a ingestão de grandes doses de etanol com elevação da PA e maior morbimortalidade cardiovascular. O consumo de moderada quantidade de álcool é relacionado com a diminuição do risco de síndrome coronariana aguda comparado com pacientes que não ingerem bebidas alcoólicas ou que bebem excessivamente, sejam esses pacientes hipertensos ou não (HANSEN et al., 2011).

Alguns estudos têm demonstrado benefício na indicação de outros tratamentos não medicamentosos como maior consumo de ácidos graxos insaturados, fibras, proteína de soja, oleaginosas, laticínios e vitaminas, alho e chocolate amargo, embora a pequena quantidade de estudos ainda não permita consenso para essas recomendações (SBC/SBH/SBN, 2010). A associação entre consumo de café e/ou chá em doses rotineiras e aumento da PA não foram relevantes (Idem). Mudanças do estilo de vida como controle do estresse psicossocial e técnica de respiração lenta são capazes de causar alguma redução da PA (Idem).

Quando não se obtém após seis meses de tratamento não farmacológico redução satisfatória dos níveis pressóricos para hipertensos com hipertensão grau I, ou logo após o diagnóstico para hipertensos graus II e III, pode ser instituído o tratamento farmacológico (SBC/SBH/SBN, 2006).

Segundo as V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (Idem) são características importantes para os medicamentos anti-hipertensivos: ser eficaz por via oral; ser bem tolerado; permitir a administração em menor número possível de tomadas; ser iniciado com as menores doses efetivas preconizadas para cada situação clínica, podendo ser aumentadas gradativamente se necessário; não ser obtido por meio de manipulação, pela inexistência de informações adequadas de controle de qualidade, bioequivalência e/ou interação química dos compostos; serem consideradas

as associações em pacientes com hipertensão em estágios II e III que, na maioria das vezes, são refratários à monoterapia; e ser utilizado por um período mínimo de 4 semanas, para aumento da dose, substituição da monoterapia ou mudança das associações em uso.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2005) e a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC/SBH/SBN, 2006), para o controle da pressão arterial pode ser utilizado em monoterapia inicial, especialmente nos pacientes com hipertensão arterial em estágio I que não respondem às medidas não farmacológicas, as seguintes classes de anti-hipertensivos: diuréticos, β -bloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e bloqueadores do receptor AT_1 da angiotensina II. Para pacientes em estágios II e III, pode-se considerar o uso de associações fixas de medicamentos anti-hipertensivos como terapia inicial e/ou os vasodilatadores diretos.

Existe consenso de que o objetivo do tratamento farmacológico e/ou não farmacológico da HAS é reduzir os níveis pressóricos a valores inferiores a 140 mmHg para a pressão sistólica e a valores inferiores a 90 mmHg para a pressão diastólica. Da mesma forma, a redução da pressão arterial para valores inferiores a 130/80 mmHg podem ser úteis em pacientes portadores de diabetes, insuficiência cardíaca, comprometimento renal e na prevenção do AVC (KANNEL, 1996; GOLDSTEIN; HANKEY, 2006; SBC/SBH/SBN, 2006).

Um dos maiores problemas da farmacoterapia anti-hipertensiva é a não adesão ao tratamento, contribuindo para o inadequado controle dos níveis pressóricos do paciente (BUSNELLO et al., 2001). Vários são os fatores que contribuem para a não adesão do paciente ao tratamento farmacológico, entre eles, destacam-se: a falta de conhecimento sobre a doença, ou de motivação para tratar uma doença assintomática e crônica; baixo nível socioeconômico; aspectos culturais e crenças erradas sobre a patologia; baixa autoestima; relacionamento inadequado com a equipe de saúde; dificuldades em marcar a consulta e em ser atendido; custo elevado dos medicamentos; ocorrências de efeitos adversos desagradá-

veis; e interferência na qualidade de vida após o início do tratamento (AGUIAR, 1981; LESSA; FONSECA, 1997; ANDRADE et al., 2002; PIERIN et al., 2004).

Anti-hipertensivos

Assim pode ser recomendada ao paciente uma monoterapia inicial, especialmente aos pacientes com hipertensão arterial em estágio I e para pacientes em estágios II e III outros medicamentos anti-hipertensivos e/ou os vasodilatadores diretos.

As drogas utilizadas em monoterapia são β -bloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueadores do receptor AT_1 da angiotensina II e diuréticos. Abaixo descrevemos a utilização dos bloqueadores de canal de cálcio enquanto outros anti-hipertensivos serão discutidos nos próximos capítulos.

Bloqueadores do canal de cálcio

Os bloqueadores do canal de cálcio agem reduzindo a resistência vascular periférica. Atuam através do bloqueio da entrada de cálcio no músculo liso arteriolar, ao impedir entrada de cálcio pelos canais tipo L sensíveis à voltagem, com relaxamento e dilatação do vaso. São classificados em diidropiridínicos e não diidropiridínicos (fenilalquilaminas e benzotiazepinas), com utilização dos diidropiridínicos de longa duração (Anlodipino, Felodipino, Nifedipino Retard) no tratamento da HAS.

Embora as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão autorizem o uso dos bloqueadores do canal de cálcio como fármaco inicial na HAS, estudos demonstram que os bloqueadores de cálcio têm ação inferior a outros medicamentos na monoterapia, como os diuréticos (SNIDER, 2008; WRIGHT, 2002). Bloqueadores do canal de cálcio, em monoterapia, diminuíram os níveis de AVEs e eventos cardiovasculares, mas não de mortalidade ou doença coronariana (Idem; Idem).

Para controle efetivo dos níveis pressóricos, existe a necessidade de, em até 75% dos pacientes utilizar mais de uma medicação (KREUTZ,

2011). Nesse aspecto, vários estudos demonstram a eficácia dos bloqueadores do canal de cálcio como terapia combinada (BISOGNANO et al., 2007, KREUTZ et al., 2011). A utilização combinada dos bloqueadores do canal de cálcio com diuréticos ou β -bloqueadores foi superior à utilização conjunta desses medicamentos com IECA ou BRA (BISOGNANO et al., 2007). Também foi encontrado que a utilização conjunta de um BRA e Anlodipino diminuíram os efeitos colaterais do Anlodipino e obtiveram melhor controle pressórico em comparação com o uso de anlodipino isoladamente (KREUTZ et al., 2011).

Quanto aos efeitos colaterais, os bloqueadores de canal de cálcio de ação longa apresentam boa tolerabilidade (SNIDER, 2008). Os principais efeitos colaterais são edema periférico (mais comumente perimaleolar), cefaleia, tontura e rubor facial, efeitos colaterais dose-dependentes (SBC/SBH/SBN, 2010; SNIDER, 2008). Outros efeitos colaterais menos comuns são hipertrofia gengival, constipação e refluxo gastroesofágico (SBC/SBH/SBN, 2010). Estimulação simpática reflexa pode ocorrer com uso de diidropiridínicos de ação curta, o que é prejudicial para o sistema cardiovascular (Idem).

Conclusão

Da mesma forma, dificuldades encontradas nas terapias farmacológicas referem-se a alguns pacientes refratários aos tratamentos convencionais podendo elevar o risco aos portadores de doença coronariana associada (HANSSON et al., 1998; MESSERLI et al., 2006). Novos estudos são necessários para desenvolvimento de alternativas de prevenção e tratamento. Nesse sentido, os produtos naturais, especialmente aqueles habitualmente utilizados devido ao grande apelo popular poderiam ser investigados para desenvolvimento de fitoterápico padronizado e eficaz (SCHENKEL et al., 1999).

Referências Bibliográficas

AGUIAR, J. A. Tratamento da hipertensão arterial em população de baixa renda. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 36, p. 301-313, 1981.

ANDRADE, E. C. B. et al. Avaliação do uso de ervas medicinais como suplemento nutricional de ferro, cobre e zinco. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, Campinas, v. 25, n. 3, p. 591-596, jul./set. 2005.

ANDRADE, J. P. et al. Aspectos epidemiológicos da aderência ao tratamento da hipertensão arterial sistêmica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 79, n. 4, p. 375-379, 2002.

APPEL L. J. et al. The rationale and design of the AASK cohort study. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 14, n. 7, Suppl 2, S166-72, 2003.

APPEL L. J. et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. **The New England Journal of Medicine**, v. 336, n. 16, p. 1117-24, Apr. 1997.

BISOGNANO J. D. et al. Calcium channel blockers, angiotensin receptor blockers, and angiotensin-converting enzyme inhibitors: effectiveness in combination with diuretics or beta-blockers for treating hypertension. **Vasc Health Risk Manag.**, v. 3, n. 5, p. 579-85, Oct. 2007.

BUSNELLO, R. G. et al. Características associadas ao abandono do acompanhamento de pacientes hipertensos atendidos em um ambulatório de referência. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Porto Alegre, v. 76, n. 5, p. 349-351, 2001.

CORNELISSEN V. A., FAGARD R. H. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. **Hypertension**, v. 46, n. 4, p. 667-675, Oct. 2005.

DANSINGER M. L. et al. Comparison of the Atkins, ornish, weight watchers, and zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. **JAMA**, v. 293, n. 1, p. 43-53, Jan. 2005.

FORMAN J. P. et al. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. **JAMA**, v. 302, n. 4, p. 401-11, Jul. 2009.

GOLDSTEIN, L. B.; HANKEY, G. J. Advances in primary stroke prevention. **Stroke**, v. 37, n. 2, p. 317-319, Feb. 2006.

HANSEN H.C. et al. Dependence of the optic nerve sheath diameter on acutely applied subarachnoidal ... pressure – an experimental... experimental ultrasound study. **Acta Ophthalmologica**, v. 89, n. 6, p. e528-e532, Sep. 2011.

HANSSON, L. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. **Lancet**, v. 351, n. 9118, p. 1755-1762, June 1998.

KANNEL, W. B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. **JAMA**, v. 275, n. 20, p. 1571-6, May 22-29 1996.

KATZMARZYK, P. T. et al. Cardiorespiratory fitness attenuates the effects of the metabolic syndrome on all-cause and cardiovascular disease mortality in men. **Arch Intern Med**, v. 164, n. 10, p. 1092-1097, May 2004.

KREUTZ R.P. et al. Morbid obesity and metabolic syndrome in Ossabaw miniature swine are associated with increased platelet reactivity. **Diabetes Metab Syndr Obes.**, v. 4, p. 99-105, Mar. 2011.

LESSA, I.; FONSECA, J. Raça, aderência ao tratamento e/ou consultas e controle da hipertensão arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Salvador, v. 68, n. 6, p. 443-449, abr. 1997.

MANCILHA-CARVALHO J. de J., SOUZA e SILVA N. A. The yanomami indians in the intersalt study. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 80, n. 3, p. 289-300, abr. 2003.

MESSERLI, F. H. et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? **Ann Intern Med**, v. 144, n. 12, p. 884-893, June 2006.

MILLER, E. R. et al. Results of the diet, exercise, and weight loss intervention trial (DEW-IT). **Hypertension**, 3rd, v. 40, n. 5, p. 612-618, 2002.

PIERIN, A. M. G. et al. O desafio do controle da hipertensão arterial e a adesão ao tratamento. In: PIERIN, A. M. G. (Ed.). **Hipertensão arterial: uma proposta para o cuidar**. São Paulo: Manole, 2004, p. 275-289.

SBC/SBH/SBN. **V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial**. 2006. Disponível em: <<http://www.sbh.org.br/documentos/index.asp>>. Acesso em: 18 ago. 2011.

_____. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Brasilian Journal of Hypertension**, vol. 17, n. 1, 2010. Disponível em: <http://www.sbh.org.br/pdf/diretrizes_final.pdf>. Acesso em: 18 ago. 2011.

SCHENKEL, E. P. et al. **Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos**. Porto Alegre: Universidade do Rio Grande do Sul, 1999.

SESSO H. D. et al. Alcohol consumption and the risk of hypertension in women and men. **Hypertension**, v. 51, p. 1080-1087, Feb. 2008.

SNIDER M. E. et al. Long-acting nifedipine in the management of the hypertensive patient. **Vasc Health Risk Manag.**, v. 4, n. 6, p. 1249-1257, 2008.

WEXLER, R.; AUKERMAN, G. Nonpharmacologic strategies for managing hypertension. **Am Fam Physician**, v. 73, n. 11, p. 1953-1956, June 2006.

WHO. Pharmacy-based hypertension management model: protocol and guidelines. **A joint CINDI/EuroPharm Forum project**, 2005.

WILDMAN, R. P. et al. Alcohol intake and hypertension subtypes in Chinese men. **J Hypertens**, v. 23, n. 4, p. 737-743, 2005.

WRIGHTJ. T. JR. et al. African american study of kidney disease and hypertension. Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. **JAMA**, v. 288, n. 19, 2002.

Capítulo 3

ANTI-HIPERTENSIVOS QUE ATUAM NO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Ana Claudia Piccinelli

Renan Donomae Inamoto

Sabliny Carreiro Ribeiro

Vinnicius Xavier Alencastro

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

A descoberta dos mecanismos e sistemas que influenciam na pressão arterial (PA) contribuiu para o entendimento da complexa rede de inter-relações na fisiopatologia da hipertensão arterial sistêmica (HAS). Um dos componentes da regulação da pressão arterial é o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), tanto o papel na fisiopatologia da HAS quanto os genes que regulam a expressão de proteínas envolvidas nesse sistema têm sido extensamente estudados.

O SRAA atua na homeostase de Na^+ - água - tônus vascular, sendo constituído por quatro proteínas principais: renina (REN), angiotensinogênio (AGT), enzima conversora de angiotensina (ECA) e os receptores para a angiotensina II (AII). Todos os componentes do SRAA já foram descritos em tecidos de coração, cérebro, rins, glândulas adrenais, vasos sanguíneos e órgãos reprodutores, permitindo distinção de um SRAA local e um circulante. Tem-se sugerido a existência de um SRAA intracelular, cujos componentes não seriam secretados, mas exerceriam suas ações no interior da célula (LIMA; HATAGIMA; SILVA, 2007; NGUYEN DINH CAT; TOUYZ, 2011).

A renina é uma enzima liberada pelos rins quando a pressão arterial cai a níveis muito baixos, sendo essa enzima sintetizada e armazenada na forma inativa, chamada de pró-renina, nas células justaglomerulares (células JG) dos rins. As células JG são células musculares lisas modificadas, situadas nas paredes das arteríolas aferentes imediatamente proximais aos glomérulos. Quando a pressão arterial cai, reações intrínsecas dos rins fazem com que muitas moléculas de pró-renina nas células JG sejam clivadas, liberando renina. A maior parte da renina é liberada no sangue que perfunde os rins para circular pelo corpo inteiro. Entretanto, pequenas quantidades de renina permanecem nos líquidos locais dos rins e iniciam diversas funções intrarrenais (GUYTON; HALL, 2006; SCHWEDA; KURTZ, 2012).

A renina age enzimaticamente sobre outra proteína plasmática, o angiotensinogênio, liberando um peptídeo de dez aminoácidos, a angiotensina I que possui ligeiras propriedades vasoconstritoras, mas não suficientes para causar alterações significativas na função circulatória. A renina permanece no sangue por cerca de trinta minutos a uma hora, dando continuidade à formação de angiotensina durante esse tempo (GUYTON; HALL, 2006). Alguns segundos após a formação de angiotensina I (AI), dois aminoácidos adicionais são removidos de sua estrutura, formando o peptídeo de oito aminoácidos, a angiotensina II (AII). Esta conversão ocorre quase que inteiramente nos pulmões, catalisada pela enzima conversora presente no endotélio dos vasos pulmonares (Idem).

A angiotensina II é um vasoconstritor extremamente potente, afetando também a função circulatória de outras maneiras. Entretanto, ela persiste no sangue por apenas um ou dois minutos, por ser rapidamente inativada por múltiplas enzimas sanguíneas e teciduais, coletivamente chamadas de angiotensinasas (Idem). No sangue, a angiotensina II exerce duas funções principais capazes de aumentar a pressão arterial. Primeiramente, desencadeia a vasoconstrição de modo muito rápido e intenso nas arteríolas e, com intensidade muito menor, nas veias. A constrição das arteríolas aumenta a resistência periférica total, elevando dessa for-

ma a pressão arterial. Além disso, a leve constrição das veias promove o aumento de retorno do sangue venoso para o coração, contribuindo com um maior bombeamento cardíaco e, conseqüentemente, elevação da pressão arterial (GUYTON; HALL, 2006).

E, em segundo lugar, a angiotensina eleva a pressão arterial pela diminuição da excreção de íons sódio e de água pelos rins, atuando diretamente sobre os rins ou estimulando a secreção de aldosterona pelas glândulas suprarrenais. Isso faz com que se eleve lentamente o volume do líquido extracelular, aumentando a pressão arterial durante as horas e dias subsequentes. Em longo prazo, tal mecanismo de controle sobre o volume do líquido extracelular é mais potente que a vasoconstrição aguda na elevação eventual da pressão arterial (Idem).

As ações reguladoras da AII são mediadas por receptores de superfície celular que estão acoplados, por meio da proteína G, a efetores aos quais se incluem a fosfolipase C e a adenilciclase. Existem quatro classes farmacologicamente distintas de receptores para as angiotensinas: AT₁, AT₂, AT₄ e AT₁₋₇ (LIMA; HATAGIMA; SILVA, 2007).

Sumariamente, temos que a renina, de origem renal, atua no AGT, formado no fígado, originando a angiotensina I (AI), que pela ação da ECA (Enzima Conversora de Angiotensina) transforma-se na AII, potente vasoconstritor direto, e que de forma indireta interage com a secreção de aldosterona, com o sistema nervoso central e com o sistema nervoso simpático. Além da AII, outras angiotensinas produzidas têm ações específicas e entre as melhores caracterizadas estão as angiotensina III, angiotensina IV e angiotensina 1-7 (LIMA; HATAGIMA; SILVA, 2007).

Receptores envolvidos na modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Os receptores envolvidos no sistema renina-angiotensina-aldosterona são o AT₁, AT₂, AT₃, AT₄, receptor MAS e receptor (pro)renina. Esses receptores são responsáveis por gerar os efeitos causados por seus

agonistas, como a angiotensina II, renina e pró-renina (CARVALHO et al., 2005; LIMA; HATAGIMA; SILVA, 2007).

O AT1 desempenha grande parte dos efeitos gerados por seu agonista angiotensina II. Está localizado predominantemente no tecido vascular e muscular cardíaco, cérebro, rins e adrenais (LIMA; HATAGIMA; SILVA, 2007). Trata-se de um receptor presente na membrana celular, ligado à proteína G, com mecanismo de ação baseado em alterações estruturais causadas após a ligação da angiotensina II, levando à liberação de um setor da proteína G que dará início a uma série de reações que levarão, finalmente, ao efeito induzido (MOURA et al., 2006).

Dentre as funções do receptor AT1 estão: manutenção da pressão arterial, através da regulação da contração da musculatura lisa, levando à vasoconstrição; homeostase hidroeletrolítica, relacionada à indução da produção e secreção de aldosterona, proteína importante na retenção de sódio e água; proliferação e crescimento celular, induzindo a proliferação de músculo liso vascular; estímulo da liberação de vasopressina e inibição da liberação de renina; ativação do sistema nervoso simpático e diminuição do barorreflexo. Esse receptor tem como subtipos o AT1a, AT1b e AT1c (MOURA et al., 2006). Algumas das ações do receptor AT1 são reguladas pelas ações do receptor AT2, como antagonizar o efeito proliferativo em vários órgãos como o endotélio, miocárdio e ovários (MOURA et al., 2006).

O receptor AT2 é encontrado nas membranas celulares, na suprarrenal possivelmente, no sistema nervoso central e também nos tecidos fetais. Estão ligados à proteína G e, portanto, desencadeiam parcialmente o mesmo mecanismo de ação do receptor AT1, apresentando diferença em alguns efeitos que são contrários como vasodilatação, diminuição da proliferação celular, diminuição da angiogênese e aumento da natriurese, ou seja, excreção renal de sódio e água (ABDALLA et al., 2001). O receptor AT2 também está envolvido no desenvolvimento embrionário e na diferenciação celular, na apoptose e regeneração de diversos tecidos (LIMA; HATAGIMA; SILVA, 2007). O receptor AT3 tem mecanismo

de ação agonista, antagonista e funções não muito conhecidas. O que se sabe é que se trata também de uma proteína de membrana celular, sendo que já foi constatada sua presença em células de neuroblastoma (CARVALHO et al., 2005). O receptor AT₄, por sua vez, é encontrado no cérebro, coração, nos pulmões, no fígado e nos rins e possui ação reguladora o fluxo sanguíneo, através da ligação da angiotensina IV, seu agonista. Os receptores AT₃ e AT₄ também estão envolvidos em funções cognitivas (CARVALHO et al., 2005).

O receptor MAS tem como agonista a angiotensina 1-7 e também está localizado na membrana celular, acoplado à proteína G. É encontrado em áreas cerebrais e efetua ações relacionadas a promoção de vasodilatação, aumento da proliferação celular, aumento da angiogênese, aumento de natriurese, aumento do barorreflexo e também participa na modulação do sistema nervoso central (SILVA; REIS, 2008).

O receptor (pro)renina se expressa de forma diferente em algumas regiões, por exemplo, tem expressão elevada no cérebro, no coração e placenta, moderada no fígado, pâncreas e rins e leve nos pulmões, musculatura lisa e retina. Tem como agonista a renina e pró-renina e desempenha funções como: ativação de pró-renina; internalização e digestão da pró-renina ou renina; participação na cadeia renina-angiotensina que ocorre no fígado, ativando a pró-renina; aumento da eficiência catalítica da renina, induzindo maior formação de angiotensina I; estímulo da produção de células musculares lisas vasculares (CAMPBELL, 2008).

Inibidores da enzima conversora de angiotensina

Os fármacos conhecidos como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) realizam o bloqueio da enzima conversora angiotensina de forma reversível, reduzindo a formação de angiotensina II. O bloqueio da ECA promove de forma direta um efeito hipotensor causado pela inibição dos efeitos vasoconstritores e estimulantes da secreção de aldosterona e, indiretamente, previne doença isquêmica cardíaca, doença aterosclerótica, nefropatia diabética e hipertrofia ventricular esquerda.

O Captopril foi o primeiro fármaco da classe dos IECA a ser desenvolvido para o tratamento da hipertensão. São seus sucessores o enalapril, lisinopril, quinapril, o ramipril, o benazepril, o moexipril, o fosinopril, o trandolapril e o peridopril. Esses fármacos mostraram-se muito úteis no tratamento da hipertensão, devido à sua eficácia aumentando assim a adesão do paciente ao tratamento.

Os IECA parecem proporcionar uma vantagem especial no tratamento de pacientes com diabetes, reduzindo a velocidade de desenvolvimento da glomerulopatia diabética. O desenvolvimento da HAS é duas vezes maior nos pacientes portadores de diabetes mellitus (DM) que na população em geral, e este binômio (HAS e DM) é mais frequente em negros, homens (abaixo de 50 anos), mulheres (acima dos 50 anos) e naqueles de baixo nível socioeconômico. Tal perfil promove um risco maior de desenvolver complicações micro e macrovasculares – doença vascular cerebral, doença coronariana e doença renal – quando comparados aos normotensos diabéticos. Além disso, foi constatada a eficácia dos IECA na redução da progressão de outras formas de doença renal crônica, como glomeruloesclerose, que é uma patologia associada à hipertensão (BORTOLOTTTO, 2008).

Os IECA têm demonstrado reduzir a microalbuminúria e a proteinúria, atrasando ou retardando a nefropatia diabética em pacientes diabéticos hipertensos ou normotensos, independentemente das mudanças na pressão arterial, duração do tratamento, tipo de DM ou estágio da nefropatia. A administração de medicamentos desta classe diminui a pressão capilar glomerular, resultando em redução da glomeruloesclerose, o que lhes confere o papel de nefroprotetores, já que preservam os rins dos danos hemodinamicamente mediados. Os IECA não têm efeito sobre o perfil lipídico ou no controle glicêmico, podendo, inclusive, melhorar a sensibilidade à insulina.

Um Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina provavelmente constitui o agente inicial preferencial no tratamento de pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda. Os pacientes hi-

pertensos e ao mesmo tempo portadores de cardiopatia isquêmica são candidatos ao tratamento com medicamentos desta classe, incluindo o tratamento no período pós-infarto do miocárdio imediato, resultando em melhoria da função ventricular e redução da morbidade e mortalidade.

As consequências endócrinas da inibição da biossíntese de angiotensina II são importantes em vários aspectos do tratamento da HAS. Como os inibidores da ECA atenuam a resposta normal da aldosterona para perda de sódio e água, o papel normal da aldosterona para opor-se a natriurese induzida por diuréticos encontra-se reduzido. Por conseguinte, os IECA aumentam a eficácia dos diuréticos. Isso significa que até mesmo doses muito pequenas de diuréticos podem melhorar significativamente a eficácia anti-hipertensiva dos IECA. Por outro lado, o uso de altas doses de diuréticos juntamente com os IECA pode levar a uma redução excessiva da pressão arterial e de sódio em alguns pacientes.

Os principais mecanismos da hipertensão arterial na insuficiência renal crônica são sobrecarga salina e de volume, além do aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e disfunção endotelial.

A atenuação da produção de aldosterona pelos inibidores da ECA também influencia a homeostasia de potássio. Observa-se apenas uma elevação muito pequena e clinicamente insignificante no nível sérico de potássio quando da utilização isolada de IECA em pacientes com função renal normal. Entretanto, pode ocorrer retenção significativa de potássio em alguns pacientes portadores de insuficiência renal. Deve-se também considerar o potencial de desenvolvimento de hiperpotassemia quando os IECA são utilizados em associação com outros agentes capazes de provocar retenção de potássio. Tais agentes incluem diuréticos poupadores de potássio, anti-inflamatórios não esteroides, suplementos de potássio e antagonistas dos receptores beta adrenérgicos.

O efeito renoprotetor dos IECA e dos BRA (Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina) pode ser devido a sua ação glomerular em causar vasodilatação da arteríola eferente, com consequente queda da

pressão intraglomerular, um dos principais determinantes da esclerose glomerular e da excreção proteica aumentada (BORTOLOTTI, 2008).

Há várias precauções que devem ser tomadas com o uso de inibidores da ECA em pacientes com hipertensão. O angioedema constitui um efeito raro, porém grave e potencialmente fatal presente em todos os inibidores da ECA. Desta forma, pacientes que estão começando o tratamento com esta classe de medicamentos devem ser explicitamente avisados quanto à necessidade de interromper o seu uso ao primeiro sinal de angioedema. Os IECA também não devem ser utilizados durante a gravidez, fato que deve ser comunicado a mulheres em idade fértil (IZZO; WEIR, 2011).

Na maioria dos pacientes, não ocorre nenhuma alteração significativa da taxa de filtração glomerular após a administração de IECA. Todavia, na hipertensão vascular renal, a taxa de filtração glomerular é mantida em consequência da resistência aumentada da arteríola pós-glomerular causada pela angiotensina II. Assim, em pacientes portadores de estenose bilateral da artéria renal ou portadores de estenose unilateral renal, a administração de IECA reduz a fração de filtração e induz uma redução significativa na taxa de filtração glomerular.

Na maioria dos pacientes portadores de HAS, os IECA reduzem até certo ponto a pressão arterial. Após a administração da dose inicial de inibidor da ECA, pode ocorrer uma queda considerável da pressão arterial em alguns pacientes, sendo que esta resposta à dose inicial é devida à atividade da renina plasmática antes do tratamento. A possibilidade de uma acentuada queda inicial da pressão arterial constitui o motivo pelo qual se inicia o tratamento com as menores doses do medicamento. Com a continuação do tratamento, observa-se habitualmente uma queda progressiva da pressão arterial que, na maioria dos pacientes, não atinge um valor máximo durante cerca de uma semana. De modo diferente, no tratamento crônico o nível da pressão arterial observado não está correlacionado com o nível de atividade da renina plasmática antes do tratamento.

Os pacientes caucasianos jovens e de meia-idade têm maior probabilidade de responder aos inibidores da ECA e os afro-americanos idosos são mais resistentes ao efeito hipotensor desses fármacos, todavia, o uso concomitante de um diurético em baixas doses supera essa relativa resistência.

Antagonistas dos receptores AT1 para angiotensina II

Os antagonistas dos receptores AT1 funcionam impedindo a ação da angiotensina II, um potente vasoconstritor, no seu receptor específico nos vasos sanguíneos. Esta nova classe de anti-hipertensivos, os bloqueadores dos receptores de angiotensina II, age bloqueando o sistema renina-angiotensina, antagonizando seletivamente os receptores de AII.

Existem dois tipos de receptores de angiotensina II: subtipo 1 (AT1) e subtipo 2 (AT2). Os receptores AT2 são expressos pós-injúria (hipertensão arterial pode promover sua expressão), promovem vasodilatação quando ativados, apresentam ação antiproliferativa e ativam outros mecanismos como o relacionado ao óxido nítrico (NO).

Estes ainda desempenham funções diferentes dos receptores AT1, os quais têm expressão permanente, ocasionam vasoconstrição e alguns efeitos tróficos na parede arterial. Os fármacos bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRAII) não atuam nos receptores subtipo AT2. Tais receptores podem não estar presentes em adultos não portadores de condições como hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e reestenose pós-angioplastia que podem ser suficientemente capazes de expressar esses receptores e torná-los clinicamente relevantes. Os BRAII podem atuar de modo duplo, ou seja, bloqueando as ações da AII pelo antagonismo dos receptores AT1 e estimulando os receptores AT2 por meio de níveis circulantes elevados de AII. Entretanto, ainda se fazem necessários estudos envolvendo antagonistas de AII subtipo 2 (AT2), uma vez que não é totalmente clara a sua fisiopatologia.

Os anti-hipertensivos da classe dos antagonistas do receptor AT₁ da AII vêm sendo largamente investigados e os vários fármacos testados têm sido efetivos e bem tolerados. São utilizados com frequência por aqueles pacientes que fazem uso de IECA que apresentam como principal efeito colateral a tosse seca persistente. São nefroprotetores em pacientes portadores de diabetes melito tipo 2 que apresentam nefropatia estabelecida e incipiente.

Análise recente aponta equivalência entre BRAII e IECA na redução de eventos coronarianos e superioridade dos BRAII na proteção cerebrovascular, contrapondo-se a análises anteriores que indicavam redução de eventos coronarianos apenas quando se fazia uso de fármacos da classe dos IECA (KOHLMANN JR. et al., 2010).

Os BRAII apresentam poucos efeitos colaterais: foi relatada tontura e, raramente, reação de hipersensibilidade cutânea (“rash”). As precauções de uso são semelhantes às descritas para os IECA.

Quando levada em conta a interação medicamentosa com outros fármacos observa-se certa discordância entre as bibliografias. Alguns apontam que o uso da combinação IECA + BRAII em pacientes hipertensos, além de não adicionar benefício cardiovascular em comparação com a utilização dos mesmos medicamentos isoladamente, aumentou o risco de eventos adversos. Em contraposição, outros pesquisadores afirmam que a combinação IECA + BRAII promove o bloqueio mais eficaz do SRAA já que durante o bloqueio da ECA há formação de angiotensina II por meio de vias de substratos peptídicos alternativos. Essas vias alternativas podem ser induzidas durante o bloqueio crônico com o IECA, explicando, assim, o fenômeno de escape. Com o BRAII, a atividade da angiotensina II estará bloqueada independentemente da via metabólica que a formou. O efeito benéfico da bradicinina após o uso do IECA será também preservado com o uso de BRAII (GONZAGA; PASSARELLI JR.; AMODEO, 2009).

Quanto à farmacocinética, os medicamentos Losartan e Candesartan formam metabólitos ativos, já Valsartan, Telmisartan e Ibessartan não

os formam. Todos apresentam a rota metabólica de eliminação basicamente hepática, apenas o Candesartan possui dupla eliminação, hepática e renal. As meia-vidas dos fármacos são diferentes umas das outras, sendo de 6 a 9 horas para o Losartan, 6 horas para o Valsartan, de 11 a 15 horas para o Irbesartan, 24 horas para o Telmisartan e 9 horas para o Candesartan. Todos os medicamentos dessa classe farmacológica possuem posologia em dose única diária e os disponíveis no Brasil mais utilizados são: Losartan, Valsartan, Irbesartan, Candesartan e Telmisartan.

Inibidores da renina - alisquireno

A mais nova classe de anti-hipertensivos é a dos inibidores da renina, sendo o alisquireno o único medicamento comercialmente disponível (aprovado pela Food and Drug Administration e pela European Medicines Agency em 2007, sendo comercializado no Brasil sob a forma de comprimidos revestidos). Trata-se de um fármaco que se liga com alta afinidade ao sítio ativo da enzima renina, promovendo inibição direta de sua ação, impedindo a conversão de angiotensinogênio em angiotensina I e reduzindo os níveis de angiotensina I e angiotensina II. Com a diminuição desta última, consequentemente há diminuição dos seus efeitos, que incluem: vasoconstrição, crescimento celular, retenção de sódio e água e ativação simpática. Há estudos que buscam comprovar a existência de outros mecanismos envolvidos que também envolvem a manutenção da pressão arterial, como redução da atividade plasmática de renina, bloqueio de um receptor celular próprio de renina/pró-renina e diminuição da síntese intracelular de angiotensina II. Assim sendo, este fármaco pode ter grande utilidade em pacientes portadores de hipertensão arterial resistente, quando houver predomínio de um aumento da atividade do sistema renina-angiotensina cujo bloqueio não tenha sido eficaz quando da utilização de outros inibidores (FISHER; MEAGHER, 2011; VOLPE; PONTREMOLI; BORGHI, 2011).

Embora alguns estudos clínicos de curta duração indiquem a existência de um efeito benéfico do alisquireno na redução de morbidade

cardiovascular e renal, hipertrofia de ventrículo esquerdo e proteinúria, a indicação de uso ainda se restringe ao tratamento de hipertensão arterial sistêmica, podendo ser comprovada sua capacidade, em monoterapia, de diminuição da pressão arterial com intensidade semelhante a dos demais anti-hipertensivos. Além disso, este fármaco deve atender também a outros critérios como: ser eficaz em combinação com outros fármacos, apresentar alta proporção de pacientes que respondam ao tratamento, controlar a PA durante 24 horas, apresentar eficácia constante no paciente, ser seguro e tolerável, ser eficaz durante o uso prolongado, apresentar baixo índice de efeitos colaterais, demonstrar mínima interação com outros fármacos e apresentar efeito protetor a órgãos alvo (VOLPE, PONTREMOLI; BORGHI, 2011).

Trata-se de um medicamento de absorção reduzida, porém sua eliminação, preferencialmente hepática, também é lenta, permitindo administração única diária. É metabolizado principalmente via hepatobiliar e, em menor parte, pelo citocromo P450, apresentando, desta forma, baixo potencial de interação com os fármacos que são metabolizados por isoenzimas deste citocromo. A maior parte da excreção é através das fezes, mas uma pequena parte é excretada pela urina (cerca de 2%) (TRIMARCHI, 2011).

A dose usual recomendada é de 150mg uma vez ao dia, variando para dose de 300mg em pacientes que não tenham sua PA controlada. Nessas doses o aparecimento de reações adversas é semelhante ao encontrado em placebos, mas acima desses valores pode haver o aparecimento de cefaleia, diarreia, tontura, cansaço, fraqueza e “rash” cutâneo (TRIMARCHI, 2011; WAL et al., 2011).

O alisquireno ainda é o mais caro entre os medicamentos da classe dos anti-hipertensivos e não é, portanto, o medicamento de primeira escolha, exceto quando outros fármacos não são bem tolerados.

Referências Bibliográficas

- ABDALLA S. et al. Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. **Nat Med.**, v. 7, n. 9, p. 1003-1009, 2001.
- BORTOLOTTO, L. A. Hipertensão arterial e insuficiência renal crônica. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 15, 3, p. 152-155, 2008.
- CAMPBELL, D. J. Critical review of prorenin and (pro)renin receptor research. **Hypertension**, v. 51, n. 5, p. 1259-1264, May 2008.
- CARVALHO, M. H. C. et al. Aspectos farmacológicos dos inibidores da ECA e dos receptores de angiotensina II. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 12, n. 2, p. 97-102, 2005.
- FISHER, N. D.; MEAGHER, E. A. Renin inhibitors. **J Clin Hypertens**. Greenwich, v. 13, n. 9, p. 662-666, Sep. 2011.
- GONZAGA, C. C.; PASSARELLI JR., O.; AMODEO, C. Interações medicamentosas: inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina II, inibidores diretos da renina. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 16, n. 4, p. 221-225, 2009.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11 ed., Rio de Janeiro: Elsevier/Medicinas Nacionais, 2006.
- IZZO, J. L., JR.; WEIR, M. R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. **J Clin Hypertens**. Greenwich, v. 13, n. 9, p. 667-675, 2011.
- KOHLMANN JR., O. et al. Tratamento medicamentoso. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 32, p. 29-43, 2010.
- LIMA, S. G. D.; HATAGIMA, A.; SILVA, N. L. C. L. D. Sistema renina-angiotensina: é possível identificar genes de suscetibilidade à hipertensão? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 89, p. 427-433, 2007.
- MOURA, M. S. F. et al. Triagem de mutações nos receptores de Angiotensina II, AGTR1 e AGTR2 e avaliação dos polimorfismos C573T e A1166C do gene AGTR1 em pacientes com adrenarca precoce idiopática. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, p. 893-900, 2006.

NGUYEN DINH CAT, A.; TOUYZ, R. M. A new look at the renin-angiotensin system--focusing on the vascular system. **Peptides**, v. 32, n. 10, p. 2141-50, 2011.

SCHWEDA, F.; KURTZ, A. Regulation of renin release by local and systemic factors. **Rev Physiol Biochem Pharmacol**, v. 161, p. 1-44, 2012.

SILVA, J. V.; REIS, F. M. **Expressão da angiotensina-(1-7), do receptor MAS e da enzima conversora de angiotensina tipo 2 no endométrio humano**. 2008. Tese (Doutorado em Medicina) - Faculdade de Medicina. Belo Horizonte, Universidade Federal de Minas Gerais.

TRIMARCHI, H. Role of aliskiren in blood pressure control and renoprotection. **Int J Nephrol Renovasc Dis**, v. 4, p. 41-48, Mar. 2011.

VOLPE, M.; PONTREMOLI, R.; BORGHI, C. Direct renin inhibition: from pharmacological innovation to novel therapeutic opportunities. **High Blood Press Cardiovasc Prev**, v. 18, n. 3, p. 93-105, Sep. 2011.

WAL, P. et al. Aliskiren: An orally active renin inhibitor. **J Pharm Bioallied Sci**, v. 3, n. 2, p. 189-193, Apr./June 2011.

Capítulo 4

FÁRMACOS SIMPATOLÍTICOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO

Ana Maria Leonarde

Diana Figueiredo de Santana Aquino

Isaura Azevedo Fasciani

Kamila Fernandes Ferreira

A hipertensão arterial (HA) é uma doença que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, sendo responsável por grande número de mortes, devidas a infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença renal crônica. No Brasil, de acordo com dados estatísticos, as doenças cardiovasculares constituem importante causa de mortalidade, sendo que a HA atinge cerca de 15% a 20% da população urbana adulta (com mais de 18 anos), chegando a 65% nos indivíduos mais idosos (IRIGOYEN et al., 2005).

A maior parte das disfunções e alterações apresentadas durante episódios de hipertensão estão relacionadas a alterações sustentadas das atividades do Sistema Nervoso Autônomo Simpático. O sistema nervoso simpático exerce um papel fundamental na homeostase do controle da pressão arterial e do metabolismo normal e participa da fisiopatologia hipertensão arterial (CONSOLIM-COLOMBO; FIORINO, 2005).

A atividade reflexa do simpático e do parassimpático determinam ajustes do débito cardíaco e da resistência vascular periférica contribuindo para a estabilização e manutenção da pressão arterial sistêmica durante diferentes situações fisiológicas. As disfunções dos barorreceptores e

quimiorreceptores arteriais e dos receptores cardiopulmonares têm sido reconhecidas como importantes fatores na patogênese da hipertensão (IRIGOYEN et al., 2005).

A grande eficiência das drogas existentes hoje para o tratamento da hipertensão nos induziria a pensar que a terapêutica dessa doença seria um problema totalmente resolvido. Tal fato não é verdadeiro devido às seguintes características da doença hipertensiva: embora sua prevalência seja muito alta (15% da população adulta), a doença é, em geral, assintomática, pelo menos no início; na maioria dos casos não há tratamento que induza a cura completa, exigindo que este se prolongue por toda a vida; as medicações utilizadas muitas vezes provocam efeitos colaterais indesejáveis, o que explica por que apenas uma minoria (+ 25%) dos hipertensos recebe tratamento adequado (RAMOS, 1998).

Em condições normais, a pressão arterial (PA) deve ser mantida em uma estreita faixa de variação, permitindo uma adequada perfusão tecidual. Este controle envolve grande número de mediadores, neurotransmissores e sistemas fisiológicos que interagem de maneira complexa para manter a PA em níveis adequados (IRIGOYEN et al., 2005).

O tratamento anti-hipertensivo visa, fundamentalmente, a normalização da pressão em longo prazo, protegendo assim os órgãos-alvo, especificamente cérebro, rim, coração e vasos. Além disso, tal tratamento também usa diminuir fatores de risco adicionais, como obesidade, diabetes, hiperlipemia e hiperuricemia (RAMOS, 1998).

Ação do sistema nervoso simpático no sistema cardiovascular

O sistema nervoso autônomo se divide em simpático e parassimpático, sendo o simpático um dos principais reguladores e controladores da circulação e do funcionamento cardíaco. O sistema nervoso simpático (SNS) age como uma grande via aferente que regula a pressão ou veloci-

dade do sangue, influenciando na regulação do débito cardíaco. Vale ressaltar que ação do simpático sobre o sistema cardiovascular sofre interferência de fatores genéticos e ambientais (IRIGOYEN et al., 2005). Os diferentes mecanismos que controlam a variação da pressão arterial variam desde a distribuição dos fluidos dentro e fora dos vasos, como também o débito cardíaco (GUYTON; HALL, 2006).

A função visceral é controlada através da estimulação simpática e parassimpática, por meio de efeitos excitatórios, inibitórios ou mesmo sem ação em alguns órgãos. Esses dois sistemas podem atuar de modo antagonístico ou recíproco dependendo o órgão. Por exemplo, na musculatura lisa que compõe a parede das vísceras ocas recebe descarga adrenérgica (ação do simpático) e também colinérgica (ação do parassimpático). Uma descarga estimula e outra inibe determinada ação no órgão (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994). A atividade adrenérgica prepara o indivíduo para uma situação de emergência (estresse), fuga ou luta. Ocorre uma ativação extra do corpo, tornando o indivíduo capaz de desempenhar atividades físicas muito mais vigorosas do que em uma situação comum (Idem).

A predominância do tônus parassimpático mantém o organismo em estado de repouso e digestão, de forma que todas as funções orgânicas se mantenham estáveis, para que as atividades fisiológicas sejam realizadas, durante o momento em que o corpo não é estimulado ou passa por um período de estresse. Dentre essas ações temos a diminuição dos batimentos cardíacos, da pressão arterial e a da concentração de açúcar no sangue. Conforme Guyton e Hall (2006), embora seja extremamente importante para muitas outras funções autonômicas do organismo, o sistema nervoso parassimpático tem papel realmente importante apenas no controle da frequência cardíaca por meio de fibras parassimpáticas levadas até o coração pelos *nervos vagos*, desde o bulbo. Os barorreceptores são terminações nervosas ramificadas situadas nas paredes de certas artérias, que são estimulados quando estirados e são essenciais na regulação da pressão arterial via sistema nervoso parassimpático. Tais recepto-

res, são mecanorreceptores constituídos por terminações nervosas livres que se situam na adventícia de grandes vasos (aorta e carótida) e que são estimulados por deformações das paredes desses vasos (IRIGOYEN et al., 2005).

As elevações da PA causam deformação da parede dos vasos sanguíneos que geram ativação dos barorreceptores, desencadeando potenciais de ação. Os sinais são conduzidos ao núcleo do trato solitário no sistema nervoso central, via nervo glossofaríngeo (fibras carotídeas) e vago (fibras aórticas). Neurônios específicos do núcleo do trato solitário excitam o bulbo ventrolateral caudal que inibe os neurônios pré-motores simpático do bulbo ventrolateral rostral, reduzindo o tônus simpático para o coração e vasos sanguíneos. Ocorre assim a redução da força de contratilidade cardíaca, bradicardia e queda da resistência vascular periférica que levam à redução da PA (IRIGOYEN et al., 2005).

O Núcleo do Trato Solitário está localizado na porção dorso-medial do tronco cerebral. Este recebe e integra as informações aferentes originadas pela ativação dos barorreceptores arteriais e por meio de conexões com outras estruturas bulbares promove o controle autônomo da circulação, modulando consequentemente a pressão arterial (ACCORSI-MENDONÇA et al., 2005). A área vasoconstritora bilateral está situada nas porções ântero-laterais do bulbo superior, onde surgem neurônios que se espalham pela medula espinhal e excitam os neurônios vasoconstritores pré-ganglionares do sistema nervoso simpático, a área vasodilatadora bilateral está situada nas porções ântero-laterais da metade inferior do bulbo, que possui neurônios que se projetam para a área vasoconstritora, inibindo sua atividade e promovendo a vasodilatação. A área sensorial bilateral localiza-se no trato solitário, que recebe sinais nervosos sensoriais do sistema circulatório e seus sinais ajudam a controlar as atividades das áreas vasodilatadoras e vasoconstritoras do centro vasomotor (GUYTON; HALL, 2006).

Uma característica importante dos mecanorreceptores (barorreceptores) em particular é a chamada adaptação. Por esse processo, alterações para mais ou para menos, desde que sustentadas, deslocam a faixa de funcionamento dos pressorreceptores para o novo nível de PA (hipertensão ou hipotensão), que passa a ser conhecido como normal, não privando os indivíduos hipertensos desse importante mecanismo de controle das variações momento a momento da PA, ao mesmo tempo em que colabora para manter o nível anormal da PA (GUYTON; HALL, 2006).

A atenuação do barorreflexo é um fator de risco independente para a morte súbita após infarto do miocárdio, isso se deve ao fato da atenuação não permitir que o processo de mecanorreflexo funcione adequadamente para dessa forma regular os níveis pressóricos sanguíneos. Sabe-se que em decorrência da adaptação dos barorreceptores com a hipertensão se acompanha uma diminuição da sensibilidade dos mesmos determinando que para igual variação de PA, hipertensos dispõem de menor quantidade de informações sob o quadro pressórico e em consequência apresentem uma deficiência na regulação reflexa da PA (IRIGOYEN et al., 2005).

A partir de vários estudos envolvendo os receptores simpáticos definiu-se que estes estão divididos em receptores adrenérgicos α e β , baseando-se nas diferenças dos potenciais agonistas adrenalina e noradrenalina (NETO, RASCADO; BENDHACK, 2006).

O simpático atua em receptores β_1 e β_2 aumentando a contratilidade no músculo cardíaco, no nodo sinoatrial aumentando a frequência cardíaca e no átrio-ventricular e sistema His-Purkinje elevando automatismo e velocidade de condução átrio-ventricular e sistema His-Purkinje. Nas arteríolas coronárias α_1 causa constrição e β_2 dilatação, na pele e mucosas promove a contração dos vasos; no músculo esquelético α_1 promove constrição e β_2 dilatação; no tecido cerebral, pulmonar e víceras α_1 produz constrição e β_2 dilatação; nas arteríolas renais em α_1 e α_2 causam constrição e β_1 e β_2 dilatação (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994).

Receptores

Tanto os receptores α -adrenérgicos quanto os β -adrenérgicos são estimulados pela adrenalina e pela noradrenalina, e estão acoplados à proteína G (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994).

Existe a subdivisão em receptores α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3 . Os receptores α_1 têm localização pós-sináptica e os receptores α_2 podem ser pré-sinápticos (autorreceptores, acoplados à proteína G que inibem a liberação do neurotransmissor) ou pós-sinápticos. Os efeitos de receptores α_1 são mediados pela enzima fosfolipase C, com ativação do sistema de segundo mensageiro inositol-1,4,5- trifosfato (IP3)/diacilglicerol (DAG); enquanto os receptores α_2 diminuem a síntese de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), por inibir a enzima intracelular de adenil ciclase.

Os receptores β_1 , β_2 e β_3 são compostos por proteínas com sete regiões, que atravessam a membrana para apresentar domínios intracelulares e extracelulares. Uma vez ativados, os receptores β ativam uma proteína G que estimula a adenil ciclase, aumentando a concentração intracelular de cAMP (Idem).

Ações desempenhadas pela ativação de receptores α e β :

α_1 : Vasoconstrição (aumento da resistência periférica; aumento da pressão arterial; midríase; estímulo da contração do esfíncter superior da bexiga; secreção salivar (sendo que a diferença da salivação induzida pelo sistema nervoso parassimpático é a viscosidade da secreção induzida); glicogenólise hepática; relaxamento do músculo liso gastrointestinal) (IRIGOYEN et al., 2005).

α_2 : Inibição da liberação de neurotransmissores, incluindo a noradrenalina (inibição da liberação da insulina; agregação plaquetária; contração do músculo liso vascular) (IRIGOYEN et al., 2005).

β_1 : Aumento da frequência cardíaca (taquicardia); aumento da força cardíaca (da contratilidade do miocárdio); aumento da lipólise (IRIGOYEN et al., 2005).

β_2 : Broncodilatação; vasodilatação; pequena diminuição da resistência periférica; aumento da glicogenólise muscular e hepática; aumento da liberação de glucagon; relaxamento da musculatura lisa uterina; tremor muscular (IRIGOYEN et al., 2005).

β_3 - Termogênese e lipólise (IRIGOYEN et al., 2005).

Efeitos da ativação dos diferentes receptores adrenérgicos na insuficiência cardíaca

Receptores β_1 : efeitos mediados pelo AMP cíclico, aumento da excitabilidade e contratilidade – taquicardia, indução de taquiarritmias, hipertrofia miocárdica e remodelamento, morte celular acelerada e estimulação da liberação de renina (BATLOUNI; ALBUQUERQUE, 2000).

Receptores β_2 : efeitos mediados pelo AMP cíclico (menos intensos), indução de taquiarritmias e estimulação da liberação de noradrenalina pré-sináptica (Idem).

Receptores α_1 : vasoconstrição (sistêmica, coronária e renal), indução de taquiarritmias, hipertrofia miocárdica e remodelamento e retenção de sódio e água (Idem).

Agentes de ação central

Fazem parte deste grupo medicamentos como metildopa, clonidina, guanabenz e guanfacina, que são potentes anti-hipertensivos que agem no Sistema Nervoso Central, reduzindo a pressão arterial pela diminuição do débito cardíaco e da resistência vascular periférica (BRUNTON et al., 2007).

Apesar de ainda existirem controvérsias a respeito do mecanismo exato de ação dos anti-hipertensivos de atuação central, não há dúvida de que o efeito hipotensor deva-se em grande parte à ação de tais drogas em receptores localizados na região rostroventrolateral do bulbo (RVLM). Essas evidências indicam portanto, a região RVLM como uma importante candidata geradora do aumento do tônus vasomotor simpático

que acompanha vários estados de hipertensão arterial, tanto em modelos experimentais como em humanos (CAMPOS JR. et al., 2001) .

Tanto a metildopa quanto a clonidina apresentam poucas contraindicações ao uso em pacientes hipertensos. Mesmo assim, como são drogas de ação pouco específica determinam frequentemente efeitos colaterais intoleráveis e que devem ser relevantes na determinação do tratamento, de forma a garantir o objetivo terapêutico e aderência ao mesmo. Como exemplos podem acontecer eventos como secura na boca, sonolência, hipotensão e diminuição na libido (OIGMAN, 1996).

Ainda conforme a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2010), são eficazes como monoterapia apresentando uma tolerância precoce necessitando da associação de outra droga, em geral um diurético, para manutenção do seu efeito hipotensor. A metildopa apresenta um efeito expressivo na reversão da hipertrofia ventricular esquerda e não deteriora a função renal. Por outro lado, a clonidina tem a grande vantagem pelo seu baixo custo, porem, sua grande desvantagem esta na crise hipertensiva rebote que pode ocorrer imediatamente após a suspensão.

A metildopa é um pró-fármaco, sendo necessário a metabolização hepática para obtenção do metabólito ativo e sua excreção pode ser através da forma original ou conjugada. Pode apresentar alguns efeitos adversos como sedação transitória, salivação, secura na boca, redução da libido, sinais parquinsonianos, hiperprolactinemia, ginecomastia, galactorreia, além de hepatotoxicidade e/ou anemia hemolítica (BRUNTON et al., 2007).

Já a clonidina, o guanabenz e a guanfacina são fármacos que estimulam os receptores α -adrenérgicos no tronco encefálico, resultando na diminuição do efluxo simpático do SNC. Seu efeito anti-hipertensivo ocorre através da ação sobre o débito cardíaco e a resistência periférica, principalmente com a redução da frequência cardíaca e do volume sistólico.

Dentre os efeitos colaterais podem ocorrer sedação, xerostomia, ressecamento da boca, distúrbios do sono, hipotensão, ou hipertensão rebote. Sua excreção é renal, e requer atenção quanto à pacientes com insuficiência renal, devido à necessidade de reajuste da dose (BRUNTON et al., 2007).

Antagonistas β -adrenérgicos (β -bloqueadores)

O sistema nervoso simpático é o principal alvo de ação dos fármacos β -bloqueadores, visto que estes fármacos bloqueiam os receptores β apresentando ação anti-hipertensiva, reduzindo a frequência cardíaca e o débito cardíaco. São responsáveis também por inibirem a liberação de renina pelas células justaglomerulares e a atividade do sistema nervoso simpático, reduzem o retorno venoso e o volume plasmático, e no caso do Nebivolol agem como vasodilatadores induzindo produção de óxido nítrico. Contribuem também com a redução do tônus vasomotor e vascular, melhorando a complacência vascular, readaptando os barorreceptores e atenuando a resposta pressórica às catecolaminas (KOHLMANN JR. et al., 1999; BORTOLOTTI; CONSOLIM-COLOMBO, 2009).

Os β -bloqueadores são a primeira opção terapêutica para hipertensão arterial, arritmias cardíacas e enxaqueca, sendo sua principal indicação em pacientes hipertensos com cardiopatias associadas — como doença coronariana ou arritmias cardíacas (Idem) — uma vez que reduzem a frequência cardíaca, a pressão arterial e o ionotropismo, contribuem também para o melhoramento da perfusão miocárdica, auxiliando, dessa forma, na limitação do tamanho da gravidade infarto (SBC/SBH/SBN, 2010). No entanto, segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia não é recomendado seu uso em idosos e diabéticos, visto que alguns estudos demonstram que outros anti-hipertensivos apresentam a mesma eficácia sendo que evidências indicam que a utilização de β -bloqueadores por idosos aumentam o risco de acidentes vasculares e complicações em idosos diabéticos (WANNMACHER, 2007; BORTOLOTTI; CONSOLIM-COLOMBO, 2009).

No sistema cardiovascular, os β -bloqueadores inibem as respostas cronotrópicas, ionotrópicas e vasoconstritoras à ação das catecolaminas, como epinefrina e norepinefrina, nos receptores β -adrenérgicos. Os receptores β podem ser de três tipos β_1 , β_2 e β_3 , estando os mesmos ligados às proteínas Gs, que por sua vez quando ativada estimula a adenilato ciclase, resultando na produção de monofostato de adenosina cíclico (AMPc). O neurotransmissor ao entrar em contato com o receptor faz com que o monofostato de adenosina cíclico (AMPc) tenha sua concentração aumentada. Assim, a proteína quinase dependente de AMPc realiza suas funções intracelulares. O efeito do receptor ativado dependerá da sua localização no órgão-alvo (NETO; RASCADO; BENDHACK, 2006; BORTOLOTTTO; CONSOLIM-COLOMBO, 2009).

Segundo Bortolotto e Consolim-Colombo (2009), o sistema nervoso simpático desempenha papel fundamental no controle da hipertensão e para entendermos a ação dos β -bloqueadores, que são fármacos anti-hipertensivos, deve-se ficar claro a função específica de cada receptor β . Com isso, entende-se que catecolaminas como adrenalina e noradrenalina regulam os processos fisiológicos pela ativação de receptores adrenérgicos específicos.

Dessa forma os receptores β_1 , predominantemente presentes no miocárdio, aumentam o débito cardíaco, por aumento da frequência cardíaca e do volume ejetado de sangue em cada batimento, além de liberarem renina nas células justaglomerulares, e promoverem lipólise do tecido adiposo (GUYTON; HALL, 2006).

Já os β_2 são receptores adrenérgicos polimórficos predominantemente presente nos músculos lisos e esqueléticos quando ativada, promove relaxamento visceral e da musculatura lisalipólise do tecido adiposo, relaxamento gastrointestinal, do esfíncter urinário, da parede da bexiga e do útero gravídico, dilatação das artérias do músculo esquelético, glicogenólise, gliconeogênese, aumento da secreção das glândulas salivares, inibição da liberação de histamina pelos mastócitos e aumento da secreção de renina pelos rins. Já os receptores β_3 , predominante em tecidos

como o adiposo, gastrointestinal, musculatura lisa brônquica e coração humano, são receptores adrenérgicos que causam efeitos predominantemente metabólicos, sua ação inclui a estimulação da lipólise do tecido adiposo (NETO; RASCADO; BENDHACK, 2006; BORTOLOTTTO; CONSOLIM-COLOMBO, 2009).

Os principais β -bloqueadores disponíveis para uso clínico são o Atenolol, Bisoprolol, Carvedilol, Labetalol, Metoprolol, Nadolol, Nebivolol, Pindolol e Propranolol (BORTOLOTTTO; CONSOLIM-COLOMBO, 2009). Estes podem ser não seletivos, cardiosseletivos e de ação vasodilatadora. Os não seletivos bloqueiam receptores adrenérgicos β_1 encontrados no miocárdio e os β_2 , encontrados no músculo liso, nos pulmões, nos vasos sanguíneos e em outros órgãos, assim apresentam efeitos periféricos como o aumento da resistência arterial periférica. Os exemplos mais utilizados desta categoria são propranolol, nadolol e timolol. O pindolol, um β -bloqueador não seletivo, por apresentar atividade simpatomimética intrínseca, age como agonista adrenérgico parcial e, portanto, apresenta menos bradicardia e broncoconstrição que os demais fármacos desta categoria. Os cardiosseletivos bloqueiam apenas os receptores β_1 adrenérgicos, presentes em maior parte no coração, no sistema nervoso e nos rins. No entanto, em doses muito altas podem também ter ação nos receptores β_2 (Idem).

A solubilidade dos β -bloqueadores é outro fator relevante uma vez que a solubilidade em lipídios e água de cada β -bloqueador determina sua biodisponibilidade e o perfil de efeitos colaterais. Dessa forma, a solubilidade em lipídios determina o quanto o fármaco penetrará na barreira hematoencefálica, gerando tanto efeitos farmacológicos desejados quanto efeitos colaterais sobre o sistema nervoso central (SNC).

O propranolol é muito lipossolúvel, enquanto o metoprolol tem lipossolubilidade apenas moderada. Os hidrossolúveis, como o atenolol, têm menor penetração na barreira hematoencefálica, possuem meia-vida mais longa e causam menos efeitos colaterais no SNC (BORTOLOTTTO; CONSOLIM-COLOMBO, 2009).

Vale ressaltar que devido a eliminação dos β -bloqueadores ocorrem em grande parte pela via renal, requerem um ajuste da dose quando administrado no tratamento de pacientes com insuficiência renal, principalmente com atenolol. No entanto, o propranolol, metoprolol, labetalol, carvedilol e nebivolol são excretados primariamente por metabolismo hepático, o que não descarta atenção quando se tratar de pacientes com disfunção ou insuficiência hepática (Idem).

Enfim, independente da solubilidade e seletividade todos os antagonistas de receptores β -bloqueadores são igualmente eficazes como agentes anti-hipertensivos, produzindo uma inicial redução no débito cardíaco (BRUNTON et al., 2007).

Reações adversas são observadas entre os β -bloqueadores e estas dependem da especificidade do receptor, de sua distribuição e do grau de solubilidade do fármaco. Entre as reações indesejáveis dos β -bloqueadores destacam-se broncoespasmo, bradicardia excessiva (inferior a 50 bat/min), distúrbios da condução atrioventricular, depressão miocárdica, vasoconstrição periférica, insônia, pesadelos, depressão psíquica, astenia e disfunção sexual. Já do ponto de vista metabólico, podem acarretar intolerância à glicose, hipertrigliceridemia e redução do HDL-colesterol. A suspensão brusca desses bloqueadores pode provocar hiperatividade simpática, com hipertensão rebote e/ou manifestações de isquemia miocárdica. Os β -bloqueadores são formalmente contraindicados em pacientes com asma, doença pulmonar obstrutiva crônica e bloqueio atrioventricular de 2º e 3º graus. Devem ser utilizados com cautela em pacientes com doença arterial obstrutiva periférica (SBC/SBH/SBN, 2010).

Agonistas adrenérgicos mistos

Fazem parte deste grupo medicamentos que agem utilizando as duas formas de ação ou sobre os receptores β ou α -adrenérgicos. Dentre eles podemos citar o carvedilol, o labetalol e o nebivolol.

O carvedilol é um β -bloqueador de terceira geração, não seletivo, sem atividade simpatomimética intrínseca, com efeitos vasodilatadores devido a capacidade de bloquear concomitantemente os receptores periféricos α_1 -adrenérgicos. Estudos experimentais sugeriram que este fármaco pode bloquear os receptores α_1 , β_1 , e β_2 sem exibir altos níveis de atividade agonista inversa. Essa atividade reduz os efeitos colaterais e torna o fármaco mais tolerado que os β -bloqueadores mais antigos.

Este medicamento é rapidamente absorvido depois de uma dose oral, atingindo a concentração plasmática máxima em 1 ou 2 horas, apresenta meia-vida que varia de 7 a 10 horas, e deve ser administrado duas vezes ao dia. Parece ser efetivo na redução da pressão arterial, diminuindo a resistência vascular periférica, sem afetar o débito cardíaco (BORTOLOTTO; CONSOLIM-COLOMBO, 2009).

Já o nebivolol é um β -bloqueador altamente seletivo para o receptor β_1 com uma ação adicional de vasodilatação mediada pela liberação de óxido nítrico. A combinação de ações apresentada pelo fármaco potencializa a redução da pressão e melhora o perfil hemodinâmico. Entre os β -bloqueadores em uso é o que apresenta maior afinidade pelo receptor β_1 adrenérgico e possui o melhor perfil metabólico (Idem).

O labetalol é um medicamento formado por 4 estereoisômeros sendo um antagonista α_1 -adrenérgico, um agonista parcial e outros dois isômeros inativos. Este medicamento promove efeito anti-hipertensivo por reduzir a resistência vascular periférica, em consequência do bloqueio dos receptores α_1 -adrenérgico e estimulação dos β_2 -adrenérgicos. Pelo seu efeito anti-hipertensivo, é um medicamento muito utilizado em emergências hipertensivas, mas quando se trata de administração em longo prazo, possui desvantagens com relação a produtos de combinação em dose fixa (BRUNTON et al., 2007).

Em geral, são fármacos que promovem ação anti-hipertensiva através de uma ação vasodilatadora, acometida por antagonismo ao receptor α_1 periférico, ou no caso do nebivolol, produção de óxido nítrico (BORTOLOTTO; CONSOLIM-COLOMBO, 2009).

Antagonistas de receptores α_1

Os antagonistas adrenérgicos também são denominados de antiadrenérgicos ou bloqueadores adrenérgicos, uma vez que se ligam aos receptores adrenérgicos impedindo que os agonistas naturais exerçam suas atividades. Dessa forma, são os antagonistas competitivos que inibem seletivamente algumas respostas da atividade nervosa adrenérgica, da adrenalina, noradrenalina e outras aminas simpaticomiméticas.

Seus efeitos mais significativos ocorrem no sistema cardiovascular, sendo que o bloqueio dos receptores α_1 -adrenérgico inibe a vasoconstrição, induzida pelas catecolaminas, promovendo vasodilatação arteriolar e venosa com consequente queda da pressão arterial devido a diminuição da resistência periférica. Assim, pelo fato desses fármacos reduzirem a pré e pós-carga, são utilizados no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. No entanto, podem desenvolver tolerância muito rápida, o que leva à necessidade de se aumentar a dose do medicamento para se atingir o mesmo efeito hipotensor e com isso determina aumento nos efeitos colaterais e no custo do tratamento (OIGMAN, 1996).

Os antagonistas seletivos α_1 conhecidos são doxazosina, fenoxibenzamina, fentolamina, prazosina, terazosina, soxasozina, alfuzosina, urapidil. Apresentam ações benéficas na disfunção erétil, na disfunção vesical da hiperplasia benigna de próstata, na hipertensão arterial sistêmica e na bexiga neurogênica além de não induzir alterações metabólicas, podendo até reduzir discretamente os níveis séricos de colesterol. Pode apresentar risco como na síndrome de Raynaud e na insuficiência cardíaca (OIGMAN, 1996).

Na hipertensão arterial sistêmica a prazosina é considerada como substitutivo de β -bloqueadores adrenérgicos em pacientes que apresentem contraindicação a esses fármacos. Promovem hipotensão postural, sempre na primeira dose ou quando se eleva a mesma. Sua vantagem está no tratamento da insuficiência cardíaca com redução da pós-carga e dos níveis plasmáticos de colesterol e triglicérides, além do aumento do

HDL-colesterol e ação neutra sobre o metabolismo glicídico (SBC/SBH/SBN, 2010).

Segundo Brunton et al. (2007), a hipotensão postural é revertida em casos de tratamento contínuo, visto que nestes casos ocorre a retenção de água e sal em muitos pacientes atenuando os sintomas. Contudo, é o efeito que torna mais difícil a aceitação desta opção de tratamento, denominado fenômeno da primeira dose.

Apesar de seu efetivo efeito hipotensor, não pode ser usado como monoterapia, por aumentar os riscos de insuficiência cardíaca. Em geral é utilizado com algum tipo de diurético, para reduzir o desenvolvimento da tolerância pelo paciente e atenuar a resposta hipotensiva (BRUNTON et al., 2007).

Agentes bloqueadores dos neurônios adrenérgicos

O guanadrel é outro medicamento anti-hipertensivo, que tem sua ação através do bloqueio dos neurônios adrenérgicos do sistema nervoso autônomo. Durante esse bloqueio, as células efetoras ficam hipersensíveis à noradrenalina, produzindo uma desnervação simpática. Seu efeito hipotensor se dá através da redução da resistência vascular periférica, resultante da inibição da vasoconstrição simpaticamente mediada.

Este fármaco é rapidamente absorvido e transportado até os neurônios adrenérgicos, onde se acumulam e promovem seu efeito sobre a pressão arterial.

A droga produz um bloqueio pós-ganglionar na porção simpática periférica, interferindo na liberação neuronal de norepinefrina a partir do deslocamento das vesículas de armazenamento (PALMER e NUGENT, 1983).

Segundo Fendler e Piepho (1991), o granadrel é eliminado por forma renal e não renal. Pode manifestar alguns efeitos adversos como fraqueza, cansaço, hipotensão postural, insuficiência cardíaca congestiva, disfunção sexual e diarreia.

Já a reserpina, outro medicamento desta classe, promove seu efeito anti-hipertensivo através da diminuição dos estoques de catecolaminas e serotonina em diversos órgãos, inclusive cérebro e suprarrenal. Esta diminuição da função das fibrassimpáticos promove a diminuição da frequência cardíaca e a da pressão arterial. As ações no cérebro explicam os efeitos sedativos e tranquilizantes, que muitas vezes são considerados eventos adversos, quando não é o objetivo terapêutico.

Sua absorção ocorre via gastrointestinal, imediatamente após a administração. A metabolização é hepática e a eliminação através de fezes e urina.

Referências Bibliográficas

ACCORSI-MENDONÇA, D. et al. Controle neural da circulação e hipertensão arterial. **Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão**, v. 12, n. 4, p. 235-241, 2005.

BATLOUNI, M.; ALBUQUERQUE, D. C. Bloqueadores beta adrenérgicos na insuficiência cardíaca. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 75, n. 4, p. 339-349, jun. 2000.

BORTOLOTTTO, L. A.; CONSOLIM-COLOMBO, F. M. Betabloqueadores adrenérgicos. **Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão**, v. 16, n. 4, p. 215-220, set. 2009.

BRUNTON, L. L. et al. **Goodman and Gilman's manual of pharmacology and therapeutics**. New York: The McGraw-Hill Professional, 2007.

CAMPOS JR., R. et al. Hipertensão arterial: o que tem a dizer o sistema nervoso. **Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão**, v. 8, n. 1, p. 41-54, jan./mar. 2001.

CONSOLIM-COLOMBO, F. M.; FIORINO, P. Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial sistêmica-aspectos clínicos. **Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão**, v. 12, n. 4, p. 251-255, out. 2005.

FENDLER, K.; J.; PIEPHO, R. W. Antihypertensive therapy in the aged patient. Clinical pharmacokinetic considerations. **Drugs Aging**; v. 1, n. 3, p. 194-211, May. 1991.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11 ed., Rio de Janeiro: Elsevier/Medicinas Nacionais, 2006.

IRIGOYEN, M. C. et al. Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial: reflexos cardiocirculatórios. **Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão**, v. 12, n. 4, p. 229-233, out./dez. 2005.

KOHLMANN JR., O. et al. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 43, n. 4, p. 257-286, ago. 1999.

NETO, M. A.; RASCADO, R. R.; BENDHACK, L. Receptores beta-adrenérgicos no sistema cardiovascular. **Medicina**. Ribeirão Preto, v. 39, n. 1, p. 3-12, jan./mar. 2006.

OIGMAN, W. Tratamento farmacológico da hipertensão arterial essencial. **Medicina**. Ribeirão Preto, v. 29, n. 2-3, p. 244-249, abr./set. 1996.

PALMER, J. D.; NUGENT, C. A. Guanadrel sulfate: a postganglionic sympathetic inhibitor for the treatment of mild to moderate hypertension. **Pharmacotherapy**, v. 3, n. 4, p. 220-229, Jul./Aug. 1983.

RAMOS, O. Histórico do tratamento da hipertensão arterial. **HiperAtivo**, v. 5, n. 4, p. 230-232, out./dez. 1998.

SBC/SBH/SBN. **VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial**. Ano 13, v. 13. n. 1, jan./mar. 2010. Disponível em: <http://www.sbh.org.br/pdf/diretrizes_final.pdf>. Acesso em: 18 ago. 2011.

SIQUEIRA-BATISTA, R.; QUINTAS, L. Sistema nervoso autônomo. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 51, n. 8, p. 1358-1360, 1994.

WANNMACHER, L. Rediscutindo o uso de betabloqueadores na hipertensão. **Uso Racional de Medicamentos**, Brasília, v. 4, n. 6, p. 1-6, maio 2007.

Capítulo 5

DIURÉTICOS UTILIZADOS NO CONTROLE DA HIPERTENSÃO

Antônio Novaes

Arquimedes Gasparotto Júnior

Cândida Aparecida Leite Kassuya

Frederico Somaio Neto

Isabella Cristina Dias

Márcio Eduardo Barros

Os rins são fundamentais no equilíbrio do volume, da composição e da homeostase dos fluidos corpóreos (THOMSON; BLANTZ, 2008). Portanto, drogas que atuam nestes mecanismos de controle são de fundamental importância no tratamento das moléstias cardiovasculares (CARTER, 2012).

Os diuréticos são classes de fármacos importantes para tratamento de várias doenças, como hipertensão, glaucoma e estados edematosos (SALVETTI; GHIADONI, 2006). Para o tratamento da hipertensão, os diuréticos têm sido utilizados há mais de 30 anos e alguns foram desenvolvidos a partir da observação empírica de que a dieta pobre em sódio melhoraria os estados hipertensivos, outros pela descoberta ao acaso de que as sulfas induzirem aumento da excreção urinária (CERVONI; CHAN, 2000). Antes de ressaltar aspectos farmacológicos importantes dos diuréticos torna-se imprescindível a abordagem de aspectos fisiológicos do sistema renal para a melhor compreensão.

Breve descrição da anatomia e fisiologia renal

O sistema renal tem funções como a excreção de metabólitos e agentes tóxicos, manutenção do equilíbrio ácido-básico, manutenção do volume de líquidos no organismo (THOMSON; BLANTZ, 2008). Este sistema é composto por dois rins, ureteres, bexiga na espécie humana, sendo que cada rim está dividido em córtex e medula. Na região do hilo renal encontram-se artérias, veias e inervação (BERMAN, 1969).

Os néfrons são a unidade formadora dos rins, responsáveis pela formação da urina. Podem ser de dois tipos: os néfrons corticais (presentes no córtex) e néfrons justamedulares localizados próximos à medula renal (Idem). Eles são responsáveis de receber o sangue para ser filtrado a partir das arteríolas aferentes que formam um plexo capilar glomerular e devolvem o sangue para a circulação pela arteríola eferente (Idem).

Apesar de existir uma nova subdivisão anatômica do néfron, a maioria dos livros e artigos ainda divide o néfron em: 1) Glomérulo: região com função predominante de filtração, formada por células endoteliais, células epiteliais que constituem a membrana que reveste a cápsula de Bowman; 2) Lâmina basal: camada entre as células endoteliais e as epiteliais; 3) Túbulo contornado proximal: região após o glomérulo que recebe o filtrado; 4) Alça de Henle é dividida em: ramo descendente delgado, ramo ascendente delgado, ramo ascendente espesso; 5) Túbulo distal; 6) Túbulo coletor; e finalmente 7) Aparelho justaglomerular: conexão entre as arteríolas eferentes e aferentes com a alça de henle (ramo ascendente espesso da alça de Henle) (CASSOLA, 2000).

CIRCULAÇÃO RENAL: A circulação renal tem início na aorta abdominal, segmentando para a artéria renal, segue com o nome de artérias interlobares – artéria arqueada – artéria interlobulares – forma as arteríolas aferentes (que difere de outros capilares por serem arteríolas e não vênulas) que penetram pelos plexos glomerulares – sai pela arteríola eferente, segue para os vasos retos e depois para as veias interlobulares – veias arqueadas – veias interlobulares e depois circulação geral (KENTARO; SADAYOSHI, 2000).

FUNÇÃO DO APARELHO JUSTAGLOMERULAR: Tem importante papel na regulação da liberação de renina e controle da concentração osmótica dos líquidos intravasculares. O aparelho justaglomerular apresenta células capazes de liberar a renina em situações como a redução da pressão arterial. Com efeito, a renina liberada converte o angiotensinogênio em angiotensina I, a angiotensina I sofre ação da enzima conversora de angiotensina (ECA) formando angiotensina II. Esta tem a capacidade de elevar a pressão arterial por causar vasoconstrição. Além disso, a angiotensina II pode estimular a liberação de aldosterona que age nas bombas de Na^+ , K^+ , ATPase presentes no tubo ou ducto coletor. A ativação desta bomba aumenta a reabsorção de sódio e elimina (excreta) potássio, o que contribui para a retenção osmótica de água e para o aumento da pressão arterial (KURTZ, 2012; PERLEWITZ; PERSSON; PATZAK, 2012).

Além deste papel, o aparelho justaglomerular apresenta células que formam a mácula densa. A região de mácula densa tem sensores que detectam alteração dos solutos que passam no ramo ascendente espesso da alça de Henle e túbulo distal. A presença da concentração aumentada de solutos, principalmente o sódio, levam à estimulação da produção da adenosina ou liberação da adenosina e aumento do AMPc que relaxam a arteríola aferente. A vasodilatação da arteríola aferente causa uma diminuição do fluxo urinário e retenção de líquidos (HARTNER et al., 2003). Este mecanismo fisiológico protege contra perdas de solutos para o meio externo sendo denominado de **retroalimentação tubuloglomerular**.

FORMAÇÃO DA URINA: a formação da urina e a seleção dos solutos e fármacos excretados são realizadas por três processos: 1) a filtração realizada no glomérulo por um processo fundamentalmente físico dependente da pressão hidrostática; 2) a reabsorção que pode ser realizada ao longo dos túbulos renais do néfron por processo ativo de eletrólitos e outros solutos; e 3) a secreção que é um processo realizado por transportadores que secretam substâncias dos capilares retos (ou peritubulares)

diretamente para a luz tubular renal (SAWYER e BEYENBACH, 1985; WANG et al., 1998; BEYENBACH, 2004).

FILTRAÇÃO RENAL: a filtração é um processo não seletivo que é mediado pela diferença da pressão hidrostática da cápsula de Bowman (que tende a impedir a passagem de líquido) (-18 mmHg) e da pressão coloidosmótica glomerular (a pressão osmótica criada pelas proteínas que existem no plasma sanguíneo) (-32 mmHg) pela pressão hidrostática glomerular (cerca de 60 mmHg). A pressão final é de $+10$ mmHg, ou seja, o sangue que chega pela arteríola aferente e chega no glomérulo é filtrado. Isso é verdadeiro tendo em vista que, dos 1.200 mL/min. de sangue que chegam ao glomérulo, 650 mL/min. de sangue são filtrados. Com efeito, substâncias de peso molecular baixo como: água, glicose, aminoácidos e solutos como bicarbonato, sódio, potássio, cloro passam através do filtro do glomérulo (que são células endoteliais, lâmina basal, células epiteliais da cápsula de Bowman “os podócitos”). Entretanto, substâncias como hemácias, proteínas, fármacos de alto peso molecular não são filtradas, sobretudo em casos de doenças que levam à alteração glomerular (como a glomerulonefrite) há a passagem de substâncias de peso molecular elevado como as proteínas (DEEN; SATVAT, 1981; WANG et al., 1995; BEYENBACH, 2004; RODRIGUES et al., 2007).

REABSORÇÃO RENAL: O processo de reabsorção pode ocorrer ao longo de todo o néfron. Para melhor caracterização, o processo de reabsorção será dividido seguindo a subdivisão do néfron.

REABSORÇÃO NO TÚBULO PROXIMAL: O túbulo proximal recebe o ultrafiltrado advindo do glomérulo que contém, além das substâncias que devem ser eliminadas pelo organismo, elementos essenciais para a composição do fluido extracelular como a água, eletrólitos e alguns nutrientes que serão reabsorvidos ao longo do néfron (WEINSTEIN; KLOSE, 1984). As células epiteliais do túbulo proximal têm características que aumentam o poder absorutivo. Na figura 1 podemos observar do lado luminal (luz) tubular a presença de bordas em escova e na membrana basolateral a presença de bombas $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$. A mem-

brana basolateral está em contato com o interstício próximo aos capilares peritubulares (vasos retos) (TUCKER; BLANTZ, 1978; SAWYER; BEYENBACH, 1985; KASKEL et al., 1987; ZATZ, 2011).

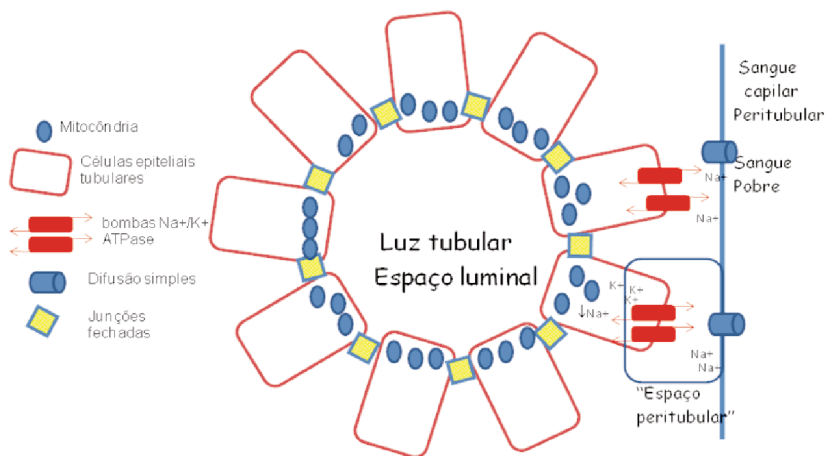


Figura 1: Figura esquemática da reabsorção tubular proximal.

A bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ é uma bomba que transporta Na^+ para fora da célula e o K^+ para dentro da célula. Assim a célula epitelial do túbulo proximal fica com déficit de Na^+ , o que propicia a necessidade de captar Na^+ presente na luz tubular. Este tipo de célula é impermeável ao sódio e todo esse soluto captado deve ser absorvido por transportadores (Figura 1) (KATZ, 1982; BERTORELLO; KATZ, 1993).

REABSORÇÃO DE Na^+ E GLICOSE A PARTIR DO ULTRAFILTRADO (Luz Tubular): existem também na parte da célula epitelial em borda de escova transportadores ativos secundários que co-transportam para o interior da célula epitelial Na^+ e glicose após o acionamento da bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ (figura 2). Assim, ocorre transporte de Na^+ e de glicose e a reabsorção de ambos (ARONSON; HAYSLETT; KASHGARIAN, 1979; RECTOR, 1983; NAGAMI; LEE, 1989; DOMINGUEZ et al., 1992).

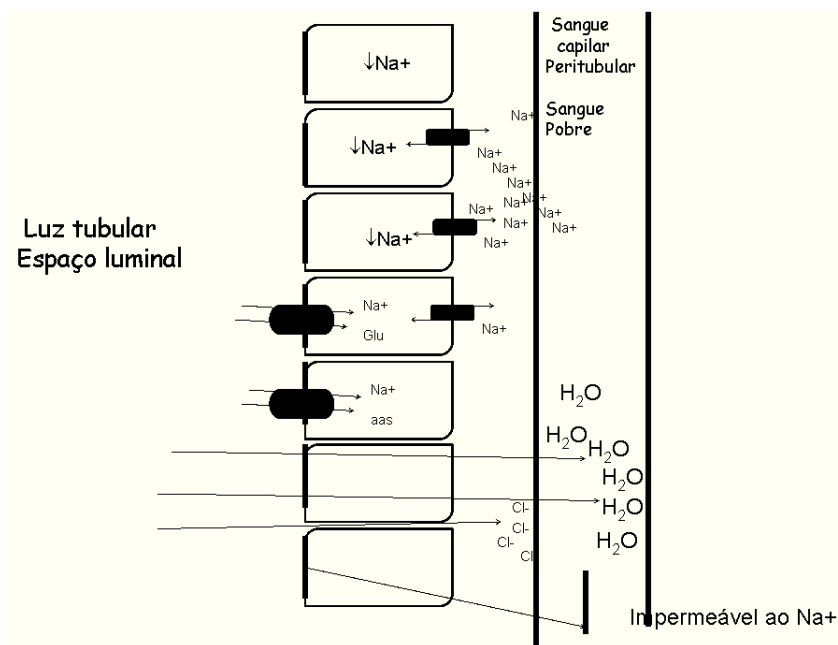


Figura 2: Reabsorção de Sódio (Na⁺), aminoácidos (aas), íons e glicose (Glu) a partir do ultrafiltrado.

REABSORÇÃO DE SÓDIO E AMINOÁCIDOS A PARTIR DO ULTRAFILTRADO (Luz Tubular): tem-se também a presença de cotransportadores de sódio e aminoácidos. O acionamento da bomba Na⁺/K⁺/ATPase faz com que seja captado Na⁺ e aminoácidos, posteriormente ambos retornam ao interstício tubular e ao sangue (Figura 2) (FOULKES, 1985; 1987).

REABSORÇÃO DE ÁGUA: ocorre por processo osmótico junto a quantidades importantes de solutos, através principalmente de poros específicos de transporte, chamados de aquaporinas, retornando à circulação (Figura 2) (WELLING et al., 1978; COGAN e RECTOR, 1982).

REABSORÇÃO DE CLORETO: no túbulo proximal, a reabsorção de sódio (que tem carga positiva) promove a reabsorção de cloreto

(carga negativa). A reabsorção é realizada principalmente através de transporte *paracelular* (Figura 2) (RECTOR, 1983).

REABSORÇÃO DE BICARBONATO: além de apresentar os cotransportadores, a célula em borda de escova apresenta também um contratransportador secundário. Assim, o Na^+ é captado intracelularmente e o H^+ é transportado para o lúmen (luz do túbulo). Mas existe a presença, tanto intracelularmente como extracelularmente nas células epiteliais em borda de escova, de enzima denominada anidrase carbônica (Idem).

A passagem de H^+ para a luz tubular aliada a presença da anidrase carbônica, iniciam a degradação de H_2CO_3 (a partir de H^+ e HCO_3^-) em $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$. O CO_2 é permeável à membrana da célula epitelial e é reabsorvido. Dentro da célula, o CO_2 juntamente com a água e a ação da anidrase carbônica formam o H_2CO_3 , que fica na forma de H^+ e HCO_3^- . O HCO_3^- e o Na^+ são reabsorvidos por cotransporte para o interstício e posteriormente para o sangue (Figura 3). Para cada bicarbonato reabsorvido um H^+ é secretado para recircular neste ambiente (LUCCI; WARNOCK; RECTOR, 1979; DOBYAN; BULGER, 1982; TSURUOKA; SCHWARTZ, 1998; DENG et al., 2006).

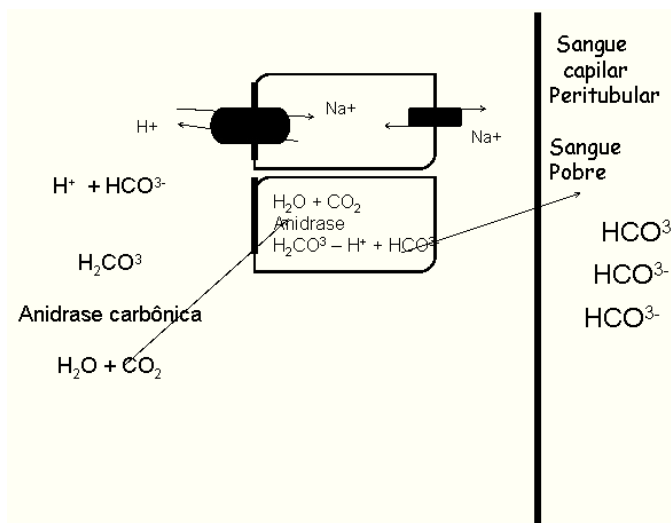


Figura 3: Reabsorção de bicarbonato de sódio.

Portanto, aproximadamente 65% do sódio, cloreto, bicarbonato e potássio filtrados são reabsorvidos nesta região, além de praticamente toda glicose e aminoácidos filtrados (RECTOR, 1983).

REABSORÇÃO NA ALÇA DE HENLE: O ultrafiltrado passa então para a região do Ramo descendente delgado da alça de Henle. As células epiteliais são pobres em mitocôndrias e altamente permeáveis à água, mas são impermeáveis a solutos como Na^+ , Cl^- , K^+ . Depois disso o filtrado passa pelo ramo ascendente da alça de Henle e principalmente na região do ramo ascendente espesso, existem células impermeáveis à água, pois além de não possuírem aquaporinas, também são recobertas por uma fina camada de glicoproteínas, que restringem a difusão de água. Porém, existe uma série de transportadores iônicos, sendo o mais importante o co-transportador eletroneutro $Na^+/K^+/2Cl^-$, que além de reabsorver estas moléculas também contribui para a absorção de Mg^{+2} e Ca^{+2} (Figura 4) (BENCSATH; SZENASI; TAKACS, 1985; PANNABECKER; DANTZLER, 2007; PANNABECKER, 2008; ZATZ, 2011). Como esta região tubular

reabsorve água indiretamente pelo ramo descendente delgado, paralelo à reabsorção de Na^+ pelo ramo ascendente espesso, torna o interstício tubular da medula **hipertônico**. Este mecanismo de concentração urinária é denominado de **mecanismo contracorrente** (BRAUN; REIMER, 1988; NISHIMURA et al., 1989).

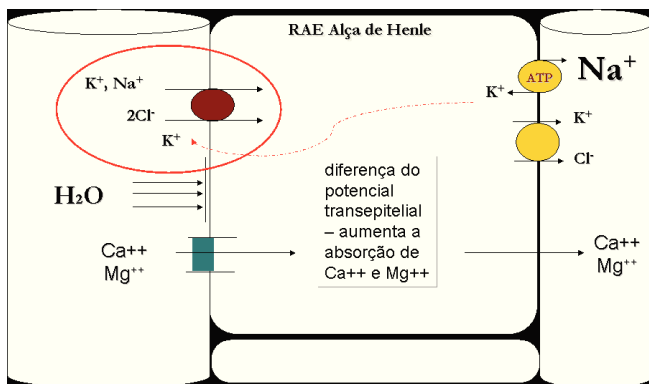


Figura 4: Reabsorção de íons no ramo ascendente espesso da alça de Henle.

REABSORÇÃO NO TÚBULO DISTAL: O túbulo distal tem como principal transporte o de Na^+ , Cl^- . A ativação deste mecanismo leva à reabsorção de Na^+ e Cl^- por um cotransportador a partir do ultrafiltrado. Tal mecanismo dilui ainda mais o fluido tubular e permite que a urina diluída possa ser excretada na ausência do hormônio antidiurético. Já na presença desse hormônio, as células epiteliais captam água. O hormônio antidiurético ou vasopressina se liga a seus respectivos receptores V_2 que ativam a proteína G (qual são acoplados), aumentando o AMPc levando à ativação de uma proteína quinase A (PKA). A PKA fosforilada ativa proteínas chamadas **aquaporinas** tipo 2, presentes nas células epiteliais do lado luminal, estas promovem a reabsorção de água do filtrado (COLEMAN et al., 2000; DIEPENS et al., 2004). No ducto coletor, além da presença das aquaporinas, que podem ser ativadas pela vasopressina, existe a presença de bombas de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ no lado basal e canais Na^+ do lado luminal, que podem ser modulados pela aldosterona. Com efeito,

o sódio é reabsorvido e o potássio é excretado (Figura 5) (BLANTZ; KONNEN, 1977; DIEZI; NENNIGER; GIEBISCH et al., 1980; APERIA; ELINDER, 1981; BENCSATH; SZENASI; TAKACS, 1985).

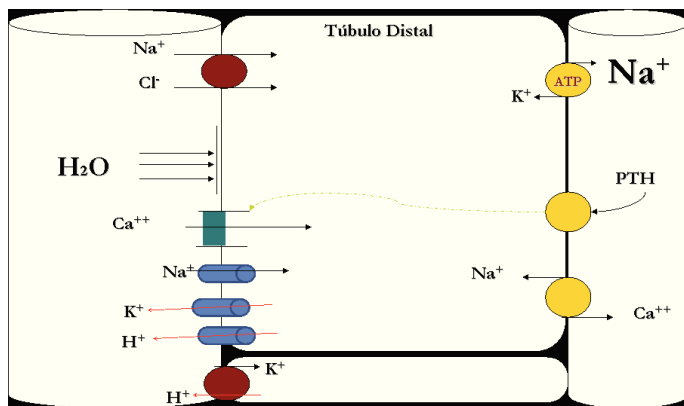


Figura 5: Reabsorção no túbulo distal.

Diuréticos

Após a evidência de aspectos fisiológicos podemos compreender o mecanismo de ação, efeito hemodinâmico, excreção urinária e efeitos colaterais de fármacos diuréticos.

Definição: Os diuréticos são fármacos que atuam aumentando a secreção de água e na maioria das vezes de sódio. A reabsorção do sódio ao longo dos néfrons é de aproximadamente 65% no túbulo proximal, 25% na alça de Henle, 8% a 9% no túbulo distal e o restante no ducto coletor. Não existe um sistema de classificação compreensível e lógico para a classificação efetiva das drogas diuréticas existentes (CERVONI e CHAN, 2000).

A maioria dos livros classifica os diuréticos como: 1) Agentes que influenciam a hemodinâmica renal; 2) Inibidores de anidrase carbônica; 3) Diuréticos osmóticos; 4) Inibidores da cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ ou diuréticos de alça; 5) Inibidores do cotransportador Na^+/Cl^- ou diuréticos tiazídicos; 6) Inibidores de canais de sódio luminal (diuréticos poupadores de

potássio); 7) Antagonistas de receptores mineralocorticoides ou antagonista de aldosterona; 8) Outros fármacos que interferem com a função renal (SILVA, 2002; RANG e DALE, 2007; GOODMAN; GILMAN, 2010).

Fármacos que alteram a hemodinâmica renal

- a) Representantes: dopamina; metilxaminas (cafeína, teofilina).
- b) Mecanismo de ação: a dopamina age estimulando (agonista) os receptores D1 da arteríola aferente que leva à vasodilatação desta e ao aumento de fluxo sanguíneo renal (DENTON MARK; CHERTOW; BRADY, 1996; MISSALE et al., 1998). Por outro lado, as metilxantinas agem inibindo as fosfodiesterases que diminuem a degradação do AMPc, levando à vasodilatação da arteríola aferente (MURPHY et al., 1993).
- c) Efeitos hemodinâmicos renais: o aumento da vasodilatação da arteríola aferente aumenta o fluxo sanguíneo renal, aumentando a formação do filtrado, que aumenta a excreção de água e em menor grau de Na^+ . É considerado diurético fraco (GOODMAN; GILMAN, 2010).
- d) Efeitos colaterais: A dopamina leva a inquietude, cefaleia, insônia, enquanto as metilxantinas podem gerar, em doses elevadas, quadros de ansiedade (KIDNEY et al., 1995; MISSALE et al., 1998).
- e) Usos clínicos: São agentes importantes para tratar a insuficiência cardíaca congestiva, choque cardiogênico e séptico; importantes agentes broncodilatadores, efetivos no tratamento de asma (GOODMAN; GILMAN, 2010).

Fármacos inibidores de anidrases carbônicas

- a) Representantes: acetazolamida, dorzolamida, brinzolona, diclofenenamida (SUPURAN; SCOZZAFAVA; CASINI, 2003). O perfil farmacocinético é descrito abaixo na tabela 1.

Tabela 1: Farmacocinética de agentes diuréticos inibidores da anidrase carbônica

FÁRMACO	POTÊNCIA RELATIVA	DISPONIBILIDADE ORAL	T1/2 (hs)	VIA DE ELIMINAÇÃO
Acetazolamida	1	Cerca de 100 %	6-9	R
Diclorfenamida	30	DI	DI	DI
Metazolamida	Entre 1 – 10	Cerca de 100 %	Cerca de 14	25% R/75% M

R: excreção renal do fármaco inalterado; M: metabolismo;

D: dados insuficientes.

- b) Mecanismo de ação: como comentado anteriormente, a anidrase carbônica é enzima presente no rim, mas também em outros locais. Faz parte do mecanismo de tamponamento ácido e catalisa a reação entre CO_2 e H_2O para ácido carbônico. A inibição desta enzima primariamente tem como resultado a inibição da troca do hidrogênio pelo sódio, tendo uma redução da excreção de hidrogênio na urina com aumento da excreção de sódio, bicarbonato e água promovendo o efeito diurético dos inibidores da anidrase carbônica. É importante lembrar que a presença da anidrase carbônica é marcante no túbulo proximal (SUPURAN; SCOZZAFAVA; CASINI, 2003; SUPURAN, 2008).
- c) Efeitos sobre a excreção urinária: há um aumento significativo da excreção de bicarbonato (cerca de 35%), entretanto, cerca de 65% do bicarbonato é reabsorvido. A excreção do bicarbonato promove a alcalinização urinária ($\text{pH} \sim 8,0$), que induz uma menor excreção de amônia. A excreção de sódio é pouco alterada – por volta de 5% do sódio total é excretado enquanto há uma maior excreção de K^+ (cerca de 70%). Outro soluto que também tem sua excreção aumentada é o fosfato (SUPURAN; SCOZZAFAVA; CASINI, 2003).
- d) Efeitos sobre a hemodinâmica renal: o aumento da excreção de solutos é detectado pela mácula densa que ativa o sistema de retroalimentação glomerular, levando a uma maior contração da arteríola

aferente e diminuição na taxa de filtração. Este efeito é crucial para demonstrar a **fraca ação dos inibidores da anidrase carbônica** (GOODMAN; GILMAN, 2010). Na verdade, o uso atual destes agentes não ocorre em estados hipertensivos ou edematosos, mas, por exemplo, no glaucoma.

- e) Contraindicação: pacientes com anúria; pacientes com hepatopatias – porque há aumento da amônia no organismo;
- f) Efeitos colaterais: acidose metabólica, devido à eliminação aumentada de bicarbonato, além de poder ocorrer precipitação de fosfato de cálcio e causar cálculos renais;
- g) Usos clínicos: no glaucoma é muito utilizado, porque a inibição de anidrase carbônica diminui a formação do humor aquoso e reduz a pressão intraocular. Nos estados edematosos, só é usado em associação com outros diuréticos. Na epilepsia, como existe a presença de anidrase carbônica no sistema nervoso central, a inibição desta reduziria o estado epilético. Entretanto, há o aparecimento de tolerância no indivíduo com o “mal das montanhas” e “paralisia transitória hereditária”, logo após as primeiras administrações de inibidores da anidrase carbônica; (DOBYAN; BULGER, 1982; SUPURAN; SCOZZAFAVA; CASINI, 2003; GOODMAN; GILMAN, 2010).

Diuréticos osmóticos

- a) Representantes: glicerina (administração por via oral); isossorbida (administração por via oral); manitol (não administração por via oral, somente via parenteral); ureia (não administração por via oral, somente via parenteral). O perfil farmacocinético é descrito na tabela 2.

Tabela 2: **Farmacocinética de agentes diuréticos osmóticos**

FÁRMACO	DISPONIBILIDADE ORAL	T1/2 (hs)	VIA DE ELIMINAÇÃO
Glicerina	Oralmente ativa	0,5-0,75	80%M/20%D
Isossorbida	Oralmente ativa	5-9,5	R
Manitol	Desprezível	0,25-1,7	80%R/20%M+B
Ureia	Desprezível	DI	R

R: excreção renal do fármaco inalterado; B: excreção biliar inalterada; M: metabolismo; D: desconhecida; DI: dados insuficientes

- b) Mecanismo de ação: do ponto de vista farmacológico são fármacos inertes, sendo que as estruturas químicas não diferem suas ações. O mecanismo de ação envolve a não reabsorção destes agentes nos túbulos, assim, eles ficariam no túbulo e “funcionariam” como agentes que causam aumento da osmose do tecido para a luz tubular, sendo eliminado na urina juntamente com água e eletrólitos (PINGLE et al., 2004).
- c) Efeitos hemodinâmicos renais: captação de líquidos intracelulares, aumento da quantidade de líquido extracelular, levando à diminuição da viscosidade do sangue. Não ativam a retroalimentação tubuloglomerular, na verdade diminuem a liberação de renina e aumentam a produção de prostaglandinas vasodilatadoras (RANG; DALE, 2007).
- d) Efeitos sobre a excreção urinária: são diuréticos fracos, mas aumentam a excreção urinária de água e há pouca excreção de sódio (Idem).
- e) Uso clínico: é importante para a administração em indivíduos que vão fazer exames radiológicos. Outro uso, é em indivíduos que fazem diálise, pois nestes há uma redução de solutos do sangue e maior probabilidade de saída de líquidos do vaso para o interstício. Os diuréticos osmóticos mantêm os líquidos nos vasos não alterando outros parâmetros cardiovasculares neste indivíduo. É im-

portante para o tratamento do edema cerebral, por exemplo, o manitol utilizado por via endovenosa pode levar à “retirada” de água nos tecidos sistema nervoso central (SNC). No glaucoma, contribuem para a diminuição da quantidade de líquidos intracelular, melhorando o quadro de glaucoma (ROSE, 1991).

Inibidores do cotranspotador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ ou diuréticos de alça

- a) Representantes: bumetanida, piretanida, furosemida, torsemida (BRATER, 1991). O perfil farmacocinético é descrito na tabela 3.

Tabela 3: **Farmacocinética de agentes diuréticos de alça**

FÁRMACO	POTÊNCIA RELATIVA	DISPONIBILIDADE ORAL	T _{1/2} (hs)	VIA DE ELIMINAÇÃO
Bumetanida	40	Cerca de 80 %	0,8	62% R/38% M
Furosemida	1	Cerca de 60 %	1,5	65% R/35% M
Piretanida	3	Cerca de 80 %	0,6-1,5	50% R/50% M

R: excreção renal do fármaco inalterado; M: metabolismo.

- b) Mecanismo de ação: os fármacos deste grupo causam inibição do cotransportador que leva $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ para dentro da célula epitelial da alça de Henle, especificamente no Ramo Ascendente Espesso. Assim o sódio e outros íons são perdidos e nenhum mecanismo é eficaz em evitar esta perda. Há perda de solutos, e consequentemente de água. Além disso, esses fármacos podem causar inibição da anidrase carbônica, o que contribui parcialmente para o mecanismo de ação (SAIER; BOYDEN, 1984; BRATER, 1991).
- c) Efeitos hemodinâmicos renais: são potentes diuréticos e podem ser utilizados em indivíduos com hipertensão ou estado edematoso. A perda de solutos não é detectável pela mácula densa que

não desencadeia o efeito de retroalimentação túbulo glomerular. Entretanto, há a ativação da liberação de renina que ativa o sistema-renina-angiotensina-aldosterona (BRATER, 1991).

- d) Efeitos sobre a excreção urinária: estes fármacos aumentam a excreção de sódio, de potássio e de cloreto, pela inibição do cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$. Ao inibirem o transportador citado causam também diminuição da diferença elétrica transepitelial e assim há uma diminuição da captação (reabsorção) de Mg^{+2} e Ca^{+2} . Por inibirem a anidrase carbônica causam aumento da excreção de fosfato e também de H^+ titulável e de bicarbonato.
- e) Efeitos colaterais: relacionados a distúrbios eletrolíticos: hipopotassemia, hipouricemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia.

Não relacionados a distúrbios eletrolíticos: 1) hiperglicemia – a diminuição do potássio diminui também a entrada de cálcio nas células β -pancreáticas que leva à redução da liberação de insulina, 2) disfunções sexuais, 3) ototoxicidade (Idem).

- f) Interação medicamentosa: 1) digitálicos – os digitálicos atuam no cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$; 2) uricosúricos – diminuição do efeito quando do uso concomitante; 3) AINES (anti-inflamatórios não esteroidais) – inibem a produção de prostaglandinas, pois as mesmas parecem contribuir indiretamente para a ação anti-hipertensivas dos diuréticos de alça; 4) diuréticos tiazídicos – a associação leva à diurese intensa; 5) aminoglicosídeos – há um aumento potencial de causa de ototoxicidade (GOODMAN; GILMAN, 2010).
- g) Usos clínicos: 1) controle da pressão arterial – são utilizados como monoterapia ou em associação para tratamento da hipertensão arterial sistêmica; 2) estados edematosos – são eficientes em reduzir o edema em indivíduos com síndrome nefrótica; 3) indução de diurese forçada – indivíduos que foram intoxicados

ou em overdose podem ser tratados com os diuréticos de alça como adjuvantes; 4) na insuficiência cardíaca congestiva (BRATER, 1991; ROSE, 1991; CERVONI e CHAN, 2000).

Inibidores do cotransportador Na^+/Cl^- ou diuréticos tiazídicos

- a) Representantes desta classe: hidroclorotiazida, clortalidona e indapamida. O perfil farmacocinético é descrito na tabela 4 (SALVETTI; GHIADONI, 2006).

Tabela 4: Farmacocinética de agentes diuréticos tiazídicos

FÁRMACO	POTÊNCIA RELATIVA	DISPONIBILIDADE ORAL	T _{1/2} (hs)	VIA DE ELIMINAÇÃO
Hidroclorotiazida	1	70%	2,5	R
Clortalidona	1	Cerca de 65 %	47	65% R/10% B/25% D
Indapamida	20	Cerca de 93 %	14	M

R: excreção renal do fármaco inalterado; M: metabolismo; D: desconhecido.

- b) Mecanismos de ação: Inibem do cotransportador Na^+/Cl^- no túbulo distal. Estes agentes se ligam no local onde o cloreto se liga e causam bloqueio do cotransportador. Além disso, causam inibição parcial da anidrase carbônica (FRAZIER; YAGER, 1973; ROSE, 1991).
- c) Efeitos hemodinâmicos renais: são diuréticos moderados porque este cotransportador é parcialmente importante para a reabsorção de Na^+ . Estes fármacos não causam a retroalimentação tubuloglomerular. Mas também podem ativar o sistema renina-angiotensina-aldosterona (Idem).
- d) Efeitos sobre a excreção urinária: aumentam a excreção de Na^+ e Cl^- ; secundariamente de potássio por ter ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Também aumentam a reab-

sorção de cálcio, alguns artigos citam a possível ação sobre o paratormônio. Por inibirem a anidrase carbônica, aumentam a excreção de fosfato, H^+ titulável e bicarbonato (FRAZIER e YAGER, 1973).

- e) Efeitos colaterais: Muito semelhantes aos dos diuréticos de alça, hipopotassemia (RAY et al., 1989) (HOLLIFIELD; SLATON, 1981; RANG; DALE, 2007).
- f) Uso: hipertensão – a utilização dos diuréticos tiazídicos é uma escolha econômica eficaz no tratamento da hipertensão. Pode ser usado em monoterapia ou em associação. O mecanismo pelo qual estes agem diminuindo a pressão arterial não é totalmente elucidado, porque ao reduzirem os líquidos no organismo, há a atuação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que consequentemente faz a pressão arterial voltar ao valor inicial. Algumas hipóteses sobre o mecanismo anti-hipertensivo citam a produção das prostaglandinas vasodilatadoras na ativação de canais de potássio que levam à hiperpolarização e consequentemente à vasodilatação. Outros usos incluem o tratamento de estados edematosos, tratamento que envolve diurese forçada e insuficiência cardíaca congestiva (SHAH KHATRI; FREIS, 1978).
- g) Interação medicamentosa: semelhante aos fármacos diuréticos de alça (SILVA, 2002).

Inibidores de canais de sódio (diuréticos poupadores de potássio)

- a) Representantes desta classe: triantereno, amilorida. O perfil farmacocinético é descrito na tabela 5 (CERVONI e CHAN, 2000).

Tabela 5: Farmacocinética de agentes diuréticos poupadores de potássio que inibem canais de sódio

Fármaco	Potência relativa	Disponibilidade oral
Amilorida	1	25%
Trianfereño	0,1	50%

- b) Mecanismo de ação: inibem o canal de sódio presente nas células principais do ducto coletor e túbulo distal. A inibição deste canal de sódio causa uma diminuição da secreção de potássio e assim acúmulo de potássio no organismo (DYCKNER; WESTER, 1986).
- c) Efeitos hemodinâmicos renais: são diuréticos fracos, mas de grande importância para associação com diuréticos que causam eliminação de potássio (ROSE, 1991).
- d) Efeitos colaterais: hiperpotassemia possivelmente fatal (GOODMAN; GILMAN, 2010).
- e) Interação: suplementação com potássio pode levar a hiperpotassemia ou com fármacos que aumentem a quantidade de potássio no sangue (DYCKNER; WESTER, 1986).

Antagonistas de receptores mineralocorticóides ou antagonista da aldosterona (diuréticos poupadores de potássio)

- a) Representantes: espironolactona, canrerona, epleronona (Idem).
- b) Mecanismo de ação: atravessam a membrana da célula epitelial do túbulo distal e ducto coletor, competindo com a aldosterona na ligação a receptores mineralocorticóide – alteram assim a expressão de proteases que regulam a bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ causando aumento da excreção de potássio (SILVA, 2002).
- c) Efeitos hemodinâmicos renais: são diuréticos fracos de grande importância para a associação com diuréticos que causam eliminação de potássio (ROSE, 1991).

- d) Efeitos colaterais: hiperpotassemia, e como são hormônios agem em receptores de androgênios, podendo causar ginecomastia, impotência sexual, hirsutismo, fotossensibilidade (GOODMAN; GILMAN, 2010).
- e) Interação: semelhantes ao inibidor de canais de Na^+ (Idem).

Os diuréticos atuais reduzem a mortalidade e morbidade induzidas pelas doenças cardiovasculares como um todo. Entretanto existe atualmente grande interesse para desenvolvimento de agonista e antagonista de vasopressina. Um exemplo é a tolvaptana-antagonista $\text{V1B} - \text{V2}$, que tem sido indicado (mas a nível experimental) como principal agente para detectar incontinência urinária, diabetes insipidus central e nefrogênica e enurese noturna (AMBROSY; GOLDSMITH; GHEORGHIADÉ, 2011; TAKAHASHI et al., 2012).

Referências Bibliográficas

- AMBROSY, A.; GOLDSMITH, S. R.; GHEORGHIADÉ, M. Tolvaptan for the treatment of heart failure: a review of the literature. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 12, n. 6, p. 961-976, Apr. 2011.
- APERIA, A.; ELINDER, G. Distal tubular sodium reabsorption in the developing rat kidney. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 240, n. 6, p. F487-F491, June 1981.
- ARONSON, P. S.; HAYSLETT, J. P.; KASHGARIAN, M. Dissociation of proximal tubular glucose and Na^+ reabsorption by amphotericin B. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 236, n. 4, p. F392-F397, 1979.
- BENCATH, P.; SZENASI, G.; TAKACS, L. Water and electrolyte transport in Henle's loop and distal tubule after renal sympathectomy in the rat. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 249, n. 2, p. F308-F314, 1985.
- BERMAN, L. B. Physiology of the Kidney and Body Fluids. **Arch Intern Med**, v. 123, n. 1, p. 104-b-105, 1969.

BERTORELLO, A. M.; KATZ, A. I. Short-term regulation of renal Na-K-ATPase activity: physiological relevance and cellular mechanisms. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 265, n. 6, p. F743-F755, 1993.

BEYENBACH, K. W. Kidneys sans glomeruli. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 286, n. 5, p. F811-F827, 2004.

BLANTZ, R. C.; KONNEN, K. S. Relation of distal tubular delivery and reabsorptive rate to nephron filtration. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 233, n. 4, p. F315-F324, 1977.

BRATER, D. C. Clinical pharmacology of loop diuretics. **Drugs**, v. 41 Suppl 3, p. 14-22, 1991.

BRAUN, E. J.; REIMER, P. R. Structure of avian loop of Henle as related to countercurrent multiplier system. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 255, n. 3, p. F500-F512, 1988.

CARTER, B. L. Guidelines for use of diuretics: a view from a member of JNC 7. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 14, n. 5, p. 273-276, 2012.

CASSOLA, A. C. Atualização em Fisiologia e fisiopatologia renal: Canais iônicos na células do epitélio tubular renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 22, n. 3, p. 176-180, 2000.

CERVONI, P.; CHAN, P. S. Diuretic agents. **Kirk-othmer encyclopedia of chemical technology**. John Wiley e Sons Inc., 2000.

COGAN, M. G.; RECTOR, F. C. Determinants of proximal bicarbonate, chloride, and water reabsorption during carbonic anhydrase inhibition. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 242, n. 3, p. F274-F284, 1982.

COLEMAN, R. A. et al. Expression of aquaporins in the renal connecting tubule. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 279, n. 5, p. F874-F883, 2000.

DEEN, W. M.; SATVAT, B. Determinants of the glomerular filtration of proteins. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 241, n. 2, p. F162-F170, 1981.

DENG, A. et al. Kidney oxygen consumption, carbonic anhydrase, and proton secretion. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 290, n. 5, p. F1009-F1015, 2006.

DENTON MARK, D.; CHERTOW, G. M.; BRADY, H. R. [ldquo]Renal-dose[rdquo] dopamine for the treatment of acute renal failure: Scientific rationale, experimental studies and clinical trials. **Kidney Int**, v. 50, n. 1, p. 4-14, 1996.

DIEPENS, R. J. W. et al. Characterization of a murine renal distal convoluted tubule cell line for the study of transcellular calcium transport. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 286, n. 3, p. F483-F489, 2004.

DIEZI, J.; NENNIGER, M.; GIEBISCH, G. Distal tubular function in superficial rat tubules during volume expansion. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 239, n. 3, p. F228-F232, 1980.

DOBYAN, D. C.; BULGER, R. E. Renal carbonic anhydrase. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 243, n. 4, p. F311-F324, 1982.

DOMINGUEZ, J. H. et al. Glucose transporters of rat proximal tubule: differential expression and subcellular distribution. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 262, n. 5, p. F807-F812, 1992.

DYCKNER, T.; WESTER, P. O. Potassium-sparing diuretics. **Acta Medica Scandinavica**, v. 219, n. S707, p. 79-83, 1986.

FOULKES, E. C. Role of basolateral cell membranes in organic solute reabsorption in rabbit kidneys. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 252, n. 6, p. F1042-F1047, 1987.

FOULKES, E. C. Tubular reabsorption delay of amino acids in the rabbit kidney. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 249, n. 6, p. F878-F883, 1985.

FRAZIER, H. S.; YAGER, H. The Clinical Use of Diuretics. **New England Journal of Medicine**, v. 288, n. 9, p. 455-457, 1973.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, S. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11th. São Paulo: Artemed, 2010.

HARTNER, A. et al. Role of macula densa cyclooxygenase-2 in renovascular hypertension. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 284, n. 3, p. F498-F502, 2003.

HOLLIFIELD, J. W.; SLATON, P. E. Thiazide diuretics, hypokalemia and cardiac arrhythmias. **Acta Medica Scandinavica**, v. 209, n. S647, p. 67-73, 1981.

KASKEL, F. J. et al. Factors affecting proximal tubular reabsorption during development. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 252, n. 1, p. F188-F197, 1987.

KATZ, A. I. Renal Na-K-ATPase: its role in tubular sodium and potassium transport. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 242, n. 3, p. F207-F219, 1982.

KENTARO, K.; SADAYOSHI, I. Renal Circulation: regulation of glomerular hemodynamics. **Cardioangiology**, v. 47, n. 1, p. 35-40, 2000.

KIDNEY, J. et al. Immunomodulation by theophylline in asthma: demonstration by withdrawal of therapy. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 151, n. 6, p. 1907-1914, 1995.

KURTZ, A. Control of renin synthesis and secretion. **Am J Hypertens**, v. 25, n. 8, p. 839-847, Aug. 2012.

LUCCI, M. S.; WARNOCK, D. G.; RECTOR, F. C. Carbonic anhydrase-dependent bicarbonate reabsorption in the rat proximal tubule. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 236, n. 1, p. F58-F65, 1979.

MISSALE, C. et al. Dopamine receptors: from structure to function. **Physiological Reviews**, v. 78, n. 1, p. 189-225, Jan. 1998.

MURPHY, D. G. et al. Aminophylline in the treatment of acute asthma when {beta}2-adrenergics and steroids are provided. **Arch Intern Med**, v. 153, n. 15, p. 1784-1788, 1993.

NAGAMI, G. T.; LEE, P. Effect of luminal perfusion on glucose production by isolated proximal tubules. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 256, n. 1, p. F120-F127, 1989.

NISHIMURA, H. et al. Sodium chloride and water transport in the thin descending limb of Henle of the quail. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 257, n. 6, p. F994-F1002, 1989.

PANNABECKER, T. L. Loop of Henle interaction with interstitial nodal spaces in the renal inner medulla. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 295, n. 6, p. F1744-F1751, 2008.

_____.; DANTZLER, W. H. Three-dimensional architecture of collecting ducts, loops of Henle, and blood vessels in the renal papilla. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 293, n. 3, p. F696-F704, 2007.

PERLEWITZ, A.; PERSSON, A. E.; PATZAK, A. The juxtaglomerular apparatus. **Acta Physiologica**, v. 205, n. 1, p. 6-8, 2012.

PINGLE, S. C. et al. Osmotic diuretics induce adenosine a1 receptor expression and protect renal proximal tubular epithelial cells against cisplatin-mediated apoptosis. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 41, p. 43157-43167, 2004.

RANG, H. P.; DALE, M. M. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

RAY, W. et al. Long-term use of thiazide diuretics and risk of hip fracture. **The Lancet**, v. 333, n. 8640, p. 687-690, 1989.

RECTOR, F. C. Sodium, bicarbonate, and chloride absorption by the proximal tubule. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 244, n. 5, p. F461-F471, 1983.

RODRIGUES, C. M. et al. Metabolic fingerprinting using direct flow injection electrospray ionization tandem mass spectrometry for the characterization of proanthocyanidins from the barks of *Hancornia speciosa*. **Rapid Commun Mass Spectrom**, v. 21, n. 12, p. 1907-14, 2007.

ROSE, B. D. Diuretics. **Kidney Int**, v. 39, n. 2, p. 336-352, 1991.

SAIER, M. H.; BOYDEN, D. A. Mechanism, regulation and physiological significance of the loop diuretic-sensitive NaCl/KCl symport system in animal cells. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 59, n. 1, p. 11-32, 1984.

SALVETTI, A.; GHIADONI, L. Thiazide diuretics in the treatment of hypertension: an update. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 17, n. 4, suppl 2, p. S25-S29, 2006.

SAWYER, D. B.; BEYENBACH, K. W. Mechanism of fluid secretion in isolated shark renal proximal tubules. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 249, n. 6, p. F884-F890, 1985.

SHAH, S.; KHATRI, I.; FREIS, E. D. Mechanism of antihypertensive effect of thiazide diuretics. **American Heart Journal**, v. 95, n. 5, p. 611-618, 1978.

SILVA, P. **Farmacologia**. 6 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

SUPURAN, C. T. Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. **Nat Rev Drug Discov**, v. 7, n. 2, p. 168-181, 2008.

_____.; SCOZZAFAVA, A.; CASINI, A. Carbonic anhydrase inhibitors. **Medicinal Research Reviews**, v. 23, n. 2, p. 146-189, 2003.

TAKAHASHI, K. et al. V2 Vasopressin Receptor (V2R) Mutations in partial nephrogenic diabetes insipidus highlight protean agonism of V2R antagonists. **Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 3, p. 2099-2106, 2012.

THOMSON, S. C.; BLANTZ, R. C. Glomerulotubular balance, tubuloglomerular feedback, and salt homeostasis. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 19, n.1 2, p. 2272-2275, 2008.

TSURUOKA, S.; SCHWARTZ, G. J. Absorption in rabbit outer medullary collecting duct: role of luminal carbonic anhydrase. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 274, n. 1, p. F139-F147, 1998.

TUCKER, B. J.; BLANTZ, R. C. Determinants of proximal tubular reabsorption as mechanisms of glomerulotubular balance. **American Journal of Physiology** - Renal Physiology, v. 235, n. 2, p. F142-F150, 1978.

WANG, X. et al. Autoregulation of zonal glomerular filtration rate and renal blood flow in spontaneously hypertensive rats. **American Journal of Physiology** - Renal Physiology, v. 269, n. 4, p. F515-F521, 1995.

_____.; THOMAS, S. R.; WEXLER, A. S. Outer medullary anatomy and the urine concentrating mechanism. **American Journal of Physiology** - Renal Physiology, v. 274, n. 2, p. F413-F424, 1998.

WEINSTEIN, S. W.; KLOSE, R.; SZYJEWICZ, J. Proximal tubular Na, Cl, and HCO₃ reabsorption and renal oxygen consumption. **American Journal of Physiology** - Renal Physiology, v. 247, n. 1, p. F151-F157, 1984.

WELLING, D. J.; WELLING, L. W.; HILL, J. J. Phenomenological model relating cell shape to water reabsorption in proximal nephron. **American Journal of Physiology** - Renal Physiology, v. 234, n. 4, p. F308-F317, 1978.

ZATZ, R. **Bases fisiológicas da nefrologia**. São Paulo: Atheneu Rio, 2011, p. 394.

Capítulo 6

FÁRMACOS ANTIANGINOSOS

Marcelo Oliveira Lamberti

Willian Ivo Pastro

Rafael Colman Gabrig

Gheorge Gabriel Pessatto

Renan Donomae Inamoto

Rodrigo Hara Ariosa

Rodrigo Alexandre de Paiva

Yanna Rattman Dantas

O médico inglês Willian Heberden (1710-1801) foi a primeira pessoa a descrever em detalhes e a divulgar perante a comunidade científica os sintomas da angina, conforme texto de sua autoria transcrito a seguir:

Existe um distúrbio do peito, caracterizado por sintomas fortes e peculiares, considerável pelo risco inerente a ele, e não extremamente raro, do qual eu não me recordo de qualquer menção na literatura médica [...]. A sensação de estrangulamento e ansiedade com a qual este sintoma surge, pode fazê-lo ser propriamente chamado de Angina Pectoris. Aqueles que são acometidos por isto, são surpreendidos enquanto estão caminhando, mais particularmente quando caminham logo após se alimentar, com uma dor e sensação muito desagradável no peito, a qual parece como se a dor fosse levar embora sua vida, ou aumentar e continuar.

No momento em que ficam parados, todo este mal-estar desaparece. Em todos os outros aspectos, os pacientes no início desse transtorno estão perfeitamente bem, e em particular não apresentam falta de ar [...]. Depois de passados alguns meses, isto não cessará instantaneamente ao permanecerem parados; e isto irá progredir, não somente quando as pessoas estiverem caminhando, mas quando estiverem deitadas e isso as obrigará a se levantarem dos seus leitos, todas as noites e por muitos meses seguidos (HEBERDEN, 1807, p. iii-vi).

O estrato dos escritos do Dr. Heberden relata a Angina Pectoris de forma similar ao que se conhece na atualidade (VAN TELLINGEN, 2010). Por definição, a angina é uma síndrome de cardiopatia isquêmica caracterizada por dor retroesternal em aperto, asfíxiante e recorrente (ROBBINS; COTRAN, 2005). A sobrecarga cardíaca ocasionada por atividades físicas, estresse, excitação emocional e alterações patológicas nos vasos como por exemplo a aterosclerose gera uma maior demanda de oxigênio pelo sistema cardiovascular. A demanda não atendida leva aos sintomas de hipóxia e dor.

Esta dor causada pela isquemia está ainda sob investigação. Entretanto, suspeita-se envolvida com o ATP (adenosina trifosfato) como uma substância chave neste processo. O ATP visto aqui como mediador químico pode ser liberado das células, em consequência da hipóxia e lesão tecidual, por vários tipos celulares, como nervos perivasculares e células endoteliais dos vasos. Este ATP pode ativar nociceptores (receptores relacionados aos estímulos de dor) e gerar a dor aguda característica da angina (WIRKNER et al., 2007).

No decorrer deste capítulo, serão detalhados os tipos de angina e as diversas classes de medicamentos disponíveis na terapêutica atual. O principal objetivo do tratamento antianginoso é reduzir a dor provocada pela isquemia, sua frequência e intensidade das crises. Para este fim, serão descritas as classes de medicamentos mais utilizadas: os nitrovasodiladores, β -bloqueadores, antagonistas de canais de cálcio, antiagregantes

plaquetários, anticoagulantes, dentre outros. Pode-se observar que esta terapêutica é comum a outras doenças cardiovasculares, uma vez que os espasmos da angina podem ser secundários a outras patologias, tais como a aterosclerose, infarto do miocárdio e distúrbios de coagulação. Além disso, serão descritas as medidas não farmacológicas de combate à angina, os procedimentos invasivos para corrigir obstruções vasculares e as perspectivas de novos tratamentos.

TIPOS DE ANGINA

Angina estável

Trata-se de uma síndrome causada por obstrução fixa de uma artéria coronária, caracterizada por dor torácica, geralmente retroesternal, desencadeada por esforço físico, refeições volumosas ou estresse emocional.

A formação de isquemia, denominada isquemia miocárdica silenciosa é comum mesmo em pacientes medicados que possuem doença coronária estável, durante a realização das atividades diárias. Em contrapartida, ocorre com frequência cardíaca (FC) menor que a observada no teste ergométrico, e em momento prévio há pequenas variações da FC (FERREIRA et al., 2007). Possui duração de 30 segundos a 15 minutos, sendo aliviada pelo repouso ou uso de nitrato sublingual. Não muda suas características por pelo menos dois meses.

Angina instável

Define-se como uma síndrome no meio do espectro clínico da cardiopatia isquêmica, incluindo desde a angina de peito com início recente até dor intensa e prolongada em repouso. Tal quadro, às vezes é distinguível clinicamente do infarto agudo do miocárdio. A angina instável e o infarto agudo do miocárdio sem onda Q, compõem o que se denomina de síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis sem supradesnível do segmento ST, devido às suas semelhanças anatomopatológicas e clínicas

deste grupo (MARKMAN FILHO et al., 2006). Geralmente, a duração da dor ultrapassa 20 minutos. A angina instável relaciona-se com fissura ou ruptura de uma placa ateromatosa, local no qual se instala trombose acompanhada, na maioria dos casos, de espasmo coronário.

Angina de Prinzmetal

Este tipo de angina caracteriza-se por episódios frequentes de dor de aparecimento recente, ocorrendo várias vezes no mesmo dia ou com intervalos de um ou poucos dias, simulando angina instável. É causada por espasmos associados à obstrução de uma artéria coronária.

A síndrome anginosa de Prinzmetal é causada por um espasmo focal de uma artéria coronária epicárdica, o que caracteriza um evento que leva à isquemia miocárdica grave.

Comumente, acredita-se que o espasmo geralmente ocorre em artérias sem estenose. No entanto, muitos pacientes com angina de Prinzmetal apresentam espasmo que aparecem juntamente ou posteriormente a placas ateromatosas (CONTRERAS ZUNIGA et al., 2009). A principal característica desta forma clínica da cardiopatia isquêmica é o supradesnivelamento do segmento ST no ECG, indicando isquemia subendocárdica.

Fisiopatologia

A cardiopatia isquêmica resulta de um desequilíbrio entre a oferta (perfusão) e a necessidade do coração por sangue rico em oxigênio e substratos nutrientes, além da remoção adequada de metabólitos do sangue. Assim, é ocasionada por condições que aumentam a demanda cardíaca, como a hipertrofia da parede cardíaca, ou que diminuem a disponibilidade de sangue e/ou de oxigênio, devido a uma diminuição da pressão arterial (choque) ou a uma hipoxemia. Além disso, uma frequência cardíaca elevada causa não só um aumento da demanda como também diminui a disponibilidade de oxigênio e nutrientes ao miocárdio.

Em mais de 90% dos casos a cardiopatia isquêmica é resultante de uma obstrução aterosclerótica nas artérias coronárias levando à diminui-

ção do fluxo sanguíneo coronariano. Por isso, esta também é denominada doença cardíaca coronariana.

Afirma-se que as síndromes da cardiopatia isquêmica são geralmente manifestações tardias da aterosclerose coronariana que, provavelmente, teve início na infância ou adolescência (ROBBINS e COTRAN, 2005).

A Angina *Pectoris* é uma síndrome da cardiopatia isquêmica caracterizada por dor retroesternal em aperto, asfíxiante ou semelhante a uma facada geralmente recorrente por um período de 15 segundos a 15 minutos. Diferentemente do infarto do miocárdio – “ataque cardíaco” – na angina não há necrose das células cardíacas (Idem).

A redução da perfusão miocárdica e o surgimento da angina, podem ser causados pela presença de placas ateroscleróticas estenosantes fixas, placas ateroscleróticas rompidas, vasoespasma, trombose, agregação plaquetária e formação de êmbolos. Estas patologias podem caracterizar o tipo de angina resultante: estável, variante ou instável.

A angina estável ou típica está supostamente associada à presença de uma placa aterosclerótica estenosante, a qual diminui a níveis críticos o fluxo coronariano como em situações de sobrecarga cardíaca (MANSUR et al., 2004). Já a angina variante (ou de Prinzmetal) é resultado de um espasmo da artéria coronária que ocorre durante o repouso, não sendo associado à sobrecarga cardíaca (KUSAMA et al., 2011).

Finalizando, a angina instável está associada à ruptura de uma placa aterosclerótica acompanhada de trombose parcial superposta com formação de êmbolos ou vasoespasma. Quase sempre ocorre durante o repouso e em frequência crescente com duração mais prolongada. Às vezes, é denominada angina pré-infarto (VENTURINELLI et al., 2006).

NITROVASODILATADORES

Histórico

A nitroglicerina foi sintetizada por Sobrero, em 1846, que a considerou um composto explosivo muito perigoso. Tal substância, ao ser colocada sob a língua, causava cefaleia intensa. Nobel, um importante

empresário suíço, após algumas modificações na fórmula da nitroglicerina, conseguiu utilizá-la para fabricação da dinamite. Na sua fábrica de explosivos, observou-se que os trabalhadores começaram a apresentar cefaleia intensa, tontura e fraqueza durante os primeiros dias de trabalho, desaparecendo com o decorrer da semana e reiniciando após o fim de semana – o caso ficou conhecido como “doença da segunda-feira”.

Já Brunton, em 1857, utilizou inalação de nitrito de amila, constatando melhora da dor anginosa, de forma transitória. Em 1879, Murrell deduziu que a ação da nitroglicerina era análoga à do nitrito de amila, estabelecendo seu uso sublingual para alívio do ataque de angina aguda e como agente profilático antes da realização de esforço físico. Curiosamente, em 1895, Nobel desenvolveu angina, e foi tratado com nitroglicerina (BUTLER; FEELISCH, 2008).

Atualmente, são utilizados vários compostos para o tratamento da angina, dentre eles, nitroglicerina, dinitrato de isossorbida e 5-mononitrato de isossorbida (KONES, 2010; MORIKAWA et al., 2010).

Mecanismo de ação

O radical livre reativo NO pode ser formado por uma série de substâncias, dentre elas os nitritos, nitratos orgânicos, compostos nitrosos e compostos que contêm óxido de nitrogênio (KONES, 2010; MORIKAWA et al., 2010).

Ele é responsável pela ativação da guanilil ciclase a qual aumenta os níveis celulares de GMP cíclico e ativa a PKG e pela modulação das atividades das fosfodiesterases PDE 2, 3 e 5. Vários desses mecanismos fazem com que, no músculo liso, haja uma redução da fosforilação da cadeia leve de miosina, com diminuição da concentração de cálcio no citoplasma e consequente relaxamento deste (BUTLER; FEELISCH, 2008; MILLER; WADSWORTH, 2009; KONES, 2010; MORIKAWA et al., 2010).

Farmacocinética

Aponta-se que a biotransformação dos nitratos orgânicos, ainda hoje, continua sendo objeto de investigação. Alguns estudos mostraram que a nitroglicerina sofre hidrólise redutora pela enzima hepática glutathiona-nitrato orgânico redutase. Entretanto, estudos recentes mostraram a aldeído desidrogenase também é capaz de biotransformar os nitratos orgânicos (BUTLER; FEELISCH, 2008).

A nitroglicerina inicia seu efeito cerca de 4 minutos após a sua administração sublingual, possuindo meia-vida entre 1 a 3 minutos. O uso em formulação aerossol apresenta início de ação mais rápida. Alguns metabólitos dinitrato podem ter meia-vida de cerca de 40 minutos, apesar de apresentarem potência bastante reduzida. Após a administração intravenosa, os ataques anginosos não cessam, enquanto que pela via sublingual, a nitroglicerina alivia efetivamente a dor anginosa nesses mesmos pacientes (BUTLER; FEELISCH, 2008; KONES, 2010).

O dinitrato de isossorbida inicia seu efeito cerca de seis minutos após administração sublingual, com meia-vida de 45 minutos. É metabolizado após desnitração enzimática, seguida de conjugação com glicuronídeo. Alguns metabólitos iniciais são formados, dentre eles, o 5-mononitrato de isossorbida (MORIKAWA et al., 2010).

Declara-se que o 5-mononitrato de isossorbida possui meia-vida mais longa que os anteriores, sendo entre três a seis horas. Apresenta boa biodisponibilidade após administração oral por não sofrer metabolismo de primeira passagem significativo. É apresentado como preparação de liberação prolongada em comprimido simples (Idem).

Efeitos farmacológicos

Constata-se que os nitratos possuem efeitos hemodinâmicos significativos. Os nitrovasodilatadores, de maneira geral, promovem relaxamento do músculo liso vascular (KONES, 2010). A nitroglicerina, em baixas concentrações, pode dilatar mais as veias que as arteríolas, ocasionando diminuição das pressões diastólicas finais com pouca alteração na

resistência vascular sistêmica e na pressão arterial sistêmica (MILLER; WADSWORTH, 2009; KONES, 2010; MORIKAWA et al., 2010). Frequentemente causa dilatação arteriolar na face e no pescoço, com aparecimento de rubor e cefaleia devido à dilatação dos vasos arteriais meníngeos (MORIKAWA et al., 2010).

Em doses mais elevadas, os nitratos orgânicos podem causar maior acúmulo venoso, diminuindo a resistência arteriolar, com redução da pressão arterial sistólica e diastólica, causando palidez, fraqueza e vertigem (KONES, 2010). Pode ocorrer taquicardia reflexa, que tende a restaurar esse processo (MORIKAWA et al., 2010).

Normalmente, a isquemia representa um poderoso estímulo para a vasodilatação coronariana, sendo o fluxo regulado por mecanismos autorreguladores. Os nitratos aliviam a dor anginosa através da dilatação das artérias coronárias, que levam ao aumento do fluxo sanguíneo coronariano. Este aumento nas regiões com isquemia pode ser equilibrado através da redução do fluxo nas áreas não isquêmicas, havendo equilíbrio, sem que haja necessidade de aumento global do fluxo sanguíneo nas artérias coronárias (KONES, 2010).

Os nitratos também podem reduzir a demanda de oxigênio do miocárdio devido aos efeitos sistêmicos, mas não alteram diretamente o estado inotrópico ou cronotrópico do coração. O aumento da capacidade venosa com a utilização de nitratos proporciona diminuição do retorno venoso ao coração com diminuição do volume diastólico final ventricular e, conseqüentemente, redução no consumo de oxigênio (KONES, 2010).

Além disso, os nitrovasodilatadores, por atuarem em quase todos os músculos lisos do organismo, ocasiona relaxamento do músculo liso dos brônquios, do trato biliar e do trato gastrointestinal, o que pode ocasionar melhora da dor erroneamente classificada anginosa decorrente de espasmos biliares ou esofágicos (BUTLER; FEELISCH, 2008).

Efeitos indesejáveis

Declara-se que os nitratos orgânicos, em altas doses, podem reduzir a pressão arterial, comprometendo o fluxo coronariano. Pode também ocorrer taquicardia reflexa e aumento adrenérgico da contratilidade, além de efeito rebote anginoso com a necessidade de interrupção do tratamento (BUTLER; FEELISCH, 2008; KONES, 2010).

TOLERÂNCIA: Em relação à tolerância, recomenda-se a administração de nitratos sublinguais antes da prática de exercício físico ou em ocasião de ataque anginoso (MILLER; WADSWORTH, 2009; KONES, 2010). Todavia, a exposição contínua a elevadas doses pode levar à diminuição de grande parte dos efeitos farmacológicos devido à aquisição de tolerância. Essa tolerância pode ser adquirida em virtude da redução da capacidade do músculo liso vascular de converter a nitroglicerina em NO (TIMOTEO et al., 2007; MILLER; WADSWORTH, 2009; MORIKAWA et al., 2010). O uso de bloqueadores de receptor de angiotensina I pode diminuir a tolerância a nitratos administrados transdermicamente (HIRAI et al., 2003).

Para se restaurar a responsividade aos nitratos, pode-se interromper a terapia durante um período de oito a doze horas, diariamente. Geralmente, omite-se a dose noturna em pacientes com angina de esforço ou a dose durante o dia em pacientes cuja precipitação da angina ocorre por aumentos da pressão de enchimento ventricular esquerdo (JAIN; WADEHRA; TIMMIS, 2003). Porém, pode ocorrer rebote anginoso em alguns pacientes durante os intervalos sem nitrato, portanto não é indicado não interromper abruptamente o uso de nitratos em pacientes submetidos à terapia crônica (KONES, 2010).

TOXIDADE E RESPOSTAS ADVERSAS: Sobre a toxidade e respostas adversas, podem ocorrer adversidades quanto ao uso de nitrato, todas ligadas a efeitos secundários a ações sobre o sistema cardiovascular (KONES, 2010). Podem produzir exantemas medicamentosos, com

aparecimento de cefaleia intensa, principalmente no início do tratamento, que tendem a diminuir com o passar dos dias e com a diminuição da dose. Além disso, podem ocorrer alguns episódios de vertigem e fraqueza, além de outras manifestações associadas à hipotensão postural, progredindo até para perda de consciência, com efeito acentuado pelo uso concomitante de álcool (OLIVER; KERR; WEBB, 2009).

Outro efeito indesejado do uso de nitratos é a administração conjunta com inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE5), o que pode causar hipotensão extrema. Na presença de um inibidor da PDE5, como o sildenafil, os nitratos causam aumentos profundos do GMP cíclico, com notável redução da pressão arterial. Devido a essa toxicidade, os compostos citados não devem ser administrados simultaneamente (SCHALCHER et al., 2002; YOO et al., 2002; OLIVER; KERR; WEBB, 2009).

Usos terapêuticos

A administração sublingual de nitratos é preferível devido sua rápida absorção e ação, além de seu baixo custo. Deve-se sempre prescrever a menor dose efetiva. Destaca-se que a dor anginosa pode ser evitada de modo profilático imediatamente antes de atividades físicas (JAIN; WADEHRA; TIMMIS, 2003; KONES, 2010). Pode ser utilizada também no caso de ataque anginoso (JAIN et al., 2003; FILIPPI et al., 2004; KONES, 2010). Caso a dor não seja aliviada após três comprimidos em um intervalo de 15 minutos, pode-se afirmar que a dor é provinda de infarto do miocárdio ou por outra causa (FILIPPI et al., 2004).

Os nitratos administrados oralmente são utilizados na profilaxia contra episódios de angina. Os efeitos tornam-se máximos dentro de 60 a 90 minutos, com duração de três a seis horas. Pode-se utilizar também a administração subcutânea, com aplicação de pomada de nitroglicerina, com alívio da dor anginosa e prolongamento da capacidade de realização de exercício físico (KONES, 2010).

Podem-se utilizar nitratos também no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva e na angina instável devido ao seu efeito na diminuição

da demanda de oxigênio. O tratamento da angina variante pode ser realizado com nitratos, mas, habitualmente, é necessária terapia conjunta com bloqueadores dos canais de cálcio (OGAWA et al., 2009; KONES, 2010).

Alguns nitratos podem ser utilizados em casos de intoxicação por cianeto em certas doenças pulmonares ou ainda como diuréticos (BUTLER; FEELISCH, 2008).

B-BLOQUEADORES

Histórico

Em 1948, Raymond Ahlquist conseguiu distinguir os receptores α e β -adrenérgicos. Após essa descoberta, foram promovidas pesquisas visando o desenvolvimento de agentes que atuassem nesses receptores. Menos de 20 anos depois (em 1965), Sir James Black e colaboradores desenvolveram uma substância capaz de bloquear os efeitos dos receptores β -adrenérgicos, o propranolol. Após a descoberta do propranolol, muitos outros antagonistas β -adrenérgicos foram desenvolvidos, por isso as décadas de 1960 e 70 são conhecidas como “a era do receptor” (QUIRKE, 2006).

Mecanismo de ação

Os β -bloqueadores impedem a ligação das catecolaminas endógenas (noradrenalina, adrenalina e dopamina), liberadas pelo SNA Simpático, a qualquer um dos receptores β -adrenérgicos (β_1 , β_2 e β_3). Dentre os antagonistas seletivos, apenas os do receptor β_1 -adrenérgico agem no coração, pois este subtipo de receptor β -adrenérgico é encontrado predominantemente neste órgão, sendo também encontrado nos rins. Já o receptor β_2 -adrenérgico é encontrado no pulmão, fígado, útero, na bexiga, no pâncreas, tecido adiposo, músculo esquelético e músculo liso dos vasos. O receptor β_3 -adrenérgico é encontrado principalmente no tecido adiposo (BOSCO; BRAZ, 2001; ELDRUP-JORGENSEN, 2011).

Os β -bloqueadores não seletivos agem diminuindo a frequência cardíaca pela diminuição da condução sináptica atrioventricular e da força de contratilidade do ventrículo esquerdo (pré-carga) e pelo aumento da

resistência vascular periférica. Este fato não ocorre com os antagonistas seletivos dos receptores β_1 -adrenérgicos. Com isso, há redução da demanda de oxigênio das fibras miocárdicas, amenizando as cardiopatias isquêmicas (BOSCO; BRAZ, 2001; QUIRKE, 2006; SILKE, 2006; FELDMAN et al., 2010; KONES, 2010; ELDRUP-JORGENSEN, 2011).

Farmacocinética

Considera-se que os β -bloqueadores são absorvidos, quase integralmente, no trato gastrointestinal. Os compostos lipossolúveis sofrem metabolismo de primeira passagem no fígado, sendo que alguns deles, como o propranolol, geram metabólitos ativos. A excreção ocorre pela urina e pelas fezes. Os compostos hidrossolúveis são pouco ou nada metabolizados, sendo eliminados em sua forma inalterada, pela via urinária (BOSCO; BRAZ, 2001).

Efeitos farmacológicos

O bloqueio dos receptores β -adrenérgicos exerce pouco efeito sobre o coração normal de uma pessoa em repouso, e por este motivo, estes fármacos são utilizados inclusive para combater sintomas como taquicardia decorrente de situações de ansiedade e estresse. Contudo, durante o exercício, quando o coração sofre efeitos intensos do SNA Simpático, esse bloqueio é fundamental para diminuir a demanda de oxigênio das fibras miocárdicas (BOSCO; BRAZ, 2001; THADANI, 2004).

Efeitos indesejáveis

O tratamento prolongado com β -bloqueadores, especialmente os não específicos, inibem também os receptores β_2 presentes nos brônquios e vasos, aumentando a resistência bronquiolar e vascular periférica. O tratamento prolongado com os β -bloqueadores aumenta a densidade dos receptores β na membrana celular, o que pode explicar alguns casos de hiperatividade simpática durante a parada repentina do tratamento com esses medicamentos, caracterizada por efeitos adversos, como taqui-

cardia rebote, angina instável, infarto agudo do miocárdio e hipoglicemia (KONES, 2010). Essa hipoglicemia ocorre porque os bloqueadores provocam aumento do nível de triglicerídeos devido à estimulação à glicogenólise e à neoglicogênese, além da diminuição do colesterol-HDL pela estimulação à lipólise (BOSCO; BRAZ, 2001; FELDMAN et al., 2010; KONES, 2010).

Além disso, os β -bloqueadores são contraindicados em casos de bradicardia excessiva, hipotensão postural, insuficiência cardíaca, asma, depressão e distúrbios no sistema de condução sináptica, especialmente na condução átrio-ventricular e no nodo sinusal (KONES, 2010; ELDRUP-JORGENSEN, 2011).

Sobre a contraindicação, os β -bloqueadores são contraindicados para o tratamento de angina variante ou Prinzmetal, pois não agem sobre os espasmos coronarianos, podendo até mesmo induzi-los (BOSCO; BRAZ, 2001; KONES, 2010).

Usos terapêuticos

Atualmente, a utilização de β -bloqueadores visa a redução de riscos de eventos cardíacos durante o ato cirúrgico, especialmente em cirurgias vasculares e a redução de isquemia perioperatória. Contudo, os seus benefícios não estão totalmente comprovados (BOSCO e BRAZ, 2001; ELDRUP-JORGENSEN, 2011).

Os β -bloqueadores também são utilizados para o tratamento de glaucoma, hipertensão arterial, insuficiência coronariana, taquicardias e disritmias cardíacas (BOSCO e BRAZ, 2001; FELDMAN et al., 2010).

Bloqueadores de canais de cálcio

Os bloqueadores de canais de cálcio (também chamados comumente de antagonistas de cálcio ou antagonistas dos canais de cálcio) exercem, há algumas décadas, um importante papel no tratamento de certos distúrbios cardiovasculares. No final da década de 1970 e início da década de 1980, a nifedipina, o diltiazem e o verapamil serviram de

base para o desenvolvimento de novos antagonistas de cálcio (RIBEIRO; MUSCARÁ, 2001).

Os antagonistas dos canais de cálcio são úteis para o tratamento de diversas patologias como a angina pectoris, hipertensão arterial, taquicardia supraventricular recorrente, fenômeno de Raynaud, enxaqueca, insuficiência cardíaca diastólica e espasmo esofágico (BOMBIG; PÓVOA, 2009). A retirada abrupta desses medicamentos pode levar o paciente a sofrer de infarto do miocárdio, pois pode causar vasoespasmo (KOSTIS et al., 2011).

Os bloqueadores dos canais de cálcio são um grupo de medicamentos que bloqueiam a entrada de cálcio em canais específicos do tipo L em células neurais, cardíacas, da musculatura lisa vascular e vasculatura cerebral (ARZI et al., 2010).

Três grupos de antagonistas dos canais de cálcio estão disponíveis comercialmente. Esses grupos são diferentes em sua composição química e possuem efeitos farmacológicos diferentes: os derivados dihidropiridínicos (nifedipina, anlodipino), as fenilalquilaminas (verapamil) e os benzotiazepínicos (diltiazem) (SBC, 2007).

Mecanismo de ação

Antagonistas dos canais de cálcio se ligam e inibem canais de cálcio tipo L, causando uma redução no influxo de cálcio para as células. A privação de cálcio intracelular causa relaxamento das células musculares lisas, levando à vasodilatação das artérias coronárias que por sua vez aumenta o fluxo sanguíneo coronariano (KONES, 2010).

Embora considerados um grupo singular, os antagonistas dos canais de cálcio formam um grupo heterogêneo de drogas que possuem em comum a ação vasodilatadora. Esse grupo de fármacos com ação anti-ischêmica diminui o influxo de cálcio através da inibição do transporte ativo na membrana celular, o que reduz a contratilidade miocárdica e vascular, a velocidade de condução atrioventricular e a atividade do nodo sinusal. Existem diferenças entre esses fármacos quanto a sua capacidade

de vasodilatação arterial, redução de contratilidade miocárdica e condução atrioventricular (SBC, 2007).

Efeitos farmacológicos

Os efeitos farmacológicos principais dos antagonistas de cálcio, no seu uso terapêutico, são evidenciados tanto no músculo cardíaco quanto no liso. Alguns desses medicamentos, tal como o verapamil, afetam preferencialmente o coração, diferentemente das diidropiridinas (por exemplo, a nifedipina) que não possuem efeito significativo sobre tal órgão, contudo, agem mais sobre a musculatura lisa vascular e não vascular. Já o diltiazem age tanto no músculo liso quanto no coração (RANG et al., 2007).

Ações cardíacas

O verapamil e o diltiazem, embora este último em menor grau causam diminuição da contratilidade do coração e da condutibilidade das fibras nervosas do coração, não devem ser administrados em pacientes que fazem uso de β -bloqueadores ou que possuem algumas das seguintes patologias: grave disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, doença do nodo sinusal e bloqueio átrio-ventricular de segundo ou terceiro grau.

Os efeitos inotrópicos negativos dos antagonistas dos canais de cálcio e do aumento da atividade simpática causada pelos dihidropiridínicos de ação curta têm restringido seu uso como terapêutica na insuficiência cardíaca. Contudo, dihidropiridínicos de ação prolongada (tais como anlodipina) parecem não ser perigosos quando administrados para pacientes anginosos ou hipertensos com insuficiência cardíaca (BOMBIG; PÓVOA, 2009).

Farmacocinética

Antagonistas de canais de cálcio utilizados clinicamente possuem uma considerável absorção no trato gastrointestinal e são geralmente ad-

ministrados pela via oral. Diferenças farmacocinéticas são importantes no estabelecimento dos intervalos entre as doses e no conhecimento da intensidade de certos efeitos adversos. Anlodipina possui meia-vida longa, permitindo que seja administrada uma única vez ao dia, enquanto nifedipina, diltiazem e verapamil, por possuírem meia-vida mais curta, são administrados em intervalos menores e em maior frequência. O mibefradil, a nifedipina e a anlodipina apresentam maior biodisponibilidade, o que significa que pouco é perdido a partir da primeira passagem hepática ou durante a absorção da droga pelo organismo. A excreção dos antagonistas de canais de cálcio é renal, exceto para o mibefradil, que é hepática, não necessitando de ajuste de dose na presença de insuficiência renal (OIGMAN; FRITSCH, 1998).

Efeitos indesejáveis

Em geral, as reações mais frequentes são cefaleia, tontura e rubor facial, que ocorrem principalmente com dihidropiridinas de ação curta, em virtude de sua ação vasodilatadora, além de edema de extremidades e hipertrofia gengival, embora essa última seja rara. Ainda podem ser observadas náuseas, diarreia, obstipação, hipotensão ortostática, bradicardia, piora da insuficiência cardíaca e até parada cardíaca em altas doses. O edema periférico é um efeito adverso muito comum no tratamento com antagonistas de canais de cálcio, sua frequência é menos observada com o verapamil e está relacionada com a redistribuição do fluido do espaço vascular dentro do interstício (BOMBIG; PÓVOA, 2009).

Usos clínicos

Além da sua utilização clínica para o tratamento da angina, os antagonistas dos canais de cálcio também são utilizados no tratamento de arritmias, isquemia miocárdica, cardiomiopatia hipertrófica, hipertensão, taquicardia supraventricular recorrente, fenômeno de Raynaud, enxaqueca e insuficiência cardíaca (BOMBIG; PÓVOA, 2009; SAMIM et al., 2010; PRINZ et al., 2011; YUI et al., 2011).

ANTIAGREGANTES

Os sistemas fisiológicos que controlam a fluidez do sangue são complexos. A coagulação envolve uma série de reações dentre os quais o processo de ativação das plaquetas, a cascata de coagulação e a fibrinólise (SAMI; WILLERSON, 2010).

Existem muitos fármacos que modificam o equilíbrio entre as reações pró-coagulantes e anticoagulantes. Dentre estes, alguns vêm sendo utilizados para o tratamento de angina instável e infarto agudo do miocárdio (SAMI; WILLERSON, 2010). Podem-se citar os antiagregantes plaquetários, como o ácido acetilsalicílico, os anticoagulantes, como a heparina de baixo peso molecular e diversos outros, como a varfarina, clopidogrel, ticlopidina e inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (SCHULMAN; SPENCER, 2010).

Antiagregantes plaquetários

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO: Trata-se de um anti-inflamatório não esteroidal (AINE), que, além de sua função antiplaquetária, é utilizado como anti-inflamatório, antipirético e analgésico, porém com doses mais elevadas. Em seu estado puro é um pó de cristalino branco ou cristais incolores, pouco solúveis na água. Um dos medicamentos mais utilizados à base de ácido acetilsalicílico é a Aspirina (SAMI; WILLERSON, 2010).

Mecanismo de ação

Nas plaquetas, o principal produto da ciclooxigenase (COX-1) é o Tromboxano A₂ (TXA₂), que induz a agregação plaquetária (SAMI, WILLERSON, 2010). O Ácido Acetilsalicílico (AAS) é AINE que atua através da acetilação irreversível da hidroxila (OH) da serina-529, no centro ativo da COX-1. Essa modificação inibe a ligação do ácido aracônico no centro ativo, que é necessário para a produção do TXA₂ e outros

eicosanoides a partir dos fosfolipídios de membrana (SAMI; WILLERSON, 2010).

Farmacocinética

Afirma-se que o AAS é rapidamente absorvido pelo estômago e duodeno (TSELEPIS et al., 2011). Atinge concentração sérica máxima em 30 minutos, apresentando biodisponibilidade maior para os comprimidos solúveis no estômago. Possui uma meia-vida de 15 a 30 minutos, devido à rápida ação hidrolítica das esterases da mucosa intestinal, do fígado e do sangue (Idem). Age predominantemente na circulação portal. É metabolizado no fígado, com a oxidação pelo citocromo P-450, originando ácidos hidroxibenzoicos e a conjugação com glicina, originando o ácido salicílico, e a conjugação com ácido glucurônico, originando salicílico-glucurônico e salicílico-fenil-glucurônico. A eliminação é essencialmente renal (Idem).

Efeitos farmacológicos

Possui uma eficácia máxima como agente antiagregante plaquetário em doses muito mais baixas em relação às suas demais funções/ações. A ação antiagregante é permanente, persistindo durante toda a vida útil da plaqueta que dura de 7 a 10 dias (Idem).

Efeitos indesejáveis

Em doses mais elevadas, a COX-2 também é bloqueada e a ação anti-inflamatória se torna aparente (TSELEPIS et al., 2011). Além disso, as doses mais altas são potencialmente menos eficazes devido à inibição da prostaciclina (PGI₂), que tem uma significativa ação antiplaquetária. Em função da ação cumulativa no uso constante, o tempo de sangramento em pessoas normais é dobrado (Idem).

Usos terapêuticos

Estudos demonstram que o AAS, além de prevenção de tromboembolismo (SCHULMAN; SPENCER, 2010), reduz o risco de morte, angina instável e infarto em 30% de pacientes com doença arterial coronariana (SAMI; WILLERSON, 2010). A dosagem de AAS para terapêutica cardioprotetora para adultos é de 75-325 mg (TSELEPIS et al., 2011).

ANTICOAGULANTES

Heparina

A heparina é um glicosaminoglicano sulfatado com grande quantidade de cargas negativas utilizada como anticoagulante. Para uso clínico este fármaco é comumente extraído da mucosa intestinal suína ou do pulmão bovino. Porém, atualmente, vem sendo utilizada a heparina de baixo peso molecular, que é derivada da heparina por via química ou enzimática, produzida por fragmentos de cerca de um terço do tamanho da heparina padrão (TREJO I., 2004; SAMI; WILLERSON, 2010).

Mecanismo de ação

Liga-se à antitrombina III, modificando sua configuração e aumentando a velocidade de sua ação enzimática. Esse complexo heparina-antitrombina III leva à inibição da trombina, um fator imprescindível da cascata de coagulação (SAMI; WILLERSON, 2010).

Farmacocinética

Por sua carga e tamanho, não é absorvida pela mucosa gastrointestinal, sendo assim administrada por via intravenosa (IV) ou subcutânea (SC). A ação é instantânea por aplicação IV, enquanto que por via subcutânea, demora cerca de 60 minutos. Possui uma meia-vida de 40-90 minutos. Os fragmentos de heparina (ou heparina de baixo peso molecular) estão sendo utilizados cada vez mais em relação à heparina não fracionada (pois apresenta meia-vida mais prolongada. Ambos apresentam eliminação predominantemente pela via renal (MAGEE et al., 2003; TREJO I., 2004).

Efeitos indesejáveis

O efeito adverso mais comum é a hemorragia, sendo que ainda pode haver trombocitopenia. Foi relatado ainda osteoporose em tratamento com heparina em longo prazo com heparina, de causa ainda desconhecida. Raramente ocorre reação de hipersensibilidade para esse fármaco.

Usos terapêuticos

Devido à sua ação rápida e utilização de forma aguda em curto prazo, é comum para tratamento de crises de angina instável e quadros de embolia pulmonar (MAGEE et al., 2003; TREJO I., 2004). Estudos demonstram que os fragmentos de heparina possuem maior efeito cardioprotetor (MAGEE et al., 2003; SAMI; WILLERSON, 2010).

OUTROS ANTIAGREGANTES E ANTICOAGULANTES

Tienopiridínicos

As duas principais classes são pró-fármacos com ação lenta que, quando ativados, bloqueiam o receptor P2Y₁₂, inibindo a ativação plaquetária induzida pela adenosina difosfato (ADP) (TSELEPIS et al., 2011). Representado pelo Clopidogrel e Ticlopidina, sendo que a Ticlopidina possui ação sinérgica com o AAS, sendo que a combinação está associada a redução de morte por acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio em 46% dos pacientes (SAMI; WILLERSON, 2010).

Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa

A glicoproteína IIb/IIIa é um receptor de fibrinogênio e do fator de Von Willebrand. Sua inibição leva ao bloqueio da agregação plaquetária induzida por qualquer agonista (SAMI; WILLERSON, 2010). O grupo é composto pelo abciximab, tirofiban e eptifibatide. Estudos mostram que houve uma redução de 35% na evolução para infarto ou morte em pacientes com angina instável que tomaram o abciximab (Idem).

Varfarina

É um anticoagulante conhecido como “antagonista da vitamina K”. Esta vitamina é essencial para a síntese dos fatores coagulantes II (protrombina), VII, IX e X. Esta síntese envolve uma etapa de carboxilação destes fatores, na qual a vitamina K na forma reduzida (contendo dois hidrogênios) é o cofator essencial para a obtenção destes fatores. Em seu mecanismo de ação, a varfarina impede a redução da molécula da vitamina K inibindo a enzima vitamina K redutase. Desta forma, a vitamina K reduzida não estará disponível para a produção correta dos fatores coagulantes. Este fármaco é eficaz após o uso oral, pois a absorção é rápida e completa pela mucosa gastrointestinal, apesar disso seu pico sérico ocorre aproximadamente uma hora após a ingestão. O efeito farmacológico ocorre cerca de 48 horas após ingestão, sendo usado para terapia em longo prazo. Há risco de hemorragia e teratogenicidade, sendo contraindicado em gestantes. Em raros casos, pode cursar a necrose cutânea durante tratamento (SCHULMAN; SPENCER, 2010).

Tratamento não farmacológico e farmacológico

O principal objetivo do tratamento antianginoso é reduzir a dor provocada pela isquemia, o que envolve a redução da frequência, o número e a intensidade das crises. O segundo objetivo principal é a redução dos fatores de risco da insuficiência coronariana através da redução da progressão da aterosclerose (KONES, 2010).

Cerca de 5% das pessoas que sofreram de angina decorrente de insuficiência coronariana aguda apresentam recorrência, sendo que a mudança no estilo de vida é fundamental para diminuir os fatores de risco associados a esta patologia (NEUBECK et al., 2008).

Dentre os principais fatores de risco para a insuficiência coronariana encontram-se dois grupos: 1) os modificáveis, tais como os níveis elevados de colesterol total e de LDL, o tabagismo, a hipertensão, a diabetes e o sedentarismo, podendo a obesidade ser também incluída devido às suas consequências dentre outros; e 2) não modificáveis ou inevitáveis,

tais como a idade avançada, o gênero masculino e a predisposição familiar genética (NEUBECK et al., 2008; JAVED et al., 2010; KONES, 2010). Atualmente, o fator de risco que mais preocupa os especialistas é a obesidade, principalmente a obesidade infantil (KONES, 2010) e o aumento do LDL (ESCOBAR; ECHARRI; BARRIOS, 2008; JAVED et al., 2010).

Como prevenção secundária à insuficiência coronariana, adota-se como parâmetro o nível sérico do LDL-colesterol. Caso esse se apresente acima de 100 mg/dL, recomendam-se alterações nutricionais e no estilo de vida, podendo-se empregar terapia farmacológica na presença de outros fatores de risco. Caso esse nível esteja acima de 130 mg/dL recomenda-se, além de tudo, o tratamento farmacológico (ESCOBAR; ECHARRI; BARRIOS, 2008; JAVED et al., 2010).

A *American Heart Association* (AHA) definiu saúde cardiovascular “não apenas como ausência de doenças, mas também um estilo de vida saudável, associado com índices de massa corporal, de colesterol e pressão sanguínea normais, bem como um metabolismo de glicose apropriado” (KONES, 2010, p. 761).

Não farmacológico

Os principais programas de prevenção de doenças cardíacas, segundo a *American Heart Association*, são o incentivo ao paciente para abandonar o tabagismo; de adesão ao controle nutricional, à detecção e tratamento precoce dessas doenças; às atividades físicas e ao controle e tratamento do estresse, especialmente ao do trabalho e a mudanças ambientais e sociais (KONES, 2010).

Há muitos estudos que comprovam os benefícios da utilização do óleo de peixe ou ácidos graxos poli-insaturados, especialmente o ômega-3, na prevenção primária da insuficiência coronariana. Contudo, os mesmos estudos comprovam a ausência desses benefícios na prevenção secundária da doença (LAVIE et al., 2009; GALAN et al., 2010; YASUDA; SHIMOKAWA, 2010).

Além de suas vantagens na prevenção primária da angina associada à insuficiência coronariana, o ômega-3 também é benéfico na prevenção de arritmias, de processos ateroscleróticos, de insuficiência cardíaca e de hiperlipidemias (LAVIE et al., 2009).

Farmacológico

A terapia farmacológica anti-isquêmica é composta por três agentes antianginosos: os nitratos, os β -bloqueadores e os bloqueadores de canais de cálcio. Geralmente, a prevenção da insuficiência coronariana envolve a associação desses agentes, além de outras terapias adjuvantes com os anti-coagulantes, antiplaquetários e fármacos antilipídêmicos (KONES, 2010).

Para redução dos níveis do LDL-colesterol pode-se utilizar estatina, sendo que, mesmo em altas doses, é considerada uma medicação segura e bem tolerada, com raros efeitos adversos (ESCOBAR; ECHARRI; BARRIOS, 2008; JAVED et al., 2010).

A reposição hormonal de testosterona também está sendo estudada por seus efeitos anti-isquêmicos. Encontra-se em estudo a sua capacidade de amenizar ou mesmo impedir a progressão e a formação da placa de ateroma (MATHUR et al., 2009).

TRATAMENTO

Tratamento da angina estável

O tratamento da angina estável tem objetivo prevenir ou reduzir a isquemia, minimizando os sintomas. São utilizados alguns fármacos, tais como β -bloqueadores, os nitratos, os antagonistas dos canais de cálcio e fármacos antiplaquetários (GIBBONS et al., 1999; FOX et al., 2006).

Além disso, mudanças no estilo de vida e nos hábitos alimentares podem favorecer o controle e a prevenção. O tabagismo é um dos fatores de risco evitável mais importante nas doenças coronarianas em geral. Outros fatores de risco como o colesterol e a pressão arterial devem ser mantidos nos níveis ideais (GIBBONS et al., 1999; FOX et al., 2006).

Tratamento da angina instável

Normalmente, pessoas com angina instável são hospitalizadas, para que se promovam medidas necessárias para o controle da dor, diminuição e prevenção da isquemia miocárdica e para realização de exames complementares, que indicarão o grau de isquemia e nortearão as próximas condutas a serem tomadas.

Os pacientes são estratificados de acordo com o risco cardiovascular. Dependendo do risco, são administrados fármacos, tais como anti-coagulantes, antiplaquetários, β -bloqueadores, nitroglicerina intravenosa, com intuito de diminuir a sobrecarga do coração, reduzindo o consumo de oxigênio das células miocárdicas e facilitando o fluxo sanguíneo, principalmente para áreas cardíacas que mais necessitem de maior aporte sanguíneo (GIBBONS et al., 1999; GIBLER et al., 2005; FOX et al., 2006).

Caso os fármacos não tenham eficácia controlada, pode ser necessária uma arteriografia com angioplastia ou uma cirurgia de derivação coronária, conhecida como *bypass* (GIBLER et al., 2005).

Cirurgia de derivação (*bypass*) das artérias coronárias

A cirurgia de derivação das artérias coronárias ou *bypass* é muito eficaz no tratamento da angina e de doenças coronárias obstrutivas, principalmente em pacientes que ainda possuem bom funcionamento cardíaco, com poucas áreas de isquemia e nenhuma contraindicação para a intervenção (Idem).

O procedimento consiste em realizar uma ligação de ramos da artéria aorta até regiões não obstruídas da artéria coronária, utilizando enxertos venosos, restabelecendo o fluxo normal nessas regiões. Esses enxertos podem ser realizados utilizando a veia safena ou as artérias torácicas internas do próprio paciente. Com isso, espera-se aumentar a tolerância ao exercício físico, reduzindo os sintomas anginosos. Além disso, obtém-se melhora no prognóstico de certos pacientes que sofrem de doenças cardíacas graves (Idem).

Angioplastia coronária

As indicações para angioplastia são semelhantes às da cirurgia do *bypass*. Nem toda obstrução pode ser corrigida pela colocação de *stent* arterial. O procedimento consiste na punção da artéria femoral ou de outra grande artéria, utilizando-se agulha grossa. Introduce-se um fio guia até a região coronariana obstruída. Através desse fio, coloca-se o catéter, que possui um pequeno balão inflável na extremidade até o local da obstrução. Insufila-se o balão várias vezes, havendo a colocação do *stent*. A angioplastia demonstra resultados comparáveis aos da cirurgia do *bypass* (Idem).

Perspectivas

Apesar de todos os esforços e avanços na fisiopatologia, no diagnóstico e no tratamento das doenças cardíacas isquêmicas, elas são a principal causa de morbimortalidade em todo o mundo, embora sejam doenças cuja maioria dos fatores de risco são evitáveis (ESCOBAR; ECHARRI; BARRIOS, 2008; KONES, 2010; YASUDA; SHIMOKAWA, 2010).

Espera-se que novas terapêuticas antianginosas possam ser incorporadas ao tratamento da insuficiência coronariana. Muitas drogas ainda dependem de evidências clínicas mais significativas. Nesta busca, novas moléculas têm sido investigadas quanto a sua eficácia e segurança. Dentre elas estão a trimetazidina, ivabradina, rimonabanto, vareniclina e alisquireno (ROSO; MOSSMANN; KOHLER, 2008).

Referências Bibliográficas

ARZI, A. et al. Effect of diltiazem on retention and retrieval of memory in young and aged mice. **Pak J Biol Sci**, v. 13, n. 21, p. 1042-1046, 2010.

BOMBIG, M. T. N.; PÓVOA, R. Interações e associações de medicamentos no tratamento anti-hipertensivo: antagonistas dos canais de cálcio. **Revista Brasileira de Hipertensão**, 2009.

BOSCO, F. A. P.; BRAZ, J. R. C. Beta-bloqueadores em anestesiologia: aspectos farmacológicos e clínicos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 51, p. 431-447, 2001.

BUTLER, A. R.; FEELISCH, M. Therapeutic uses of inorganic nitrite and nitrate: from the past to the future. **Circulation**, v. 117, n. 16, p. 2151-2159, 2008.

CONTRERAS ZUNIGA, E. et al. Angina de Prinzmetal. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, n. 2, p. e30-e32, ago. 2009.

ELDRUP-JORGENSEN, J. Measuring quality and the story of beta blockers. **J Vasc Surg**, v. 53, n. 3, p. 845-55, 2011.

ESCOBAR, C.; ECHARRI, R.; BARRIOS, V. Relative safety profiles of high dose statin regimens. **Vasc Health Risk Manag**, v. 4, n. 3, p. 525-33, 2008.

FELDMAN, D. et al. Heart rate control with adrenergic blockade: clinical outcomes in cardiovascular medicine. **Vasc Health Risk Manag**, v. 6, p. 387-397, June 2010.

FERREIRA, J. F. M. et al. Isquemia silenciosa na doença coronariana estável em vigência de tratamento medicamentoso. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 89, p. 312-318, 2007.

FILIPPI, A. et al. Management of patients with suspected angina, but without known myocardial infarction: a cross-sectional survey. **Br J Gen Pract**, v. 54, n. 503, p. 429-433, 2004.

FOX, K. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary – the task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. **Eur Heart J**, v. 27, n. 11, p. 1341-1381, 2006.

GALAN, P. et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. **BMJ**, v. 341, p. c6273, 2010.

GIBBONS, R. J. et al. ACC/AHA/ACP-ASIM. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). **Circulation**, v. 99, n. 21, p. 2829-2848, June 1999.

GIBLER, W. B. et al. Practical implementation of the guidelines for unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction in the emergency department: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Acute Cardiac Care), Council on Cardiovascular Nursing, and Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in Collaboration With the Society of Chest Pain Centers. **Circulation**, v. 111, n. 20, p. 2699-2710, May 2005.

HEBERDEN, W. **Commentarii de morborum historia et curatione**. London: T. Payne. p. iii-vi, May, 1807.

HIRAI, N. et al. Attenuation of nitrate tolerance and oxidative stress by an angiotensin II receptor blocker in patients with coronary spastic angina. **Circulation**, v. 108, n. 12, p. 1446-50, 2003.

JAIN, A.; WADEHRA, V.; TIMMIS, A. D. Management of stable angina. **Postgrad Med J**, v. 79, n. 932, p. 332-336, 2003.

JAVED, U. et al. Use of intensive lipid-lowering therapy in patients hospitalized with acute coronary syndrome: an analysis of 65,396 hospitalizations from 344 hospitals participating in Get With The Guidelines (GWTG). **Am Heart J**, v. 160, n. 6, 2010.

KONES, R. Recent advances in the management of chronic stable angina II: anti-ischemic therapy, options for refractory angina, risk factor reduction, and revascularization. **Vasc Health Risk Manag**, v. 6, p. 749-774, 2010.

KOSTIS, W. J.; SUH, W. M.; PALACIOS, I. F. Acute myocardial infarction caused by multivessel coronary spasm due to calcium channel blocker withdrawal. **Catheter Cardiovasc Interv**, v. 78, n. 2, p. 229-233, 2011.

KUSAMA, Y. et al. Variant angina and coronary artery spasm: the clinical spectrum, pathophysiology, and management. **J Nihon Med Sch**, v. 78, n. 1, p. 4-12, 2011.

LAVIE, C. J. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. **J Am Coll Cardiol**, v. 54, n. 7, p. 585-594, 2009.

MAGEE, K. D. et al. Low molecular weight heparins versus unfractionated heparin for acute coronary syndromes. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 1, p. CD002132, 2003.

MANSUR, A. D. P. et al. Diretrizes de doença coronariana crônica angina estável. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 83, p. 2-43, 2004.

MARKMAN FILHO, B. et al. Estratificando o risco na angina instável com a ecocardiografia sob estresse com dobutamina. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 87, p. 294-299, 2006.

MATHUR, A. et al. Long-term benefits of testosterone replacement therapy on angina threshold and atheroma in men. **Eur J Endocrinol**, v. 161, n. 3, p. 443-449, Sep. 2009.

MILLER, M. R.; WADSWORTH, R. M. Understanding organic nitrates – a vein hope? **Br J Pharmacol**, v. 157, n. 4, p. 565-567, 2009.

MORIKAWA, Y. et al. Nitrate tolerance as a possible cause of multidrug-resistant coronary artery spasm. **Int Heart J**, v. 51, n. 3, p. 211-213, 2010.

NEUBECK, L. et al. The CHOICE (Choice of Health Options In prevention of Cardiovascular Events) replication trial: study protocol. **BMC Cardiovasc Disord**, v. 8, p. 25, 2008.

OGAWA, T. et al. High incidence of repeat anginal attacks despite treatment with calcium-channel blockers in patients with coronary spastic angina. **Circ J**, v. 73, n. 3, p. 512-515, Mar. 2009.

OIGMAN, W.; FRITSCH, M. T. Antagonistas de canais de cálcio. **HiperAtivo**, v. 5, n. 2, p. 104-109, abr./jun. 1998.

OLIVER, J. J.; KERR, D. M.; WEBB, D. J. Time-dependent interactions of the hypotensive effects of sildenafil citrate and sublingual glyceryl trinitrate. **Br J Clin Pharmacol**, v. 67, n. 4, p. 403-412, 2009.

PRINZ, C. et al. The diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. **Dtsch Arztebl Int**, v. 108, n. 13, p. 209-215, Apr. 2011.

QUIRKE, V. Putting theory into practice: James Black, receptor theory and the development of the beta-blockers at ICI, 1958-1978. **Med Hist**, v. 50, n. 1, p. 69-92, 2006.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 6 ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

RIBEIRO, W.; MUSCARÁ, M. N. Características farmacocinéticas de antagonistas de cálcio, inibidores da ECA e antagonistas de Angiotensina II em humanos. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 8, n. 1, p. 114-124, jan./mar. 2001.

ROBBINS, Ramzi S.; COTRAN, Stanley R. **Bases patológicas das doenças**. Robbins e Cotran – Patologia. 7 ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

ROSO, D. C.; MOSSMANN, M.; KOHLER, I. Novos medicamentos: trimetazidina, ivabradina, rimona-banto, vareniclina e alisquireno. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, ano XVI, n. 13, p. 1-6, jan./abr. 2008.

SAMI, S.; WILLERSON, J. T. Contemporary treatment of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction (part 2). **Tex Heart Inst J**, v. 37, n. 3, p. 262-275, 2010.

SAMIM, A. et al. Treatment of angina and microvascular coronary dysfunction. **Curr Treat Options Cardiovasc Med**, v. 12, n. 4, p. 355-364, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST. 2 ed. , **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 102, n. 3, Suplemento 1, p. 1-78, mar. 2014. (2 ed. em 2007, atualização 2013/2014).

SCHALCHER, C. et al. Interaction of sildenafil with cAMP-mediated vasodilation in vivo. **Hypertension**, v. 40, n. 5, p. 763-767, 2002.

SCHULMAN, S.; SPENCER, F. A. Antithrombotic drugs in coronary artery disease: risk benefit ratio and bleeding. **J Thromb Haemost**, v. 8, n. 4, p. 641-650, 2010.

SILKE, B. Beta-blockade in CHF: pathophysiological considerations. **European Heart Journal Supplements**, v. 8, Suplemente C, p. C13-C18, 2006.

THADANI, U. Management of stable angina: drugs, stents and device for coronary bypass surgery. **Business Briefing: Long-Term Healthcare – Cardiology**, p. 1-6, 2004. Disponível em: <http://www.touchophthalmology.com/sites/www.touchoncology.com/files/migrated/articles_pdfs/5303.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2011.

TIMOTEO, A. T. et al. Is chronic nitrate therapy associated with a different clinical presentation of acute coronary syndrome? **Rev Port Cardiol**, v. 26, n. 2, p. 135-143, 2007.

TREJO I., C. Anticoagulantes: farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos. **Cuadernos de cirugía**. Valdivia, v. 18, n. 1, p. 83-90, dic. 2004.

TSELEPIS, A. D. et al. Mechanisms of platelet activation and modification of response to antiplatelet agents. **Hellenic Journal of Cardiology**, v. 52, n. 2, p. 128-140, 2011.

VAN TELLINGEN, C. Chest pain and angina pectoris: or the ugly swan and the beautiful duckling. **Neth Heart J**, v. 18, n. 11, p. 561-564, 2010.

VENTURINELLI, M. L. et al. Platelet activation in different clinical forms of the coronary artery disease (role of P-selectin and others platelet markers in stable and unstable angina). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 87, n. 4, p. 446-450, 2006.

WIRKNER, K.; SPERLAGH, B.; ILLES, P. P2X3 receptor involvement in pain states. **Mol Neurobiol**, v. 36, n. 2, p. 165-183, 2007.

YASUDA, S.; SHIMOKAWA, H. Potential usefulness of fish oil in the primary prevention of acute coronary syndrome. **Eur Heart J**, v. 31, n. 1, p. 15-16, 2010.

YOO, K. Y. et al. Sildenafil (Viagra) augments sodium nitroprusside-induced but not nitroglycerin-induced hypotension in dogs. **Anesth Analg**, v. 94, n. 6, p. 1505-1509, table of contents, 2002.

YUI, H. et al. Comparative effects of verapamil, nicardipine, and nitroglycerin on myocardial ischemia/reperfusion injury. **Anesthesiology Research and Practice**, v. 2011, Article ID 521084, p. 1-6, 2011.

Capítulo 7

FÁRMACOS UTILIZADOS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA

Alexsandra Villa Maior de Souza

Marcelo Lamberti

Vanessa Villa Maior de Souza

A insuficiência cardíaca pode ser ocasionada por inúmeros fatores podendo acometer o ventrículo direito, esquerdo ou ainda ambos. É caracterizada pela ocorrência de uma diminuição aguda do débito cardíaco, da qual pode decorrer um em infarto do miocárdio, que tem como característica principal a disfunção sistólica. Na disfunção diastólica, ocorre uma hipertrofia e consequente rigidez no miocárdio (KATZUNG, 2010).

O prognóstico da insuficiência cardíaca se assemelha ao de alguns tipos de neoplasia, a mortalidade é de 10 a 15% dos pacientes acometidos. No Brasil estima-se que 6,4 milhões de pessoas sofram de insuficiência cardíaca. Dados demonstram que o sistema único de saúde (SUS) já teria custeado mais de 25 milhões de reais com cerca de 24.000 internações decorrentes de insuficiência cardíaca (FUCHS; WANNMACHER, 2010).

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é uma síndrome conhecida há muito tempo, sendo uma das primeiras patologias a serem tratadas com a utilização adequada de fármacos. No século XVIII era utilizada a infusão da dedaleira (digital) para tratar a ICC, e na atualidade há o uso de compostos extraídos dessa planta. A ICC, a exemplo de outras cardiopatias, se mostra frequente. Contudo, com as inovações tecnológicas ocorridas

quanto à elaboração de drogas mais eficazes e menos tóxicas, a sobrevivência dos pacientes tem sido melhorada no decorrer dos anos (SILVA, 2002).

De maneira geral a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é uma síndrome na qual o ventrículo esquerdo sofre fortes pressões de enchimento. O diagnóstico se baseia principalmente nos sintomas e sinais, dentre os quais estão dispneia, astenia, alterações cerebrais, ingurgitamento jugular. O indivíduo demonstra considerável intolerância ao esforço, a retenção hídrica e consequente redução da expectativa de vida (MCMURRAY; STEWART, 2002; ISAKSON; MAISEL, 2006; VILLACORTA JR.; MESQUITA, 2006).

A Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) pode estar associada a vários fatores, que podem contribuir direta ou indiretamente para o seu surgimento. Pode-se mencionar, dentre esses fatores, desde a industrialização e a urbanização até as mudanças advindas da dieta alimentar, aumento do tabagismo, do etilismo e inatividade física (FONTES; VIANNA, 2009).

Histórico das digitais

Os digitálicos, também conhecidos como glicosídeos cardíacos são substâncias responsáveis pelo aumento da contratilidade do miocárdio e são provenientes da dedaleira, cujo nome científico é *Digitalis sp.* Dentre os compostos contidos nessa planta responsáveis por seus efeitos de contração, destaca-se a digoxina. Outro composto que também pode ser citado é a ouabaína, cujos efeitos se assemelham à digoxina, porém, com duração mais curta (RANG et al., 2004).

As plantas que fornecem a maior parte dos glicosídeos cardíacos que são utilizados na clínica têm seus efeitos conhecidos há centenas de anos. O médico e botânico inglês Willian Withering, foi o primeiro pesquisador a descrever os efeitos clínicos da dedaleira púrpura ou *Digitalis purpúrea*. Estudos arqueológicos demonstram que egípcios e romanos utilizavam as plantas da espécie *Digitalis sp.* por conta de suas propriedades diuréticas e tóxicas (FOGLIO et al., 2006; KATZUNG, 2010).

Fontes dos compostos (digitoxina e digoxina)

Os fármacos mais utilizados para o tratamento da insuficiência do miocárdio são os glicosídeos cardíacos oriundos da planta *Digitalis sp*, da qual são obtidas a digitoxina e a digoxina. Contudo, é importante mencionar que existem ainda os chamados digitaloides com ação similar à da digoxina, extraídos de fontes diferentes, normalmente são encontrados nas espécies *Adonis vernalis* (falso heléboro), *Convallaria majalis* (Lis de Val-lées), *Urginea maritima* (albarrã-branca, cebola-de-albarrã etc.) e *Nerim ole-ander* (espirradeira). Os principais digitálicos são: convalatoxina, cimarina, oleandrina, proscillaridina e a G- e K-estrofantina. Em animais é possível encontrar compostos digitálicos que fazem parte das toxinas produzidas por anuros do gênero *Bufo*, mais especificamente o sapo-boi e o sapo cururu (SILVA, 2002; DORNELLES; MARQUES; RENNER, 2011).

A administração dos digitálicos pode ser feita por via oral ou parenteral. Quando utilizados por gestantes podem aumentar a contração uterina, podendo diminuir a duração do trabalho de parto. No caso da gestante, se o feto ou ambos apresentarem insuficiência cardíaca congestiva o fármaco de escolha para o primeiro trimestre é a digitoxina (particularmente quando afeta o feto diretamente), a medicação é efetuada na mãe ou então parenteralmente pelo cordão umbilical de maneira isolada ou em conjunto com diuréticos de alça. A Digoxina encontra-se disponível para administração intravenosa e as doses de manutenção podem ser administradas através de injeção intravenosa quando a dose oral for impraticável (GOODMAN; GILMAN, 2003; BATLOUNI, 2004).

Mecanismo de ação

Basicamente os digitálicos atuam no aumento da atividade vagal, inibindo assim a bomba de Na^+/K^+ . Eles ligam-se à região extracelular da bomba Na^+/K^+ ATPase (mais precisamente a subunidade α) aumentando a contração do sarcômero cardíaco por meio do aumento da concentração de cálcio livre que circundam as proteínas responsáveis pelo

processo de contração durante o movimento de sístole (RANG et al., 2004; KATZUNG, 2010).

A digoxina e a digitoxina tem efeito inotrópico positivo: age aumentando tanto a força quanto a velocidade. Da contração do músculo cardíaco e o faz por meio do aumento do tônus parassimpático. Em decorrência há a diminuição da velocidade de condução e, concomitante a isso o aumento no período refratário efetivo do nodo átrio-ventricular. De um modo geral as alterações na concentração iônica causadas pelos digitálicos ocasionam o efeito inotrópico positivo e os efeitos eletrofisiológicos diretos, além de seus efeitos tóxicos (CAETANO, 2008; HENRY, 2008).

A digoxina tem ação rápida, aproximadamente de 1 a 2 horas após sua administração oral, sua meia-vida é curta (35 a 40 horas), a excreção na maioria dos usuários (50 a 75%) é feita de maneira inalterada através da urina, a concentração sérica terapêutica permeia entre 0,5 a 2 ng/mL, as maiores concentrações podem ser encontradas no músculo cardíaco e esquelético bem como em órgãos tais como o fígado, cérebro e rins. A digitoxina tem uma maior meia-vida em comparação a digoxina (4 a 6 dias), sua ação é mais lenta (4 horas após administração oral sendo o efeito máximo em 8 horas), a absorção é de 90 a 100%. Dos 100 % que são absorvidos 95% ligam às proteínas contidas no plasma sanguíneo e os valores séricos de sua concentração total são em média de 90 a 25 mg/mL. A metabolização da digitoxina ocorre no fígado em sua maior parte (90%) e ocorre a formação da digoxina como seu metabólito ativo (HENRY, 2008).

Os efeitos hemodinâmicos encontrados nos digitálicos são decorrentes da sua ação indireta mediada por neuro-hormônios, e a ação direta sobre o coração. Em indivíduos normais, o digitálico quando utilizado aumenta a resistência periférica, diminuindo o retorno venoso e aumentando o consumo de oxigênio. Em pacientes com insuficiência cardíaca o efeito de contratilidade se mantém, mas a resistência periférica diminui, assim como o consumo de oxigênio, revelando poder terapêutico e efeitos desejáveis contra esta doença (BATLOUNI, 2004).

Farmacocinética

Com o passar da idade, ocorrem várias mudanças fisiológicas em nosso organismo. Isso se reflete com maior intensidade na farmacocinética das drogas, principalmente em pessoas de idade avançada. Mesmo sem possuir alterações funcionais, podem responder de maneiras diversas às várias drogas, o que aumenta a chance de ocorrer interações medicamentosas e intoxicações graves (MANGONI; JACKSON, 2004; AY-MANNS et al., 2010).

Com a idade avançada, têm-se alterações na absorção, na biodisponibilidade, na distribuição, no metabolismo e na eliminação de fármacos (CUSACK, 2004). Pacientes idosos, que fazem uso de polifarmácia por conta de outras doenças concomitantes, necessitam de atenção especial, já que é elevada a incidência de hospitalização e mortalidade devido a efeitos adversos de medicamentos nesse grupo de indivíduos (TSANG; GERSON, 1990; HAJJAR; CAFIERO; HANLON, 2007; SECOLI, 2010). Consequentemente, é comum a adoção de estratégias especiais na tentativa de diminuir esses riscos, devendo-se sempre preconizar o início do tratamento com doses baixas e aumenta-las conforme a necessidade (CUSACK, 2004; MANGONI; JACKSON, 2004; HAJJAR; CAFIERO; HANLON, 2007).

A digoxina é o glicosídeo cardíaco mais usado no mundo, principalmente na insuficiência cardíaca, mesmo com o surgimento de outros novos agentes. O mecanismo de ação dos glicosídeos cardíacos (digoxina, digitoxina e oubain) são muito semelhantes (GHEORGHIADÉ; VAN VELDHUISEN; COLUCCI, 2006; BRUNTON, 2010).

Quando em concentrações séricas ideais, a digoxina pode ter alguns efeitos positivos na morbimortalidade desses pacientes (GHEORGHIADÉ; VAN VELDHUISEN; COLUCCI, 2006). A digoxina é incompletamente absorvida via oral, sendo excretada intacta (cerca de 70-85%) pela urina (ADAMS et al., 2002; BRUNTON, 2010). A biodisponibilidade da digoxina varia entre 50 a 90% na dose oral, chegando a 100% através de formulações em cápsulas gelatinosas e na forma intravenosa. A digoxina

é administrada tipicamente na dose de 0,01 a 0,02 mg/kg inicialmente e 0,125 a 0,25 mg/dia na manutenção de concentrações plasmáticas de 1 a 2 µg/L (considerada na janela terapêutica, apesar de existirem evidências de que doses entre 0,5 a 1 µg/L possam ser usadas na insuficiência cardíaca congestiva) (IISALO, 1977; HAUPTMAN; KELLY, 1999; ADAMS et al., 2002; GHEORGHIADÉ; VAN VELDHUISEN; COLUCCI, 2006). A meia-vida da digoxina é de aproximadamente 36 a 48 horas, mas pode prolongada em casos de disfunção renal avançada, chegando até a 5 dias. Possui um volume de distribuição de cerca de 7,3L/kg, podendo estar diminuído em doenças renais e hipotireoidismo (IISALO, 1977; HAUPTMAN; KELLY, 1999; RATHORE et al., 2003).

As concentrações no plasma costumam estar menores que no coração, fígado e músculo esquelético (20 a 30% menor). A distribuição da digoxina é realizada cerca de 35 minutos após a dose oral, com início de ação cerca de 6 a 8 horas, atingindo então o equilíbrio em uma a duas semanas após o início do tratamento (IISALO, 1977; HAUPTMAN; KELLY, 1999; BRUNTON, 2010). Por possuir uma janela terapêutica estreita, variações plasmáticas de suas concentrações podem resultar em toxicidade. Doses normais podem causar sintomas tóxicos. É importante tentar individualizar as doses da digoxina baseadas na função renal e modificadas de acordo com sua resposta e concentrações plasmáticas, principalmente em idosos (MCLEAN; LE COUTEUR, 2004; AYMANNIS, et al., 2010).

Toxicidade da digoxina

Vários estudos demonstram que a intoxicação com o uso de digitálicos é associado a uma alta mortalidade em idosos (KERNAN et al., 1994; AHMED, 2007). O mecanismo de indução da de intoxicação por digitálicos não foi esclarecido (KERNAN et al., 1994).

Manifestações: Os sinais, sintomas e manifestações da toxicidade pela digoxina são conhecidos há muitos anos (AHMED, 2007; GEORGIPOULOU et al., 2009), sendo divididas em extra-cardíacas e cardí-

acas (HOLSTEGE, ELDRIDGE et al., 2006; GEORGIOPOULOU et al., 2009). Nos sintomas extra-cardíacos, é possível existir queixas visuais, tais como distúrbios de cor (principalmente entre o verde e amarelo), halos e faixas de luz, sendo mais comuns relatos de visão borrada. Alucinações foram descritas, sendo comum a presença de fadiga crônica (ROCCHETTI et al., 2003; HOLSTEGE; ELDRIDGE; ROWDEN, 2006). Náuseas e anorexia são extremamente comuns, podendo haver vômitos, que não são tão frequentes (GEORGIOPOULOU et al., 2009). Sintomas gastro-intestinais ocorrem em cerca de 30 a 70% dos pacientes com intoxicação digitálica (ROCCHETTI et al., 2003).

Um sério sinal de intoxicação digitálica, que deve ser criteriosamente observado, é a presença de hipercalemia (potássio sérico em concentrações maiores que 5,0 mEq/L), resultante do bloqueio da $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ difusamente pelo corpo, o que leva o potássio do espaço intracelular para o meio extracelular (DAVEY, 2002; ROCCHETTI et al., 2003; AHMED, 2007). A hipercalemia geralmente indica concentrações aumentadas de digoxina, principalmente em pacientes com disfunções renais, e devem ser prontamente encaminhadas para serviços de emergência (DAVEY, 2002; HOLSTEGE; ELDRIDGE; ROWDEN, 2006; AYMANNIS et al., 2010).

Outro efeito tóxico da digoxina são as arritmias, que geralmente acontecem no início do quadro de intoxicação (ROCCHETTI et al., 2003). Alguns ritmos devem ser considerados decorrentes de intoxicação digitálica até que se prove o contrário, tais como aparecimento de Bloqueios Atrio-Ventriculares (AV) Mobitz I, batimentos ectópicos de origem juncional AV ou ventricular, ausência de taquicardia atrial paroxística pelo bloqueio AV, ou um marca-passo juncional AV acelerado (MA et al., 2001; ROCCHETTI et al., 2003; HOLSTEGE; ELDRIDGE; ROWDEN, 2006; BRUNTON, 2010).

Apesar desses ritmos anormais, em muitos casos o acompanhamento clínico é suficiente, sem necessidade de alerta (MA et al., 2001). É preciso diferenciar os sinais e sintomas baseados em um estado de into-

xicação aguda (como em administração de altas doses de digoxina inadvertida ou propositalmente) ou intoxicação a longo prazo, que acontece em pacientes que usam o composto durante longos períodos de tempo em doses terapêuticas controladas (MA et al., 2001; HOLSTEGE; ELDRIDGE; ROWDEN, 2006). Os sinais e sintomas, contudo, são muito inespecíficos, e a medida da concentração sérica da digoxina pode ser muito útil no diagnóstico (ADAMS et al., 2002; RATHORE et al., 2003; AHMED, 2007).

Tratamento da intoxicação por digitálicos

Partindo do pressuposto de que as principais manifestações da toxicidade da digoxina baseiam-se nos distúrbios cardíacos, as terapias tradicionais mantêm tais desordens como foco principal (AHMED, 2007).

Em pacientes com muitos sintomas devido a bloqueios AV, a administração intravenosa de atropina é recomendada (HOLSTEGE; ELDRIDGE; ROWDEN, 2006). Em pacientes com arritmias ventriculares sintomáticas deve ser administrado lidocaína e fenitoína intravenosas como tratamento de escolha (LOPEZ-GOMEZ et al., 2000; HOLSTEGE; ELDRIDGE; ROWDEN, 2006). Entretanto, com a criação e comercialização de porções Fab de anticorpos antidigoxina purificados, o tratamento prolongado com as medicações citadas anteriormente não se justificam (LOPEZ-GOMEZ et al., 2000; EYER et al., 2010).

Terapias que utilizam agentes como colestiramina, carvão ativado ou colestipol também foram recomendados (PARK et al., 1985; RAWASHDEH et al., 1993), na tentativa de diminuir a absorção intestinal da digoxina, além de facilitar sua eliminação. Parece que o carvão é superior às resinas, principalmente nos casos de ingestão proposital de altas quantidades do digitálico (LALONDE et al., 1985).

Imunoterapia Antidigoxina - A imunoterapia utilizando porções Fab de anticorpos purificados de antissoro antidigoxina ovino, na tentativa de reverter a intoxicação digitálica em humanos, foi relatada pela primeira vez em 1976 (FLANAGAN; JONES, 2004). Por serem apenas

porções, causam menos reações alérgicas com maior distribuição nos tecidos e com aumento da depuração, filtração glomerular e eliminação renal (EYER et al., 2010). A digoxina possui maior afinidade para a ligação aos fragmentos Fab-antidigoxina do que com o receptor fisiológico responsável pelos sinais tóxicos. Os fragmentos iniciam sua ação rapidamente em cerca de poucos minutos, possuindo um volume de distribuição de cerca de 0,4L/kg e meia vida de 12 a 20 horas em pacientes com função renal normal (essa meia vida pode aumentar varias vezes em pacientes com distúrbios renais).

A administração das porções Fab-antidigoxina é bem tolerada, mas podem ocorrer efeitos adversos, como reações alérgicas brandas, sem relatos de sérias reações anafiláticas. Pode ocorrer exacerbação da insuficiência cardíaca, com surgimento de fibrilação atrial e hipocalcemia (FLANAGAN e JONES, 2004).

Como a estabilidade do complexo Fab-digoxina diminui com o tempo, a administração de quantidades inadequadas pode resultar em um aumento rebote nas concentrações de digoxina livre pela mudança das concentrações que estavam alojadas no meio intracelular, o que pode ocasionar retorno da toxicidade. Outro aspecto importante é que, como as porções Fab se ligam na digoxina, suas concentrações séricas ficam inapropriadas de serem medidas, pois a quantidade de digoxina extravascular estará aumentada devido a ação da antidigoxina, o que torna ineficaz e insignificante tal medida (DIDOMENICO et al., 2000; FLANAGAN; JONES, 2004; EYER et al., 2010).

Contudo, a administração de porções Fab-antidigoxina é extremamente eficaz. Estudos multicêntricos mostram que ela é eficiente na reversão rápida dos sinais e sintomas da intoxicação digitálica em cerca de 80 a 90% dos pacientes submetidos à imunoterapia (BATEMAN, 2004). Em muitos pacientes, a reversão completa ocorreu em 4 horas, sendo que a principal razão de falta de efetividade foi o uso de dosagens inadequadas e diagnósticos incorretos (Idem). Entretanto, o uso da imunoterapia é extremamente cara se comparado com as medidas de

suporte padrão e seu uso ainda é criterioso (MCMILLIN et al., 2002), apesar de diminuir o tempo de resposta e obtenção de cura em 72% (DIDOMENICO et al., 2000). Existem duas preparações comerciais de porções Fab-antidigoxina disponíveis nos Estados Unidos (DIGIBIND e DIGIFAB) (MCMILLIN et al., 2002).

Referências bibliográficas

ADAMS, K. F., JR. et al. Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v. 39, n. 6, p. 946-953, 2002.

AHMED, A. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in geriatric heart failure: importance of low doses and low serum concentrations. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 62, n. 3, p. 323-329, 2007.

AYMANNS, C. et al. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 5, n. 2, p. 314-327, 2010.

BATEMAN, D. N. Digoxin-specific antibody fragments: how much and when? **Toxicol Rev**, v. 23, n. 3, p. 135-143, 2004.

BATLOUNI, J. A. F. R. **Farmacologia e terapêutica cardiovascular**. 2 ed., São Paulo: 2004.

BRUNTON, L. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 11 ed., Porto Alegre: Mc Graw Hill, 2010, p. 796-797.

CAETANO, N. **BPR- Guia de Remédios**. 9 ed., São Paulo: 2008.

CUSACK, B. J. Pharmacokinetics in older persons. **Am J Geriatr Pharmacother**, v. 2, n. 4, p. 274-302, 2004.

DAVEY, M. Calcium for hyperkalaemia in digoxin toxicity. **Emergency Medicine Journal**, v. 19, n. 2, p. 183, 2002.

DIDOMENICO, R. J. et al. Analysis of the use of digoxin immune fab for the treatment of non-life-threatening digoxin toxicity. **Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics**, v. 5, n. 2, p. 77-85, 2000.

DORNELLES, M., MARQUES, M., RENNER, M. Revisão sobre toxinas de Anura (Tetrapoda, Lissamphibia) e suas aplicações biotecnológicas. **Ciência em Movimento: Biociências e Saúde**, p. 103-114, 2011.

EYER, F. et al. Free and total digoxin in serum during treatment of acute digoxin poisoning with Fab fragments: case study. **Am J Crit Care**, v. 19, n. 4, p. 391-487, 2010.

FLANAGAN, R. J.; JONES, A. L. Fab antibody fragments: some applications in clinical toxicology. **Drug Saf**, v. 27, n. 14, p. 1115-1133, 2004.

FONTES, A.C.D.; VIANNA, R. P. T. Prevalência e fatores associados ao baixo nível de atividade física entre estudantes universitários de uma universidade pública da região Nordeste - Brasil. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v. 12, n. 1, p. 20-29, mar. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2009000100003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 10 fev. 2016.s

FOGLIO M. A. et al. Plantas medicinais como fonte de recursos terapêuticos: um modelo multidisciplinar. **Multiciência: construindo a história dos produtos naturais**. Campinas, n. 7, p. 1-8, out. 2006.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

GEORGIPOULOU, V. V. et al. Digoxin therapy does not improve outcomes in patients with advanced heart failure on contemporary medical therapy. **Circ Heart Fail**, v. 2, n. 2, p. 90-97, Mar. 2009.

GHEORGHIADÉ, M.; VAN VELDHUISEN, D. J.; COLUCCI, W. S. Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. **Circulation**, v. 113, n. 21, p. 2556-2564, May 2006.

GOODMAN, L. S. GILMAN, A. G. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

HAJJAR, E. R.; CAFIERO, A. C.; HANLON, J. T. Polypharmacy in elderly patients. **Am J Geriatr Pharmacother**, v. 5, n. 4, p. 345-351, Dec. 2007.

HAUPTMAN, P. J.; KELLY, R. A. Cardiovascular Drugs: Digitalis. **Circulation**, v. 99, n. 9, p. 1265-1270, Mar. 1999.

HENRY, J. B. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais**. 20 ed., Barueri: Manole, 2008.

HOLSTEGE, C. P.; ELDRIDGE, D. L.; ROWDEN, A. K. ECG manifestations: the poisoned patient. **Emerg Med Clin North Am**, v. 24, n. 1, p. 159-177, VII, Feb. 2006.

IISALO, E. Clinical pharmacokinetics of digoxin. **Clin Pharmacokinet**, v. 2, n. 1, p. 1-16, 1977.

ISAKSON, S.; MAISEL, A. Peptídeos natriuréticos no prognóstico de insuficiência cardíaca congestiva. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 87, p. 73-74, 2006.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 10 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

KERNAN, W. N. et al. Incidence of hospitalization for digitalis toxicity among elderly Americans. **Am J Med**, v. 96, n. 5, p. 426-431, 1994.

LALONDE, R. L. et al. Acceleration of digoxin clearance by activated charcoal. **Clin Pharmacol Ther**, v. 37, n. 4, p. 367-371, 1985.

LOPEZ-GOMEZ, D. et al. Severe digoxin poisoning: the successful use of the classic treatment. **Rev Esp Cardiol**, v. 53, n. 3, p. 471-472, 2000.

MA, G. et al. Electrocardiographic manifestations: digitalis toxicity. **J Emerg Med**, v. 20, n. 2, p. 145-152, 2001.

MANGONI, A. A.; JACKSON, S. H. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. **Br J Clin Pharmacol**, v. 57, n. 1, p. 6-14, 2004.

MCLEAN, A. J.; LE COUTEUR, D. G. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. **Pharmacol Rev**, v. 56, n. 2, p. 163-184, 2004.

MCMILLIN, G. A. et al. Comparable effects of DIGIBIND and DigiFab in thirteen digoxin immunoassays. **Clin Chem**, v. 48, n. 9, p. 1580-1584, 2002.

MCMURRAY, J. J. V.; STEWART, S. The burden of heart failure. **European Heart Journal Supplements**, v. 4, Suppl D, p. D50-D58, 2002.

PARK, G. D. et al. The effects of activated charcoal on digoxin and digitoxin clearance. **Drug Intell Clin Pharm**, v. 19, n. 12, p. 937-941, 1985.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 5 ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

RATHORE, S. S. et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. **JAMA**, v. 289, n. 7, p. 871-878, 2003.

RAWASHDEH, N. M. et al. Gastrointestinal dialysis of digoxin using cholestyramine. **Pharmacol Toxicol**, v. 72, n. 4-5, p. 245-248, 1993.

ROCCHETTI, M. et al. Diverse toxicity associated with cardiac Na⁺/K⁺ pump inhibition: evaluation of electrophysiological mechanisms. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 305, n. 2, p. 765-771, 2003.

SECOLI, S. R. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 63, p. 136-140, 2010.

SILVA, P. **Farmacologia**. 6 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

TSANG, P.; GERSON, B. Understanding digoxin use in the elderly patient. **Clin Lab Med**, v. 10, n. 3, p. 479-492, 1990.

VILLACORTA JR., H.; MESQUITA, E. T. Aplicações clínicas do peptídeo natriurético do tipo B. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 86, p. 251-255, 2006.

Capítulo 8

FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS ORAIS

Diana Figueiredo de Santana Aquino

Edna K. Kassuya Iriguchi

Isabella Cristina Dias

Mário Luiz Marques Pinelli

Tiago Andrade de Oliveira e Silva

Diabetes Mellitus é o nome dado a um conjunto de desordens metabólicas progressivas e crônicas do corpo humano, no qual há uma tolerância anormal ao metabolismo da glicose (monossacarídeo responsável pelo equilíbrio energético), ou seja, uma condição não homeostática da glicose, que, a longo prazo, gera uma série de condições que contribuem para uma mortalidade prematura (MOLITCH, 1990; IDF, 2011).

Trata-se de uma doença de grande proporção, visto que nos Estados Unidos afeta por volta de 24 milhões de pessoas (equivalente a 7,5% da população), com altas estimativas de incidência para os próximos anos. Já no Brasil as estimativas são divergentes, porém, acredita-se que 7,6% da população entre 30 e 69 anos seja afetada (WILD et al., 2004). Na figura 1, pode-se observar a previsão da prevalência no mundo em 2030.

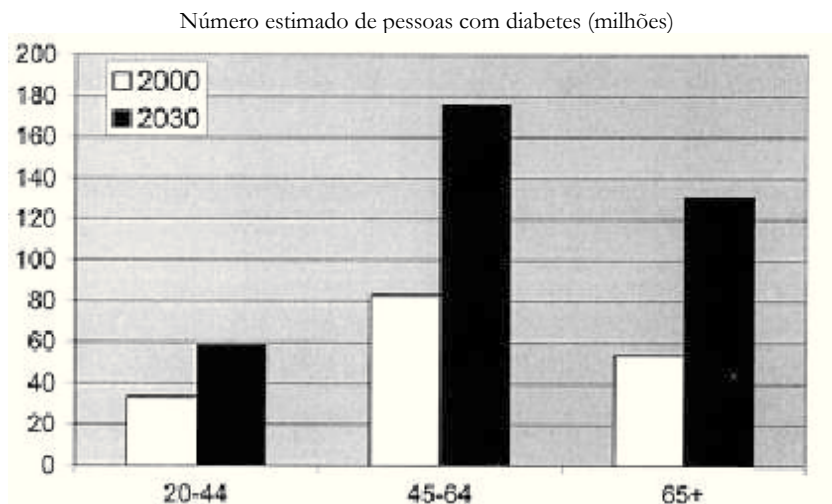


Figura 1: Prevalência de casos no mundo para 2030 segundo Wild et al., 2004.

Essa anormalidade ocorre quando há alguma falha na secreção ou na ação do hormônio Insulina (produzida pelas células β da subunidade endócrina do pâncreas) ou em ambas as etapas. Baseado nisso, há uma divisão que enquadra essa patologia em vários tipos: *Diabetes Mellitus* tipo I (DM1), *Diabetes Mellitus* Tipo II (DM2), defeitos genéticos da função de células β , defeitos genéticos no processamento da insulina ou na sua ação, defeito no pâncreas exócrino, endocrinopatias, infecções, drogas, síndromes genéticas associadas a diabetes, incluindo a *Diabetes Mellitus* estacional. As que mais se destacam são as duas primeiras (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2005).

A DMT 1 ou insulino-dependente (uma denominação desatualizada) é um tipo de diabetes em que não há uma correta secreção de insulina. Isso ocorre em virtude da destruição autoimune das ilhotas de Langerhans (porção secretora endócrina do pâncreas), sendo que os linfócitos T (CD4+, com predomínio do subtipo T_H1 e CD8+) e citocinas locais atacam predominantemente as células β . Além disso, autoanticorpos também são detectados nessa fisiopatologia, reagindo com os antígenos GAD

das células supracitadas (MOLITCH, 1990). Esse tipo de diabetes já foi denominada “diabetes juvenil” por acometer mais crianças, porém 10% dos casos ocorrem nas demais faixas etárias (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2005).

Já a DMT 2 tem como etiologia principal a resistência tissular periférica à insulina na qual é observada redução na expressão de receptores, redução na fosforilação do receptor e da atividade na tirosina cinase, anormalidades na via de sinalização da Insulina e alterações estruturais do GLUT-4, dentre outras modificações. Aliado a isso, há uma resistência da ligação da insulina nos demais tecidos (anormalidade na resposta secretora das células β), fazendo com que este hormônio fique na corrente sanguínea gerando quadros de hiperglicemia. A etiologia ainda é considerada multifatorial e não esclarece todos os pontos, porém sabe-se que fatores ambientais, sedentarismo, hábitos alimentares, obesidade (principalmente com aumento da gordura visceral e abdominal) e fatores genéticos (anormalidades nos genes que fazem parte da via sinalizadora ou que codificam os receptores específicos) estão intimamente relacionados ao desenvolvimento da doença (Idem). Diabetes mellitus do tipo II corresponde a 80 a 90% dos casos de diabetes (MOLITCH, 1990).

As principais manifestações diagnósticas da *Diabetes Mellitus* são: poliúria, polifagia, polidipsia, perda de peso e cetoacidose. Já as complicações mais comuns são: Doença Macrovascular Diabética, Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), Gangrena das Extremidades Inferiores, Arteriosclerose Hialina, Microangiopatia Diabética, Esclerose Mesangial Difusa, nefropatia diabética, retinopatia diabética e Neuropatia Diabética (VARDI et al., 2008).

O diagnóstico é realizado por três critérios, conforme a Sociedade Brasileira de Diabetes: sintomas clássicos de poliúria, polidipsia e perda de peso associados a uma glicemia aleatória acima de 200mg/dl, glicemia de jejum acima de 126mg/dl ou glicemia após 2 horas de ingestão de 75g de glicose acima de 200mg/dl (SBD, 2009). Porém, alguns estágios pré-clínicos são identificáveis, conforme é mostrado abaixo.

Tabela 1: Diagnóstico do Diabetes Mellitus pelo auxílio da dosagem plasmática em mg/dl (SBD, 2009).

Grau de Tolerância	Jejum	Teste Oral de Tolerância à Glicose 75g – 2h
Normalidade	< 100	<140
Glicose plasmática de jejum alterada	100<glicemia<126	
Tolerância à Glicose ou Pré-Diabetes	100< 126	140<glicose<200
Diabetes Mellitus	≥126	≥200

Para o tratamento, além da mudança dos hábitos alimentares e de vida, conta-se com o tratamento farmacológico, que dispõe de inúmeras drogas, as quais serão expostas nos próximos tópicos. No entanto, depende-se muito da aderência do paciente, que é fundamental para o sucesso terapêutico (CRAMER; ROY; BURRELL, 2008).

SULFONILUREIAS

As sulfonilureias (SU) foram as primeiras drogas orais desenvolvidas como hipoglicemiantes. A atividade hipoglicêmica das sulfonilureias foi descoberta na Segunda Guerra Mundial quando Marcel Janbon, um clínico francês, notou que diversos pacientes apresentavam hipoglicemia ao serem tratados contra febre tifoide com um derivado de sulfonamida (RANG; DALE, 2007). Logo após, Laubatières notou que em animais pancreatectomizados as sulfonilureias não surtiavam o menor efeito na glicemia, levando-o a concluir que a droga agia aumentando a secreção de insulina (RIBEIRO, 1940). Assim, tal classe também é conhecida como secretagogo de insulina. A primeira sulfonilureia disponível para uso clínico foi a carbutamida, produzida em 1955 na Alemanha. Em seguida, diversas outras sulfonilureias dessa primeira geração tornaram-se disponíveis no mercado americano, incluindo a tolbutamida, a clorpropamida, a tolazemida e a acetoxamida (Idem).

Em 1984 uma segunda geração foi lançada, fazendo parte desse novo grupo a glibenclami da, a glipizida e a glimepirida (Idem) a qual é, por vezes, considerada uma sulfonilureia de terceira geração. Atualmente, no Brasil são comercializadas as seguintes sulfonilureias: Clorpropamida (1ª geração), Glibenclamida (2ª geração), Gliclazida (2ª geração), Glimepirida (2ª geração) e Glipizida (2ª geração).

Mecanismo de ação e administração

Estes agentes possuem como principal mecanismo de ação a habilidade de aumentar o nível de secreção de insulina. Em condições fisiológicas a estimulação da liberação de insulina é iniciada pela glicose que ao se ligar no GLUT-2 é transportada para dentro da célula. Após a entrada da glicose na célula, ocorre a formação de ATP que se liga no canal de potássio dependente de adenosina trifosfato (ATP) impedindo o efluxo de Potássio, o que leva à despolarização da membrana e ao influxo de cálcio através de canais dependentes de voltagem. O mecanismo específico pelo qual a secreção de insulina é aumentada inicia-se com a ligação dos agentes a receptores de sulfonilureia (SUR-1) que está presente no canal de potássio dependentes de ATP. Essa ligação resulta no fechamento de canais de potássio dependentes de (ATP, levando à despolarização da membrana e ao influxo de cálcio através de canais dependentes de voltagem. A secreção de insulina é então aumentada (CEFALU, 2007). A terapia com sulfonilureia deve ser iniciada com baixa dosagem e aumentada em intervalos de duas a quatro semanas de acordo com a necessidade e acompanhada de perto pelo médico responsável.

Farmacocinética e reações adversas

As sulfonilureias apresentam um efeito dose-resposta. Contudo, o efeito máximo da redução da glicose sanguínea é normalmente alcançado com doses bem abaixo do máximo recomendado para a maioria das drogas. Em estudo publicado por Bailey et al., (1994) e Sinclair et al., (2013), os principais efeitos adversos são hipoglicemia e ganho de peso de um a

quatro kilogramas. O uso associado com outros agentes hipoglicemiantes orais, tais como, metformina ou uma glitazona, pode aumentar o risco de uma hipoglicemia induzida. As sulfonilureias devem ser evitadas em pacientes cuja hipoglicemia possa causar algum dano ou alguma complicação ocupacional (Idem).

Os pacientes devem ser ensinados a reconhecer os sinais decorrentes da liberação de adrenalina que levam a hipoglicemia como a taquicardia, sudorese, tremor. O auto monitoramento da glicemia deve ser considerado durante as primeiras semanas de terapia. Caso a hipoglicemia acontecer antes da meta de glicemia estabelecida, ou se um aumento na dosagem não surtir efeito, deve-se voltar à dosagem anterior ou considerar a troca de medicação (Idem). Além disso, para os pacientes tratados com insulina que estão substituindo a terapia atual por sulfonilureia, ou outro hipoglicemiante oral, há sempre o perigo de ocorrer uma descompensação metabólica. Tal medida deve ser feita apenas por um especialista e com bastante precaução.

Indicações terapêuticas

As sulfonilureias têm sido reservadas aos pacientes que não estão acima do peso. De acordo com o Estudo Prospectivo de Diabetes no Reino Unido (UKPDS), ao contrário do que se imaginava, as sulfonilureias possuem um efeito cardioprotetor contra infarto do miocárdio. Contudo, a hipoglicemia severa tem sido associada a eventos coronarianos e podem precipitar arritmias (Idem).

Metiglinidas

As metiglinidas são um grupo de fármacos que foram introduzidos no mercado, em 1998, através da repaglinida (derivada do ácido benzoico) e, posteriormente, em 2001, com a introdução da nateglinida (derivada da D-fenilalanina) (MENÉNDEZ, 2002; SILVA; LOPES; SOARES, 2010).

Mecanismo de ação e administração

Caracteriza-se pela estimulação da subunidade SUR-1 dos canais de potássio dependentes de ATP, fazendo com que haja o aumento do cálcio intracelular e ocorra a exocitose das vesículas de insulina, como também ocorre com as Sulfoniureias (SILVA; LOPES; SOARES, 2010). Esses medicamentos são ingeridos, via oral, antes das refeições. Eles possuem um efeito rápido na sensibilização do receptor, são fármacos de curta duração com uma meia-vida mais curta que as Sulfoniureias (sendo a da Nateglinida mais curta que da Repaglinida), o que gera um menor risco de quadros hipoglicêmicos. A eficácia da classe ainda é passageira, pois gera, de forma progressiva, a falência das células β e sua posterior incompetência. Porém, quanto ao efeito terapêutico, a Repaglinida é associada ao das Sulfoniureias, tanto no período pré-prandial quanto no pós-prandial, ao passo que a Nateglinida é somente no pós-prandial (MENÉNDEZ, 2002).

Farmacocinética e reações adversas

Sua excreção se dá por via biliar, o que gera uma maior vantagem quanto à administração em pacientes renais crônicos (SILVA; LOPES; SOARES, 2010). Quanto aos efeitos colaterais, cita-se o aumento de peso. No entanto, ainda não foram comprovadas quaisquer relações com eventos patológicos cardiovasculares (como Infarto Agudo do Miocárdio) ou até microvasculares (MENÉNDEZ, 2002).

Indicação terapêutica

Sua indicação no esquema terapêutico geralmente vem associada a outras classes, como as sulfoniureias e metformina, sendo raramente escolhida como primeira opção terapêutica ou administração única (Idem).

BIGUANIDAS

Já em relação às biguanidas, os representantes dessa classe são metformina e a fenformina, sendo os fármacos de primeira escolha no tratamento da diabetes, devido ao pequeno número de reações adversas que apresentam. É indicada a pacientes portadores de diabetes tipo 2, especialmente pacientes obesos ou em sobrepeso e sem problemas renais (RANG et al., 2007). A metformina (dimetilbiguanida) é composto ativo hipoglicemiante obtido Liliac (*Galega officinalis*) utilizada na Europa como erva medicinal contra o diabetes (BAILEY; DAY, 1989; BAILEY; TURNER, 1996; WYSOWSKI; ARMSTRONG; GOVERNALE, 2003). Outros compostos biguanidas como a fenformina são derivados da molécula de metformina.

Mecanismo de ação e administração

Apesar do mecanismo de ação destes fármacos ainda não estar muito bem esclarecido, a metformina age de forma a melhorar a ação da insulina no fígado, diminuindo a produção de glicose pelo mesmo, aumentando a captação de glicose e estimulando a glicogênese. Sua ação no adipócito baseia-se na inibição da lipólise diminuindo a disponibilidade de ácidos graxos, aumentando o número de receptores de insulina e consequentemente sua afinidade (ARAÚJO, BRITTO e PORTO DA CRUZ, 2000; SANTOS, 2009). Várias evidências experimentais indicam que a proteína quinase ativada por AMP (AMPK) seja um alvo importante da ação da metformina. A AMPK é responsável pela ativação de vias que aumentam a síntese de ATP, como a glicólise e oxidação de ácidos graxos. A metformina e outros derivados de biguanidas bloqueiam a AMPK e inibem a gliconeogênese hepática (SANTOMAURO JR. et al., 2008).

Farmacocinética e reações adversas

Os efeitos colaterais geralmente são poucos e de baixa gravidade. Em geral são provenientes de desconfortos gastrointestinais característi-

cos do início do tratamento e vão desaparecendo com a continuidade da terapêutica (ARAÚJO; BRITTO; PORTO DA CRUZ, 2000). Este efeito pode aparecer em 20% dos casos tratados, e nos casos mais graves interferir na absorção de vitamina B12 pelo intestino (Idem).

É um fármaco estável, de absorção intestinal e excreção do metabolito inativo pela urina. Tem meia vida de duas horas e com distribuição através dos líquidos corporais através da albumina, pela qual será carregado até atingir o tecido alvo (ASSUNÇÃO; SANTOS; COSTA, 2002).

Indicação terapêutica

Esta classe de medicamentos é indicada para o tratamento do diabetes tipo 2, na dose de 500 mg três momentos e associado às refeições. Estes medicamentos podem ser utilizados isolados ou em associação, melhorando a efetividade terapêutica. Devem ser utilizados com cautela nos pacientes com disfunções tanto hepáticas quanto renais (GOMES; CAILLEAUX; TIBIRIÇÁ, 2005).

Inibidores da alfa glicosidase

Os inibidores da alfa-glicosidase, acarbose e miglitol, encontram-se na classe dos fármacos que diminuem a absorção de glicídeos. Após uma refeição, a taxa glicêmica de um indivíduo fica aumentada devido ao processo de digestão de carboidratos (KAHN et al., 2009).

A acarbose é um produto biotecnológico descoberto em 1990 (GANESAN, 2008), provindo da fermentação de actinomicetos (*Actinoplanes utabensis*) e utilizado como inibidor da alfa-glicosidase e da amilase pancreática (KAHN et al., 2009). Estudos realizados a partir de ensaios clínicos randomizados, duplo-cego e controlado por placebo, comprovaram a eficácia da acarbose em pacientes com DM2 (BRAUN; SCHÖNHERR; MITZKAT, 1996). Outros tratamentos também realizados com a acarbose demonstraram uma queda de 25% no risco de progressão para DM2 e relativa diminuição no risco de doenças cardiovasculares (CHIASSON et al., 2003).

Mecanismo de ação e administração

O mecanismo de ação da acarbose consiste na inibição enzimática da alfa-glicosidase intestinal impedindo a degradação de polissacarídeos em monossacarídeos, diminuindo assim a taxa de glicemia pós-prandial (BOLEN et al., 2007) e estudos mostraram que houve redução dos níveis de glicemia em jejum e diminuição dos níveis de HbA1C (DA SILVA, 2001).

A taxa de glicemia pós-prandial mede a quantidade de glicose presente na corrente sanguínea em um tempo de uma a duas horas após uma refeição. Em pacientes com DM essas taxas tendem a ser mais elevadas do que em pessoas normais. Estudos comprovam que elevadas taxas de glicemia pós-prandial são fatores de risco cardiovasculares (GROSS et al., 2000). A acarbose retarda a absorção pós-prandial de glicose proveniente da alimentação, diminuindo o pico pós-prandial de glicose (FUCHS; WANNMACHER, 2010).

A hiperglicemia em jejum é resultado da produção excessiva de glicose com relação à sua utilização (KAHN et al., 2009). Pacientes acometidos pela DM apresentam aumentadas taxas glicêmicas de jejum (HOLLANDER et al., 2001). O tratamento com acarbose leva a uma redução na toxicidade por glicose proveniente da diminuição do pico pós-prandial, o que resulta na redução dos níveis de glicemia em jejum (KAHN et al., 2009).

A HbA1C, ou hemoglobina glicada se liga à glicose servindo como indicadora de hiperglicemia, o que é o caso dos diabéticos, sendo assim sua dosagem é realizada como teste de rastreio no controle glicêmico em quadros de diabetes (KILPATRICK, 2008; LEE; SAFRANEK, 2006).

As taxas ideais de HbA1C devem permanecer numa faixa de 6,5% a 7%. Pacientes com DM2 apresentam níveis alterados de HbA1C, o que caracteriza altos níveis de glicose plasmática, podendo resultar em problemas de toxicidade ao organismo. Para tanto, a classe dos antidiabéticos orais inibidores da alfa-glicosidase por diminuírem a absorção de

carboidratos da dieta e consequentemente a hiperglicemia pós-prandial, reduzem também a quantidade de HbA1C (SACKS, 2006).

Com a redução dos níveis de HbA1C, tem-se também a redução dos produtos finais gerados pela glicação avançada da hemoglobina, processo no qual se estende a várias proteínas do organismo, e que pode acabar em aumento de complicações crônicas do diabetes (SACKS et al., 2002).

A administração da acarbose deve ser feita três vezes ao dia, antes de cada refeição. As doses iniciais vão de 25 a 50 mg, e devem aumentar com o passar do tratamento, sendo a dose máxima de 300 mg (FUCHS; WANNMACHER, 2010). Na maioria das vezes a acarbose é utilizada junto a outros antidiabéticos orais, como a metformina e sulfonilureias (SBD, 2009).

Farmacocinética e reações adversas

A metabolização da acarbose acontece no trato gastrointestinal, através de bactérias da flora intestinal e enzimas do sistema digestório. Após absorção, 51% do medicamento é excretado pelas fezes em um período de 96 horas (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2007).

Segundo Kahn et al. (2009), a acarbose tem como sítio primário de ação, os enterócitos no trato gastrointestinal, e apesar de ter uma absorção muito baixa (em torno de 2%), é metabolizada por bactérias a vários intermediários como o 4-metilpirogallol, que são absorvidos e excretados como sulfatos ou glicuronidatos.

As reações adversas causadas pela acarbose são na maioria de efeito gastrointestinal. Efeitos como flatulências, cólicas abdominais, diarreia ou constipação também podem aparecer (JOSSE et al., 2007). Com o uso da acarbose, alguns pacientes também podem apresentar baixos níveis séricos de cálcio e vitamina B6 plasmática, pequenas reduções do hematócrito e transaminases séricas elevadas (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2007).

Indicação terapêutica

A acarbose é um medicamento indicado para pacientes pré-diabéticos e pacientes com DM2 altamente hiperglicêmicos. Pode ser indicada com segurança a pacientes idosos com DM2, uma vez que apresenta significativa redução na glicemia em jejum e pós-prandial sem haver casos de hipoglicemia (JOSSE et al., 2003).

Em tratamentos de pacientes obesos, à acarbose pode ser adicionada a metformina para obter-se o controle glicêmico, uma vez que a acarbose não apresenta aumento de peso como reações adversas (PHILIPS et al., 2003).

O medicamento deve ser contraindicado em casos de problemas gastrointestinais, cirrose e taxa de filtração glomerular inferior a 25 mL/min./1,73m² (HANEDA; MORIKAWA, 2009). Em casos de hipersensibilidade à acarbose, cetoacidose diabética, ulceração do cólon, gravidez, lactação e em crianças, a acarbose também não é indicada (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2007).

Interações medicamentosas

Segundo Korolkovas e França (2007), a acarbose pode causar interações medicamentosas quando administrada com fármacos que produzem hiperglicemia como corticoesteroides, produtos tireoidianos e estrogênios, tiazídicos, fenotiazinas, anticoncepcionais orais, isoniazida, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, fenetoína e bloqueadores dos canais de cálcio, podendo interferir no controle da glicemia.

O uso de adsorventes intestinais, também conhecidos como agentes intraluminais, usados como antidiarreicos, como o Caolin (RANG et al., 2007), e medicamentos à base de enzimas digestivas também podem reduzir o efeito da acarbose, devendo ser evitados durante o tratamento. Fármacos usados no tratamento de doenças cardiovasculares como a digoxina e o propanol (Idem) ou a ranitidina, podem ser administrados em associação com a acarbose sem provocar alterações farmacocinéticas (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2007).

GLITAZONAS OU TIAZOLIDINEDIONAS

Tiazolidinedionas (TZDs), também denominadas glitazonas, foram descobertas no início de 1980, quando pesquisadores japoneses tentaram sintetizar mais um potente fibrato hipolipemiante (drogas utilizadas para diminuição dos níveis lipídicos do sangue). Em 1975, o laboratório Takeda sintetizou 71 análogos de clofibrato e testou as propriedades hipolipemiantes. Curiosamente, alguns dos compostos mostraram tanto efeito hipolipemiante quanto hipoglicemiante em ratos diabéticos (KAWAMATSU et al., 1980). O protótipo desta família era a ciglitazona. Troglitazona foi o primeiro medicamento desta classe aprovado para uso clínico nos Estados Unidos (1997), mas, infelizmente, foi retirado do mercado devido a hepatotoxicidade (WATKINS; WHITCOMB, 1998). Sintetizado em 1988, BRL-49653, mais tarde conhecida como a rosiglitazona, foi mostrada para normalizar os níveis de glicose e melhorar a sensibilidade dos tecidos em roedores (OAKES et al., 1994; CANTELLO et al., 1994).

Em paralelo, o Laboratório Takeda desenvolveu um outro composto TZD, pioglitazona (AD-4833), (SOHDA et al., 1990) que também melhorou a glicose e níveis de lipídeos em pacientes com diabetes tipo 2. Em 1999, Rosigitazona e Pioglitazona foram aprovados nos Estados Unidos para o tratamento do DM2.

Em setembro de 2010 a Anvisa (Agência de Vigilância Sanitária) cancelou o registro do medicamento Avandia, fabricado pela empresa GlaxoSmithKline, que tem como princípio-ativo a substância rosiglitazona. A nota foi divulgada no DOU (Diário Oficial da União):

Considerando que medicamentos contendo rosiglitazona como princípio-ativo apresentam relação benefício/risco desfavorável em relação ao benefício, especialmente pela alta probabilidade de ocorrência de doenças isquêmicas; considerando que existem alternativas terapêuticas mais seguras para as mesmas indicações da rosiglitazona, resolve: Art.1º Cancelar, como medida de interesse sanitário o registro dos medicamentos contendo o princípio-ativo rosiglitazona em

todas suas apresentações farmacêuticas e associações, conforme relação anexa, por considerar que os riscos superam os benefícios. (BRASIL, Resolução-RE nº 4.466, de 28 de set. 2010).

Mecanismo de ação e administração

O mecanismo de ação das glitazonas consiste na ligação aos receptores nucleares PPARs (receptores ativados por proliferadores de peroxissoma) do tipo γ , na qual há uma mudança conformacional no receptor, que permite a ligação com receptor do ácido retinoico (RXR) e recrutamento de um ou mais coativadores. A interação deste complexo heterodímero com regiões nucleares responsivas determinará a transcrição de aproximadamente 500 genes, sendo que, deste universo, os de nosso conhecimento ainda são minoria, relacionados principalmente ao metabolismo lipídico, glicídico e diferenciação celular (19).

Farmacocinética e reações adversas

De 15 a 30% são excretadas pela urina e o restante pelas fezes. Sofre rápida absorção após administração oral, atingindo o pico da concentração plasmática em duas horas, prolongando esse pico de três a quatro horas quando administradas com alimentos (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2008). As reações adversas são edema, anemia, aumento de peso, insuficiência cardíaca e fraturas (SBD, 2009). Estudos realizados por Zanchi et al., (2011) com 16 pessoas diagnosticadas como portadores da DM2, durante o período tratado com a Pioglitazona, mostraram que a droga diminui os níveis do paratormônio (PTH), aumentando a excreção média de cálcio urinário (hipercalcúria) em 45% nas primeiras 24 horas, contribuindo para o risco de fraturas.

Indicação terapêutica

A pioglitazona é sugerida se existir resistência à insulina marcada (PINTO et al., 2011) porque interfere nos mecanismos do tecido adipo-

so, fígado e músculo, resultando em melhora da sensibilidade à insulina (MARTENS et al., 2002). Reduz a HbA1c em 1% a 2,2% em média (OLIVEIRA; MILECH, 2004).

Gliptinas ou inibidores de DPP-4

As Gliptinas ou Inibidores de DPP-4 foram aprovados para uso comercial no mercado brasileiro na primeira década dos anos 2000 em suas duas formulações principais: a Sitagliptina (primeira a ser lançada) e Vildagliptina, sendo discutidas no mesmo ano e incluídas nos protocolos da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2007). Em 2009, o FDA aprovou o uso da Saxagliptina, última formulação da classe a ser lançada.

Mecanismo de ação e administração

Nessa vertente, esses fármacos foram elaborados para estimular a secreção de insulina nas células β no pâncreas, bem como inibir de secreção do glucagon, com atuação também na estabilização do peso dos pacientes (GARBER, 2010; NYENWE et al., 2011). De maneira mais específica, o conceito de “Incretinas” foi descrito por Creutzfeld em 1979 e afirmava serem hormônios produzidos no trato gastrointestinal que atuavam no estímulo de produção de insulina na presença de glicose, atuando como um amplificador do sinal (GIRARD, 2008). Tendo em vista o foco metabólico em que estava envolvido, em 1966 o DPP-4 ou CD-26 foi descrito por Havu e Glenner como uma enzima que atua na inativação do GLP-1 e do GIP, fazendo com que haja quadros de hiperglicemia (VERSPOHL, 2009).

Com isso, esses fármacos agem na modificação de um aminoácido prolina na molécula de DPP-4, fazendo com que haja uma modificação funcional, aumentando a atividade da GLP-1 no período pós-prandial em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2. Eles não são considerados agentes miméticos, embora sejam parecidos, e sim potencializadores de um efeito hipoglicemiante (VERSPOHL, 2009; NYENWE, 2011).

Pequenas moléculas de inibidores de DPP-4 foram desenvolvidas para uma administração via oral. De maneira geral, esse fármaco diminui os níveis séricos de DPP-4 com alto grau de inibição por uma meia vida prolongada, sendo administrado apenas uma vez ao dia, o que leva a uma maior adesão do paciente, principalmente em uso de polifarmácia (VERSPOHL, 2009; NASCIMENTO et al., 2010).

Farmacocinética e reações adversas

SITAGLIPTINA: É um fármaco bem absorvido e sua biodisponibilidade oral é de 87%, alcançando uma concentração plasmática, de uma a quatro horas, de aproximadamente 100 mg. Seu grau de ligação às proteínas plasmáticas é relativamente baixo, chegando a 38%. Sua meia vida plasmática é de 8 a 14 horas, metabolizada pelo complexo CYP3A4 e CYP2C8. Sua excreção é basicamente renal, por isso em casos de insuficiência renal sua posologia deve ser diminuída pela metade ou até suspensa (VERSPOHL, 2009). As reações adversas parecem ser poucas, visto a segurança da medicação, sendo mais comum o aparecimento de: rinorreia (coriza), diarreia, cefaleia, artralgia, angioedema, erupções cutâneas e alguns casos relatados de Síndrome de Steven-Johnson. Em alguns casos é contraindicado, como em disfunções renais graves (Idem).

VILDAGLIPTINA: Seu metabolismo não é influenciado pela enzima CYP 450, daí as interações medicamentosas serem incertas. Quando utilizadas em combinação com a pioglitazona os efeitos são raros, mas não ocorre o mesmo se a segunda droga for utilizada em monoterapia. No entanto, seus efeitos colaterais mais comuns são: hipoglicemia rebote, nasofaringite, infecções do trato urinário, cefaleia, edema periférico e algumas lesões de pele (VERSPOHL, 2009).

Indicação terapêutica

SITAGLIPTINA: É aprovada como monoterapia nos Estados Unidos ou terapia adjuvante a metformina e glitazonas quando a dieta e o primeiro fármaco não são suficientes. Já na Europa, a monoterapia com esse fármaco em casos recém-diagnosticados ou durante a falha terapêutica de outros medicamentos utilizados não é permitida (Idem). De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, ainda não há um consenso quanto a um uso preconizado, indo de acordo com as escolhas do paciente (SBD, 2007).

VILDAGLIPTINA: Esse fármaco é utilizado em monoterapia em pacientes que não toleram terapia com Metformina ou Sulfoniureias ou combinação com Metformina (850 mg), Glitazonas e Sulfoniureias, embora a primeira combinação seja mais utilizada. As concentrações de glicose pós-prandial foram significativamente diminuídas após o tratamento isolado de 100 mg desse fármaco, com aumento da secreção de insulina. Por isso, os estudos indicam uma melhora significativa nos níveis de GLP-1, mas não exerce fator clinicamente significativo no esvaziamento gástrico (VERSPOHL, 2009).

Quadro 1: Resumo das principais características dos antidiabéticos orais

Medicamentos e Posologia (mg/dia)	Mecanismo de ação	Resultados	Reações adversas	
Sulfonilureias				
Clorpropamida 125 a 500	Aumento da secreção de insulina	Diminuição da glicemia em jejum de 60 a 70 mg/dl	Hipoglicemia e aumento de peso	
Glibenclamida 2,5 a 20				
Glipizida 2,5 a 20	(secretagogos de insulina)	Redução da HbA1c 1,5 a 2%	Hipoglicemia e aumento de peso	
Glicazida 40 a 320				
Glicazida MR 30 a 120				
Glimepirida 1 a 8				
Metiglinidas				
Repaglinida 0,5 a 16	Aumento da secreção de insulina	Diminuição da glicemia em jejum de 20 a 30 mg/dl	Hipoglicemia e ganho ponderal discreto	
Nateglinida 120 a 360	(secretagogos de insulina)	Redução da HbA1c 1 a 1,5%		
Biguanidas				
Metformina 1000 a 2550	Reduz a produção hepática de glicose, aumenta a sensibilidade à insulina	Diminuição da glicemia em jejum de 60 a 70 mg/dl Redução da HbA1c 1,5 a 2%	Desconforto abdominal, náusea, flatulência dispepsia, paladar metálico, acidose láctica	
Inibidores da alfa-glucosidase				
Acarbose 50 a 300	Retarda a absorção dos carboidratos da dieta, reduzindo a concentração de glicose após as refeições	Diminuição da glicemia em jejum de 20 a 30 mg/dl Redução da HbA1c 0,5 a 0,8%	Flatulência, dor abdominal e diarreias	
Pioglitazona 15 a 45	Aumenta a sensibilidade à insulina em tecidos periféricos (músculos, adipócitos e hepatócitos), diminui a produção hepática da glicose	Diminuição da glicemia em jejum de 40 mg/dl Redução da HbA1c 0,5 a 2 %	Aumento de peso, edema, insuficiência cardíaca e fraturas	
Gliptinas ou Inibidores da DPP-4				
Sitagliptina 100	Inibição da enzima DPP-4, aumento do hormônio GLP-1, com incremento da síntese de insulina, diminuição do glucagon	Diminuição da glicemia em jejum de 20mg/dl	Dor abdominal, náusea, diarreia e tontura	
Vildagliptina 50		Redução da HbA1c 0,6a 0,8%		

Adaptado da SBD (2009); Korokolvas (2008); Arhat; Ifto; dos Santos (2007) e Pontes et al. (2010).

	Contraindicação	Metabolismo e excreção	Horário de administração	Outros efeitos benéficos
	Gravidez, insuficiência hepática ou renal	Renal/hepático	Antes do café da manhã (Clorpropamida)	
			30 minutos antes ou juntamente com as refeições (Glibenclamida)	
			30 minutos antes das refeições	
	Gravidez e lactação	Hepático	Antes das refeições	Redução do espessamento médio intimal carotídeo (repaglinida)
		Hepático/renal		
	Insuficiência renal e hepática, cardíaca, pulmonar, acidose láctica, infecções graves, queimadura.	Renal	Após as refeições	Melhora do perfil lipídico (↓ LDL, ↓ Triglicérides, ↑ HDL), diminuição de eventos cardiovasculares, diminuição do peso
	Doença intestinal, gravidez e lactação	Intestinal Renal	Juntamente com a ingestão das principais refeições (3 x dia)	Mínima ↓ de LDL e triglicérides Diminuição de eventos cardiovasculares, redução do espessamento médio intimal carotídeo.
	Doença hepática, insuficiência cardíaca, gravidez e lactação	Hepático	Sem considerar alimentação	Redução do espessamento médio intimal carotídeo, melhora do perfil lipídico (↓ LDL, ↓ triglicérides, ↑ HDL), redução da gordura hepática.
	Hipersensibilidade aos componentes do medicamento, gravidez e lactação.	Sitagliptina 80% renal 15% hepático Vildagliptina 69% hepático/renal	Uma ingestão ao dia, com ou sem alimentos	

Referências Bibliográficas

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standarts of medical care in diabetes. **Diabetes Care**, v. 32, n. 1, p. 13-61, 2009.

ARAÚJO, L. M. B; BRITTO, M. M.; PORTO DA CRUZ, T. R. Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2: novas opções. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 44, n. 6, p. 509-518, 2000.

ARHAT, F. C. L. G. F.; IFTODA, D. M. E.; DOS SANTOS, P. H. Interações entre Hipoglicemiantes Orais e Alimentos. **Saúde em Revista**. Piracicaba, v. 9, n. 21, p. 57-62, 2007.

ASSUNÇÃO, M. C. F.; SANTOS, I. S.; COSTA, J. S. D. Clinical management of diabetic patients: process evaluation in Pelotas, Southern Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 18, n. 1, p. 205-211, 2002.

BAILEY, C.J., DAY, C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. **Diabetes Care**, v. 12, p. 553-564, 1989.

BAILEY, C. J.; FERNER, R. E.; KRENTZ, A. J. Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents. **Drug Saf.** v. 11, n. 4, p. 223-224, Oct. 1994.

BAILEY, C.J., TURNER, R.C. Metformin. **New England Journal Medicine**, v. 334, p. 574-579, Feb. 1996.

BOLEN S. et al. Systematic rewiw: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabets mellitus. **Ann Intern Med**, v. 6, n. 147, p. 386-399, 2007.

BRASIL. Resolução-RE nº 4.466, de 28 de setembro de 2010. **Diário Oficial**, Brasília, DF, 29 set. 2010. Seção 1, nº 187, p. 31. Disponível em <<http://www.jusbrasil.com.br/diarios/20173409/dou-secao-1-29-09-2010-pg-31>>. Acesso em 12 set. 2011.

BRAUN, D.; SCHÖNHERR U.; MITZKAT, H-J. Efficacy of acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes: adouble-blind study conducted in general practice. **Endocrinol Metabol**, v. 3, p. 275-280, 1996.

CANTELLO, B. C. et al. [[omega-(Heterocyclylamino)alkoxy]benzyl]-2,4-thiazolidinediones as potent antihyperglycemic agents. **J Med Chem**, v. 37, n. 23, p. 3977-3985, 1994.

CEFALU, W. T. Pharmacotherapy for the treatment of patients with type 2 Diabetes Mellitus: rationale and specific agents state of the art. **Clinical Pharmacology e Therapeutics**, v. 81, p. 636-649, 2007.

CHIASSEN, J. L. et al. STOP-NIDDM trial research group: acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NI, wDDM trial. **JAMA**, v. 290, n. 4, p. 486-494, 2003.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. T. **Robbins: bases patológicas das doenças**. 7 ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

CRAMER, J. A.; ROY, A.; BURRELL, A. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. **Value Health**, v. 11, p. 44-47, 2008.

DA SILVA, M. E. R.. Diabetes mellitus tipo 2. **Revista Brasileira de Medicina**. São Paulo, p. 23-32, 2001. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=1749&fase=imprime>. Acesso em: 08 fev. 2016.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

GANESAN, A. The impact of natural products upon modern drug discovery. **Current Opinion on Chemical Biology**, v. 12, n. 3, p. 306-317, 2008.

GARBER, A. J. Incretin-based therapies in the management of type 2 diabetes: rationale and reality in a managed care setting. **J Manag Care**, v. 16, suplemento 7, p. 187-194, 2010.

GIRARD, J. The incretins: from the concept to their use in the treatment of type 2 diabetes. Part A: Incretins: concept and physiological functions. **Diabetes and Metabolism**, v. 34, p. 550–559, 2008.

GOMES, M. B.; CAILLEAUX, S.; TIBIRIÇÁ, E. Efeitos da metformina na disfunção endotelial da circulação renal induzida pela hiperglicemia em coelhos não diabéticos; Effects of metformin on endothelial dysfunction of the renal circulation resulting from acute hyperglycemia in non-diabetic rabbits. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab**, v. 49, n. 6, p. 938-943, 2005.

GROSS, J. L.; FERREIRA, S. R. G.; FRANCO, L. J.; SCHMIDT, M. I.; MOTTA, D. G.; QUINTÃO, E.; NETTO, AP. Diagnóstico e classificação do Diabetes Mellitus e tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2. Recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes. **Arq. Bras. Endocr. Metabol.** v. 44, supl. 1, p. S8-S27, 2000.

HANEDA M.; MORIKAWA, A. Which hypoglycaemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CKD and how? **Nephrol Dial Transplant**, v. 2, n. 24, p. 338-341, 2009.

HOLLANDER P.A. et al. Importance of early insulin secretion. **Diabetes Care**, v. 24, n. 6, p. 983-988, 2001.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). **Diabetes atlas: morbidity and mortality**. Disponível em: <<http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-mortality>>. Acessado em 06 jul. 2011.

JOSSE R. G. et al. Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 59, n. 1, p. 37-42, 2007.

JOSSE R. G. et al. Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 59, n. 1, p. 37-42, 2003.

KAHN, C. M. et al. **Joslin: diabetes melito**. 14 ed., Porto Alegre: Artmed, 2009, p. 1224.

KAWAMATSU, Y. Studies on antihyperlipidemic agents, I: synthesis and hypolipidemic activities of phenoxyphenyl alkanoic acid derivatives. **Arzneimittelforschung**, v. 30, n. 3, p. 454-459, 1980.

KILPATRICK E.S. Haemoglobin A1c in the diagnosis and monitoring of diabetes mellitus. **J. Clin. Pathol**, v. 61, n. 9, p. 977-982, 2008.

KOROLKOVAS A., FRANÇA F. F. de A. C. **Dicionário terapêutico guanabara**. 14 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

LEE T. J.; SAFRANEK, S. FPIN's clinical inquiries: A1C testing in the diagnosis of diabetes mellitus. **Am Fam Physician.**, v. 74, n. 1, p. 143-144, 2006.

MARTENS, F. et al. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. **Drugs**, v. 62, p. 1463-1480, 2002.

MENÉNDEZ, E. Combined treatment of type 2 diabetes. **Anais Sis San Navarra**, v. 25, n. 2, p. 179-196, 2002.

MOLITCH, M. E. "Diabetes mellitus". In: WALKER, H. K.; HALL, W. D.; HURST, J. W. **Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations**. 3 ed., Boston: Butterworths, 1990, cap. 136, p. 643-645.

NASCIMENTO, A. B. et al. A relação entre polifarmácia, complicações crônicas e depressão em portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2. **Rev Esc Enferm USP**. São Paulo, v. 44, n. 1, p. 40-46, 2010.

NYENWE, E. A. et al. Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes. **Metabolism Clinical and Experimental**, v. 60, n. 1, p. 1-23, 2011.

OAKES, N.D. et al. A new antidiabetic agent, BRL 49653, reduces lipid availability and improves insulin action and glucoregulation in the rat. **Diabetes**, v. 43, n. 10, p. 1203-1210, 1994.

OLIVEIRA, J. E. P.; MILECH, A. **Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar**. São Paulo: Atheneu, 2004.

PHILIPS, P. et al. Acarbose improves glycemic control in overweight type 2 diabetic patients insufficiently treated with metformin. **Diabetes Care**, v. 26, n. 2, p. 269-273, 2003.

PINTO, D. et al. Norma terapêutica da diabetes mellitus tipo 2: metformina: uma perspectiva crítica. **Acta Med Port**, v. 24, p. 331-338, 2011.

PONTES, T. C.; RUFINO, G. P.; CAVALCANTE, Y. W.; ALMEIDA, L. F. D. Hipoglicemiantes orais no tratamento de diabetes gestacional: análise metodológica da literatura. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, João Pessoa, v. 14, n. 3, p. 25-32, 2010.

RANG, H. P. et al. **Rang e dale farmacologia**. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

RANG, M.; DALE M. **Rang and Dale's Pharmacology**. 6. ed.. London: Churchill Livingstone, 2007, p. 405.

RIBEIRO, M.; C. A insulina protamina zinco no tratamento da diabetes. **Revista de Medicina**. São Paulo, p. 27-32, ago. 1940.

SACKS, D. B. "Carbohydrates". In: BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R.; BRUNS, D. E. **Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics**. 4 ed. St. Louis: Elsevier Saunders, p. 837-901, 2006.

_____. et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. **Clin Chem**, v. 48, p. 436-472, 2002.

SANTOMAURO JR., A.C. et al. Metformin and AMPK: an old drug and a new enzyme in the context of metabolic syndrome. **Arquivos Brasileiro Endocrinologia Metabolismo**, v. 52, n. 1, p. 120-125, 2008.

SANTOS, C. R. S. T. Conhecimento sobre terapêutica medicamentosa em diabetes: um desafio na atenção à saúde. **Acta Paul Enferm**, v. 22, n. 5, p. 612-617, 2009.

SILVA, C.; LOPES, Z.; SOARES, J. A. F. Non insulinic therapy of type 2 Diabetes: the more valuable worth. **Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna**, v. 17, n. 2, 2010.

SINCLAIR, A.; VILJOEN, A.; KRENTZ, A. J. Insulin resistance: a risk marker for disease and disability in the older person. **Diabet Med**. v. 30, n. 5, p. 535-548, May 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009**. Sociedade Brasileira de Diabetes. 3 ed. Itapevi: A Araújo Silva Farmacêutica, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Posicionamentos Oficiais SBD. **Revista Brasileira de Medicina**, Suplemento Especial n. 4, 2007.

SOHDA, T. et al. Studies on antidiabetic agents: synthesis and hypoglycemic activity of 5-[4-(pyridylalkoxy)benzyl]-2,4-thiazolidinediones. **Arzneimittelforschung**, v. 49, n. 1, p. 37-42, 1990.

VARDI, M. et al. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. **Cochrane Database Syst Rev.**, v. 16, n. 3, 2008.

VERSPOHL, E. J. Novel therapeutics for type 2 diabetes: Incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. **Pharmacology e Therapeutics**, v. 124, n. 1, p. 113-138, 2009.

WATKINS, P.B.; WHITCOMB, R.W. Hepatic dysfunction associated with troglitazone. **N Engl J Med**, v. 338, n. 13, p. 916-917, 1997.

WILD, S.; ROGLIC, G.; GREEN, A.; SICREE, R.; KING, H. Global prevalence of diabetes. **Diabetes Care**, v. 27, n. 5, p. 1047-1053, 2004.

WYSOWSKI, D.K., ARMSTRONG, G., GOVERNALE, L. Rapid increase in the use of oral antidiabetic drugs in the United States, 1990-2001. **Diabetes Care**, v. 26, p. 1852-1855, 2003.

ZANCHI, A. et al. Effects of pioglitazone on renal calcium excretion. **J Clin Endocrin Metab**, v. 96, n. 9, p. 1482-1485, 2011.

Capítulo 9

TERAPÊUTICA ANTI-HIPERTENSIVA COMBINADA

Aline Lima de Barros

Candida Aparecida Leite Kassuya

Carlos Augusto Cáceres Encina

Felipe Borelli del Guerra

Frederico Somaio Neto

Ubirajara Lanza Júnior

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença progressiva que por muito tempo pode permanecer assintomática, dessa forma seu diagnóstico e tratamento são de grande importância para reduzir a mortalidade e comorbidades. O ideal seria alcançar os níveis pressóricos desejados com a monoterapia, mas isso nem sempre é possível, e na prática quase 50% das monoterapias não serão satisfatórias em reduzir a pressão arterial mesmo em suas doses máximas, além de existir a possibilidade dos efeitos colaterais serem mais prováveis. Desta forma, novas estratégias terapêuticas devem ser aplicadas para tal finalidade, utilizando associações de doses fixas de anti-hipertensivos, a adição de um novo medicamento ao esquema de terapia anterior ou ainda a mudança do medicamento inicial (SBC/SBH/SBN, 2010; KALRA; KALRA; AGRAWAL, 2010; LEWANCZUK; TOBE, 2007; NOBRE et al., 2003; FOGARI, 2009, DÜSING, 2010).

O objetivo das associações é reduzir os valores de pressão arterial para limites preconizados pelas diretrizes (90/140mmHg) a fim de assegurar a qualidade de vida do paciente e diminuir a incidência de

problemas cardiovasculares, renais ou encefálicos. Pacientes com risco cardiovascular alto e lesão de órgãos-alvo podem se beneficiar de valores abaixo de 130/85mmHg, mas o objetivo terapêutico individual deve ser definido a critério médico (DÜSING, 2010; SBC/SBH/SBN, 2010).

A combinação utilizada e proposta como novas patentes deve se basear na potencialização pelo efeito sinérgico dos anti-hipertensivos, buscando atingir maior eficácia em relação à ação das drogas utilizadas isoladamente. Os medicamentos devem possuir um tempo de ação e de eliminação semelhantes, um não deve alterar a biodisponibilidade e nem potencializar os efeitos colaterais do outro (NEUTEL, 1999; KALRA; KALRA; AGRAWAL, 2010; NOBRE et al., 2003; BORTOLOTTI, 2003). A utilização combinada de medicamentos no tratamento da hipertensão tem como objetivo a normalização da pressão arterial através da utilização de doses menores, a fim de reduzir a incidência de efeitos colaterais que frequentemente se manifestam quando o hipotensor é empregado em dose plena em monoterapia, além disso, outro objetivo dessa utilização combinada é aumentar a adesão do paciente ao tratamento como mostram as figuras 1, 2 e 3. Combinações fixas de fármacos, embora possuam valores de doses mais restritas, têm a vantagem de reduzir a quantidade de comprimidos ingeridos diariamente facilitando desta forma o tratamento (LEWANCZUK, 2007).

Um dos principais problemas do tratamento combinado é a identificação da substância nos casos em que a associação deixa de apresentar efetividade ou quando há presença de efeitos adversos. Nestes casos, quando os efeitos hipotensores são insuficientes ou nulos, mas não há efeitos adversos, a dose deve ser aumentada. Se a dose máxima não obtiver efeito terapêutico ou levar ao surgimento de efeitos adversos, uma nova estratégia terapêutica deve ser buscada (SBC/SBH/SBN, 2010).

Figura 1: Eficácia: redução média de pressão arterial* em 24h (tratados VS placebo) de acordo com a dose e a classe do medicamento (NOBRE et al., 2003).

DIMINUIÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL (mmHg) (IC 95%)				
Classe Farmacológica	Metade da Dose Padrão	Dose Padrão	Dobro da dose Padrão	Metade da dose vs. Padrão Diferença proporcional (%)
PA SISTÓLICA				
Diuréticos Tiazídicos	7,4 (6,6 a 8,2)	8,8 (8,3 a 9,4)	10,3 (9,4 a 11,2)	16
Antagonistas β 1-adrenérgico seletivo	7,4 (6,6 a 6,3)	9,2 (8,6 a 9,9)	11,1 (10,2 a 12,0)	20
IECA	6,9 (6,1 a 7,8)	8,5 (7,9 a 9,0)	10,0 (9,5 a 10,4)	19
ARA II	7,8 (7,1 a 8,6)	10,3 (9,9 a 10,8)	12,3 (11,7 a 12,8)	24
ACC	5,9 (5,2 a 6,6)	8,8 (9,3 a 9,2)	11,7 (11,0 a 12,3)	33
Média de todas as Classes	7,1 (6,8 a 7,5)	9,1 (8,8 a 9,3)	10,9 (11,7 a 10,2)	22
PA DIASTÓLICA				
Diuréticos Tiazídicos	3,7 (3,2 a 4,2)	4,4 (4,0 a 4,8)	5,0 (4,4 a 5,7)	16
Antagonistas β -adrenérgicos	5,6 (5,0 a 6,2)	6,7 (6,2 a 7,1)	7,8 (7,1 a 5,7)	16
IECA	3,7 (3,2 a 4,2)	4,7 (4,4 a 5,0)	5,7 (5,4 a 6,0)	21
ARA II	4,5 (4,2 a 4,8)	5,7 (5,4 a 6,0)	6,5 (6,2 a 6,8)	21
ACC	3,9 (3,5 a 4,4)	5,9 (5,6 a 6,2)	7,9 (7,5 a 8,3)	34
Média de todas as Classes	4,4 (4,2 a 4,6)	5,5 (5,4 a 5,7)	6,5 (6,3 a 6,7)	20

IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina, ARA II: antagonista do receptor de angiotensina II, ACC: antagonistas dos canais de cálcio. *Média da redução da PA em 24 horas considerando a combinação dos valores de vale e pico. Doses farmacológicas consideradas: hidroclorotiazida 25 mg, atenolol 50 mg, lisinopril 10 mg, valsartana 80 mg, anlodipino 5 mg. Veja www.smd.qmul.ac.uk/wolfson/bpchol para a dose padrão de cada fármaco utilizado.

Figura 2: Eficácia: efeito de redução de pressão arterial de medicamentos utilizados com metade da dose-padrão em combinação ou isoladamente (NOBRE et al., 2003).

Figura 2: Eficácia: redução média da

DIMINUIÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL. (IC 95%)			
	Um fármaco	Dois fármacos	Três fármacos
PA Sistólica	6,7 (6,1 a 7,2)	13,3 (2,4 a 14,1)	19,9 (18,5 a 21,3)
PA Diastólica	3,7 (3,1 a 4,3)	7,3 (6,2 a 8,3)	10,7 (9,1 a 12,4)

*Redução da pressão arterial ajustada para um valor basal médio de 150/90 pré-tratamento. Estes são os valores médios observados em indivíduos na faixa etária entre 50 a 69 anos de idade que sofreram um evento isquêmico cardiovascular (DAC ou AVC).

Figura 3: Eventos adversos dos medicamentos: porcentagem das pessoas com um ou mais sintomas atribuídos ao tratamento*, de acordo com a classe e com a dose, em estudos clínicos (NOBRE et al., 2003).

% (IC 95%) com sintomas (tratado vs. placebo)				
Classe de Fármacos	Número de estudos	Metade da dose padrão	Dose Padrão	Dobro da dose Padrão
Diuréticos tiazídicos	59	2,0 (-2,2 a 6,3)	9,9 (6,6 a 12,2)	17,8 (11,5 a 24,2)
β-bloqueador	62	5,5 (0,3 a 10,7)	7,5 (4,0 a 10,9)	9,4 (3,6 a 15,2)
IECA	96	3,9 (-3,7 a 11,6)	3,9 (-0,5 a 8,3)	3,9 (-0,2 a 8,0)
ARA II	44	-1,8 (-10,2 a 6,5)	0,0 (-5,4 a 5,4)	1,9 (-5,6 a 9,3)
ACC	96	1,6 (-3,5 a 6,7)	8,3 (4,8 a 11,8)	14,9 (9,8 a 20,1)

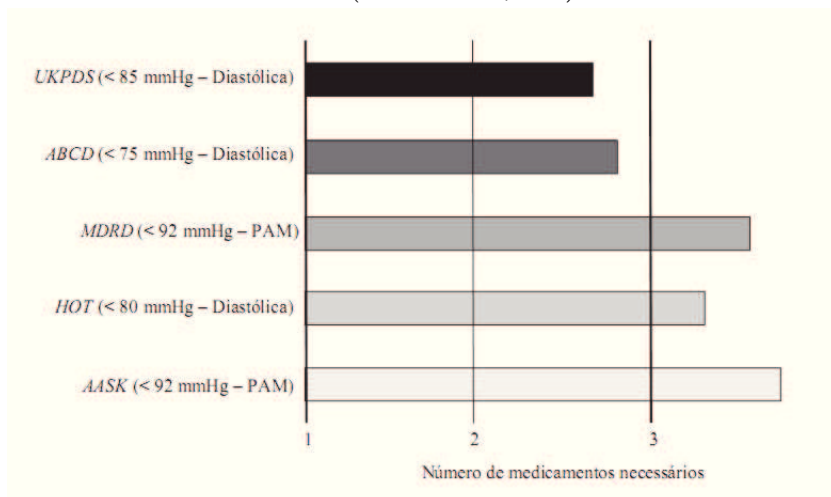
IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina, ARA II: antagonista do receptor de angiotensina II, ACC: antagonistas dos canais de cálcio. *Calculada como a diferença entre o grupo placebo e grupo tratado como proporção de pacientes que apresentavam sintomas excluindo cefaleia, a qual foi mais comum no grupo tratado. Sintomas mais comuns: diuréticos tiazídicos: tonturas, impotência sexual, náuseas e câimbras, antagonista β1-adrenérgico seletivo: extremidades frias, fadiga e náuseas, IECA: tosse, ACC: edema de tornozelo, tontura e rubor.

Há, infelizmente, um paradoxo no tratamento da HAS, embora exista um grande arsenal terapêutico, há um número cada vez maior de pessoas com pressão arterial de difícil normalização (DÜSING, 2010; LEWANCZUK, 2007). Estudos relatam que o tratamento inicial da hipertensão com apenas um fármaco muitas vezes não apresenta eficiência. Atualmente, as diretrizes brasileiras de hipertensão arterial preconizam que o tratamento pode ser iniciado com uma associação medicamentosa relacionada ao quadro clínico do paciente (NEUTEL et al., 2001).

Estudos evidenciam que para 1/3 dos participantes a monoterapia será suficiente, para outro 1/3 haverá necessidade de terapia dupla e ainda no outro 1/3 estariam os casos de hipertensão refratários caracterizados pela permanência do quadro hipertensivo mesmo após o uso de 3 ou mais fármacos. Mas nem sempre a utilização de um grande número de medicamentos é capaz de garantir o controle pressórico em casos de hipertensão secundária. Como exemplos há os seguintes estudos (DÜSING, 2010):

- Em “Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm” (ASCOT-BPLA) 78% dos pacientes ao final do estudo faziam uso de pelo menos dois anti-hipertensivos.
- Em “Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension” (ACCOMPLISH) a terapia dupla já foi iniciada e mesmo assim após um ano 33% dos pacientes necessitaram de um anti-hipertensivo adicional ao esquema terapêutico.
- Na conclusão de “Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT) 30% estavam na terapia dupla e 20% na tripla.

Figura 4: Número de medicamentos necessários para controlar a PA em alguns estudos (NOBRE et al., 2003).



A figura 5 destaca as associações fixas de medicamentos utilizadas no tratamento da HAS.

Figura 5: Combinações de anti-hipertensivos disponíveis (SBC/SBH/SBN, 2010).

Associações	Posologia (mg)	Associações	Posologia (mg)
Diurético + diurético		Telmisartana + hidroclorotiazida	40 + 12,5
Clortalidona + amilorida	25 + 5		80 + 12,5
Espironolactona + hidroclorotiazida	50 + 50		80 + 25
Furosemida + amilorida	40 + 10	Valsartana + hidroclorotiazida	80 + 12,5
Furosemida + espironolactona	20 + 100		160 + 12,5
Hidroclorotiazida + amilorida	25 + 2,5		160 + 25
	50 + 5		320 + 12,5
Hidroclorotiazida + triantereno	50 + 50		320 + 25
Inibidor adrenérgico de ação central + diurético		Inibidor direto da renina + diurético	
Alfametildopa + hidroclorotiazida	250 + 15	Alisquireno + hidroclorotiazida	150 + 12,5
Reserpina + clortalidona	25 + 50		150 + 25
β-bloqueador + diurético			300 + 12,5
Atenolol + clortalidona	25 + 12,5		300 + 25
	50 + 12,5	Bloqueador dos canais de cálcio + β-bloqueador	
Bisoprolol + hidroclorotiazida	2,5 + 6,25	Nifedipino + atenolol	10 + 25
	5 + 6,25		20 + 50
	10 + 6,25	Anlodipino + atenolol	5 + 25
Metoprolol + hidroclorotiazida	100 + 12,5		5 + 50
Metoprolol ZOK*** + hidroclorotiazida	95 + 12,5	Bloqueador dos canais de cálcio + inibidor da ECA	
Propranolol + hidroclorotiazida	40 + 25	Anlodipino + benazepril	2,5 + 10
	80 + 12,5		5 + 10
	80 + 25		5 + 20
Inibidor da ECA + diurético		Anlodipino + enalapril	2,5 + 10
Benazepril + hidroclorotiazida	5 + 6,25		5 + 10
	10 + 12,5		5 + 20
Captopril + hidroclorotiazida	50 + 25	Anlodipino + ramipril	2,5 + 5
Cilazapril + hidroclorotiazida	5 + 12,5		5 + 5
Enalapril + hidroclorotiazida	10 + 25		5 + 10
	20 + 12,5		10 + 10
50 + 25		Manidipino + delapril	10 + 30
Fosinopril + hidroclorotiazida	10 + 12,5	Bloqueador dos canais de cálcio + bloqueador do receptor AT1	
	20 + 12,5	Anlodipino + losartana	2,5 + 50
Perindopril + indapamida	4 + 1,25		5 + 50
Ramipril + hidroclorotiazida	5 + 12,5		5 + 100
	5 + 25	5 + 20	
Bloqueador do receptor AT1 + Diurético		Anlodipino + olmesartana	5 + 40
Candesartana + hidroclorotiazida	8 + 12,5		5 + 80
	16 + 12,5	5 + 160	
Irbersartana + hidroclorotiazida	150 + 12,5	Anlodipino + valsartana	5 + 320
	300 + 12,5		10 + 160
	300 + 25		10 + 320
Losartana + hidroclorotiazida	50 + 12,5	Bloqueador dos canais de cálcio + bloqueador do receptor AT1 + diurético	
	100 + 25	Anlodipino + valsartana + hidroclorotiazida	5 + 160 + 12,5
20 + 12,5	5 + 160 + 25		
Olmesartana + hidroclorotiazida	40 + 12,5		10 + 160 + 12,5
	40 + 25		10 + 160 + 25

Bases Farmacológicas da Terapêutica Combinada

A racionalidade das associações está baseada na combinação de fármacos que atuam em mecanismos diferentes, a fim de propiciar sinergismo. Entretanto, para que uma associação seja ideal, é importante que um dos fármacos reduza o mecanismo compensatório fisiológico ativado, enquanto o outro fármaco exerça sua ação. Por exemplo, quando há diminuição de volume intracelular e sódio por diuréticos, há estimulação do eixo renina-angiotensina-aldosterona (RAA) e do sistema nervoso simpático, assim as drogas ideais para associação seriam as Antagonistas do RAA ou os β -bloqueadores (BORTOLOTTTO, 2003; FOGARI; ZOPPI, 2010). Para os simpatolíticos de ação central como a metildopa e os vasodilatadores diretos como a Hidralazina, a monoterapia não é indicada. Estes fármacos devem estar associados a diuréticos, pois seu efeito anti-hipertensivo é atenuado por uma maior reabsorção de sódio (SBC/SBH/SBN, 2010). Além disso, é interessante que as drogas diminuam os efeitos adversos da outra, não afetem ou melhorem o metabolismo de glicose, lipídios e o mecanismo de agregação plaquetária, além de promover maior proteção dos órgãos-alvo (NEUTEL, 1999; BORTOLOTTTO, 2003; FOGARI; ZOPPI, 2010; NOBRE et al., 2003; KALRA, 2010; CAMPBELL et al., 2007).

Em uma combinação fixa, uma droga pode antagonizar os efeitos colaterais da outra. Por exemplo: quando há perdas de potássio causadas por diuréticos tiazídicos, este efeito pode ser inibido associando-se diuréticos poupadores de potássio, antagonista do canal de Cálcio (ACC), β -bloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina I (IECA) (BORTOLOTTTO, 2003; FOGARI; ZOPPI, 2010). A utilização de IECA e antagonistas do receptor de angiotensina II (ARA II) reduzem a hiperuricemia e a hiperglicemia causada por diuréticos (FOGARI; ZOPPI, 2010; NOBRE et al., 2003; GRADMAN et al., 2010). O edema provocado pela utilização de ACC pode ser reduzido, quando utilizados os IECA (BORTOLOTTTO, 2003).

A combinação fixa pode atuar sinergicamente aumentando a proteção sobre os órgãos-alvo (coração, vasos sanguíneos, rins, cérebro, olhos). A associação de diuréticos com IECA impede alterações elásticas nas paredes dos vasos induzidas pelo excesso de homocisteína (BORTOLOTTI, 2003). O uso de antagonistas do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) com ACC causa regressão da hipertrofia ventricular esquerda, com consequente diminuição da massa ventricular esquerda, resultando em excelente proteção cardiovascular. Os antagonistas do receptor de Angiotensina II (ARA II) possuem esse efeito mais acentuado em relação ao IECA quando combinado aos ACC. Os ARA II, inclusive, promovem redução na fibrilação atrial por modular concentrações dos íons K^+ e Ca^{++} , diminuindo a fibrose atrial e a hipertrofia das câmaras cardíacas. Já os ACC possuem atividade antitrombótica, principalmente quando associados ao ARA II por inibirem muitos dos fatores plaquetários e a liberação de cálcio celular, por promoverem síntese aumentada de Óxido Nítrico (NO) e ativarem o fator de ativação do Plasminogênio Tecidual (BORTOLOTTI, 2003; FOGARI; ZOPPI, 2010).

A utilização combinada de antagonistas do SRAA e ACC apresenta efeito cardíaco e nefro protetor, tornando-se, uma associação de escolha em casos de insuficiência renal, principalmente na nefropatia diabética. A combinação de IECA e ARA II promove proteção contra lesão renal, reduz a proteinúria e perda potássica devido ao aumento da capacidade seletiva de filtração da membrana glomerular. Os ACC atuam na diminuição da resistência arteriolar aferente preservando o fluxo sanguíneo e a taxa de filtração glomerular. Além desses efeitos, a combinação regula o consumo de oxigênio no miocárdio e diminui a síntese de colágeno nos vasos (BORTOLOTTI, 2003; FOGARI; ZOPPI, 2010; WEIR, 2005).

Outro exemplo de combinação eficaz é o dos β -bloqueadores + ACC diidropiridínicos, que atuam diminuindo a isquemia em pacientes coronariopatas. Os β -bloqueadores atuam na diminuição da frequência cardíaca e inotropismo, com consequente diminuição da demanda energética do miocárdio. Os ACC provocam vasodilatação coronária e dimi-

nuição da pós-carga, por reduzir a resistência vascular periférica. A taquicardia reflexa, que poderia ser altamente prejudicial, causada pelos ACC, é antagonizada pelos β -bloqueadores (BORTOLOTTI, 2003).

ASSOCIAÇÕES ANTI-HIPERTENSIVAS: alta eficácia

Diurético + inibidor da enzima conversora de angiotensina

Esta combinação é a mais prescrita na atualidade com bons resultados na redução da PA. A associação apresenta-se sinérgica: os diuréticos causam ativação compensatória do SRAA pela diurese e natriurese, assim os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) agem diminuindo a síntese de Angiotensina II, proporcionando menor efeito vasoconstritor e ativador da aldosterona. Além desse mecanismo, os IECA promovem vasodilatação por aprimoramento da cascata das cininas. A menor ação e produção da aldosterona ocorrem devido à menor formação de angiotensina II, ocorrendo uma menor atividade da bomba sódio/potássio no final do túbulo distal, que aumenta o potencial natriurético e diminui a hipocalemia, a qual geralmente está associada a monoterapia com diuréticos. Entretanto esta associação pode também predispor a hipercalemia em pacientes suscetíveis (ABERNETHY, 1997; GRADMAN et al., 2010) a exemplo do captopril associado à hidroclorotiazida pela hipercalemia com diminuição do efeito antiarrítmico devido ao prolongamento do espaço QT (MORENO et al., 2007).

O estudo “The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation” (ADVANCE), demonstrou que a combinação de perindopril e indapamida reduziu em 14% todas as causas de mortalidade e em 18% as causas de mortalidade cardiovasculares em pacientes de alto risco diabético tipo 2. Portanto, a associação de diuréticos com IECA apresenta boa eficácia e bom perfil na prevenção de desfechos, podendo ser indicada para pacientes hipertensos diabéticos (KALRA; KALRA; AGRAWAL, 2010; WEIR, 2005).

Diurético + antagonista do receptor AT-1 de angiotensina II

Assim como na combinação de diuréticos e IECA, a associação de diuréticos com antagonista do receptor AT-1 de angiotensina II (ARA) apresenta um efeito sinérgico, através da inibição do SRAA pelo ARA. Esta inibição é potencializada pelo diurético, provocando maior natriurese, diurese e reduzindo a perda potássica. Os ARAs agem impedindo a ligação da angiotensina II ao receptor AT-1, mas também podem inibir o AT-2. O receptor AT-1 pode ser encontrado na musculatura lisa dos vasos, no miocárdio e na adrenal e está relacionado à vasoconstrição e à ativação da síntese de aldosterona, já o AT-2 não está relacionado com a homeostasia do sistema cardiovascular (DESTRO et al., 2010a).

A combinação também reduz o efeito colateral dos diuréticos (hipocalemia), reduzindo dessa forma a incidência de novos casos de diabetes. A diminuição nos níveis de ácido úrico é observada especialmente quando se utiliza o Losartan. Os estudos apontam também para uma grande redução da Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE) e desfechos cardiovasculares, como AVC e IAM (KALRA; KALRA; AGRAWAL, 2010; DESTRO et al., 2010b; FOGARI; ZOPPI, 2010).

O estudo “Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension” (LIFE) demonstrou possíveis mecanismos protetores proporcionados pelo antagonismo do receptor da angiotensina II como: atenuação da rigidez arterial, inibição da hipertrofia, fibrose, do remodelamento dos vasos e da agregação plaquetária. O estudo também confirmou superioridade sobre a combinação IECA e diurético pelo melhor perfil de tolerabilidade, menos efeitos adversos e pela melhor redução no número de desfechos cardiovasculares (KJELDSEN et al., 2007).

Antagonista dos Canais de Cálcio + Inibidor da enzima conversora de Angiotensina I

A combinação destas duas classes de medicamentos apresenta efeito aditivo na redução da pressão arterial. Os antagonistas de canal de Cálcio (ACC) agem reduzindo a resistência vascular periférica por diminuição de concentração de cálcio nas células musculares lisas vasculares. Enquanto, os IECA atuam inibindo a enzima conversora de angiotensina, bloqueando a transformação da angiotensina I em II no sangue e nos tecidos, promovendo menor efeito vasoconstritor (ABERNETHY, 1997; SBC/SBH/SBN, 2010).

Efeitos adversos são minimizados com utilização desta combinação em baixas doses, além de promoverem uma maior redução na pressão arterial. O edema periférico é um efeito colateral comum dos ACC, produzido pela vasodilatação arteriolar e o aumento da permeabilidade venular. Isso resulta em aumento de pressão hidrostática no capilar, ocorrendo extravasamento capilar e edema periférico. Por outro lado, os IECA neutralizam este efeito através da venodilatação, reduzindo a pressão no leito capilar e diminuindo o edema (GRADMAN et al., 2010; NEUTEL, 1999).

Dados do estudo Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) demonstraram que os pacientes hipertensos com diabetes tratados com IECA apresentavam redução de eventos cardiovasculares em relação aos pacientes tratados com ACC. No entanto, cerca de um terço dos pacientes necessitou da combinação de IECA + ACC para controlar a pressão arterial. Este estudo sugere que pacientes tratados com esta combinação têm menos eventos cardiovasculares em relação àqueles tratados com IECA.

Outro estudo comparou o efeito renoprotetor da IECA e do ACC em pacientes com nefropatia diabética. Demonstrou-se que ambos os agentes como monoterapia protegem os rins e reduzem a proteinúria. No entanto, com o uso combinado destas classes observou-se um efeito renoprotetor superior, com maiores reduções de proteinúria quando

comparado com a monoterapia. Essa maior redução na proteinúria também pode estar relacionada à maior redução na pressão arterial vista nos pacientes em uso de terapia combinada (NEUTEL, 1999).

Antagonista dos Canais de Cálcio + Antagonista do receptor AT-1 de Angiotensina II

A combinação de ACC com ARA é muito semelhante à associação de ACC + IECA, mas apresenta uma redução significativa na morbidade e mortalidade em pacientes hipertensos, com um efeito hipotensor ligeiramente maior. A associação apresenta efeito sinérgico, pois as drogas atuam em mecanismos diferentes. O ACC reduz a resistência vascular periférica pela diminuição do fluxo dos íons cálcio pelas células musculares lisas, enquanto os ARA II agem impedindo a ligação da angiotensina II ao receptor AT-1 reduzindo a vasoconstrição. Os receptores AT-2 permanecem funcionais, podendo usufruir de efeitos anti-inflamatórios e vasodilatadores decorrentes de sua ativação. Dessa forma, os ARA II possuem ação superior ao IECA (KALRA; KALRA; AGRAWAL, 2010; DESTRO et al., 2010a; FOGARI; ZOPPI, 2010).

Esta associação é caracterizada pela baixa incidência de efeitos adversos. O edema de tornozelo é o principal efeito adverso dos ACC, o qual é reduzido com os ARA II, pela característica de venodilatação. Em combinação com um ARA II, o ACC fornece proteção renal em longo prazo. Possui também atividade antitrombótica por inibir muitos dos fatores plaquetários, promove a liberação de cálcio celular, por aumentar a síntese de Óxido Nítrico (NO) e ativar o fator de ativação do plasminogênio Tecidual. Além disso, apresenta efeitos protetores cardiovasculares, podendo facilitar a regressão no dano estrutural de órgãos, como a hipertrofia ventricular esquerda e prevenção no aparecimento de condições caracterizadas por um alto risco cardiovascular, como a fibrilação atrial (FOGARI; ZOPPI, 2010).

O estudo de Fogari e Zoppi (2010) demonstrou que a melhor associação seria Telmisartana com Amlodipino. Esta associação apresenta

um bom perfil de tolerabilidade, diminui a excreção de albumina e ainda reduz os níveis de colesterol LDL através da ação da telmisartana sobre o metabolismo lipídico.

ASSOCIAÇÕES ANTI-HIPERTENSIVAS: moderada eficácia Diurético Tiazídico + Diurético Poupador de Potássio

A associação entre dois diuréticos de classes diferentes foi uma das primeiras combinações a serem empregadas e considerada um marco, pois trouxe a ideia de que a combinação de medicamentos pode potencializar o efeito hipotensor e reduzir os efeitos adversos, promovendo um melhor tratamento (SBC/SBH/SBN, 2010).

A combinação é muito lógica, os Tiazídicos atuam bloqueando o canal de transporte sódio/cloreto no início do túbulo contornado distal, promovendo uma diurese e natriurese. O néfron por um mecanismo compensatório ativa com maior intensidade os canais de transporte sódio/potássio do final do túbulo contorcido distal, reduzindo o efeito natriurético e potencializando a perda potássica. Com a associação a um diurético poupador de potássio esse mecanismo é impedido e as perdas de potássio que poderiam causar arritmias ou provocar morte súbita são minimizadas. O triantereno e a amilorida atuam bloqueando o canal sódio/potássio, já a espironolactona antagoniza a aldosterona. Embora os mecanismos sejam diferentes o efeito final é muito semelhante (GRADMAN et al., 2010; ABERNETHY, 1997).

Dessa forma, esta associação promove redução do volume extracelular e consequentemente da Pressão Arterial por maior efeito natriurético e diurético em relação à utilização de drogas isoladas, além de não apresentar hipocalcemia, que poderia ser fatal (SBC/SBH/SBN, 2010).

Diuréticos + Antagonistas dos canais de cálcio

Quando se associa ACC e diuréticos, pouco efeito aditivo na redução da pressão arterial é observado, isto ocorre devido a semelhança no mecanismo de ação dos dois fármacos. Os ACC diminuem a resistência vascular periférica por induzirem vasodilatação, assim, apresentam efeito natriurético pela vasodilatação da arteríola aferente. Os diuréticos também são responsáveis por maior excreção renal de sódio, e dessa maneira, os mecanismos da associação apresentam-se aditivos e não potencializantes. Uma natriurese excessiva promove um aumento da atividade do SRAA, diminuindo o efeito hipotensor da combinação. O tratamento por longos períodos está associado à vasodilatação sistêmica potencialmente prejudicial (GRADMAN et al., 2010; ABERNETHY, 1997).

A associação também não apresenta benefícios na redução de seus efeitos colaterais. O edema provocado pelos ACC não é causado pela retenção de sais e água, os diuréticos apresentam pouca eficácia na redução ou resolução do edema (GRADMAN et al., 2010; CAMPBELL et al., 2007).

Embora no estudo “Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation” (VALUE) a combinação entre amlodipino e hidroclorotiazida tenha apresentado bons efeitos hipotensores, vários outros estudos apresentam evidências sobre o uso dessa associação como terapia dupla, portanto esta combinação medicamentosa é pouco recomendada, já que existem melhores combinações disponíveis (CAMPBELL et al., 2007; GRADMAN et al., 2010; ABERNETHY, 1997).

Diurético + β -bloqueador

Esta combinação é utilizada há mais de três décadas para o tratamento de hipertensão arterial sistêmica e tem demonstrado grande capacidade de redução da pressão arterial, equiparando-se à combinação de antagonistas do SRAA + ACC. Os β -bloqueadores promovem a diminuição inicial do débito cardíaco, redução da secreção de renina, readap-

tação dos barorreceptores e diminuição das catecolaminas nas sinapses nervosas. Quando utilizados em associação, podem antagonizar alguns mecanismos compensatórios que são ativados com o uso de diuréticos, como o aumento da atividade simpática e do SRAA. Dessa forma, as duas drogas agem sinergicamente (BORTOLOTO, 2003; LUNA et al., 1998; ABERNETHY, 1997; GRADMAN et al., 2010).

O β -bloqueador de primeira escolha nesse tipo de combinação é o Bisoprolol, por ser altamente seletivo aos receptores β_1 e por não possuir qualquer atividade simpaticomimética intrínseca. Este fármaco apresenta uma seletividade cerca de 2 vezes maior pelos receptores β_1 que o atenolol. Assim, a incidência de efeitos colaterais é bastante minimizada, inclusive para o metabolismo de lipídico e glicídico (LUNA et al., 1998).

O principal problema desta combinação está na falha em reduzir a mortalidade por eventos cardiovasculares. Estudos apontam que existe um aumento no risco de AVCs e mortalidade quando se utiliza a combinação de atenolol e hidroclorotiazida em relação às outras associações (SBC/SBH/SBN, 2010; KALRA, KALRA; AGRAWAL, 2010; CAMPBELL et al., 2007; DÜSING, 2010).

Antigamente, acreditava-se que para pacientes com alta frequência cardíaca deveria ser usado como primeira escolha os β -bloqueadores, porém Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) demonstrou que o atenolol obteve piores desfechos em eventos cardiovasculares, incluindo maior mortalidade em relação ao amlodipino, mesmo quando associado a um diurético (KALRA; KALRA; AGRAWAL, 2010; CAMPBELL et al., 2007).

Atualmente, a terapia com β -bloqueador e diurético é recomendada a hipertensos com ansiedade e ritmo cardíaco acelerado. Porém, não deve ser empregado em pacientes com asma brônquica, DPOC, distúrbios metabólicos, principalmente glicídicos, e bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro graus (KALRA; KALRA; AGRAWAL, 2010).

B-bloqueador + antagonista dos canais de cálcio

O mecanismo de ação das duas drogas é complementar, resultando em uma redução potencializada da pressão arterial. Os ACC produzem vasodilatação, induzindo a ativação do simpático e do SRAA. O β -bloqueador promove a diminuição da atividade simpática suprimindo a liberação da renina e impedindo a taquicardia reflexa. Dentre os ACC, somente os diidropiridínicos de longa duração devem ser utilizados. Verapamil e diltiazem possuem efeito mais intenso sobre a frequência cardíaca, podendo levar ao bloqueio atrioventricular ou bradicardia severa. Quanto aos efeitos adversos, em uma combinação de baixas doses foi encontrado somente edema periférico com incidência semelhante ao placebo (GRADMAN et al., 2010; ABERNETHY, 1997). Estes fármacos apresentam efeito inotrópico, diminuindo a contração do músculo cardíaco e seu gasto energético, sendo dessa forma uma alternativa importante para pacientes coronariopatas ou aqueles que sofrem de doença isquêmica (BORTOLOTTI, 2003).

ASSOCIAÇÕES ANTI-HIPERTENSIVAS: Baixa Eficácia B-Bloqueador + Antagonistas do SRAA

As duas drogas apresentam pouco efeito aditivo na redução da pressão arterial, mas são altamente cardioprotetoras e podem ser administradas em pacientes coronariopatas, principalmente os com Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) (GRADMAN et al., 2010). Um estudo demonstrou que essa combinação em pacientes com ICC melhorou a sintomatologia e diminuiu o risco de morte e hospitalização. Os β -bloqueadores atualmente são as drogas mais utilizadas para tratamento da ICC (KALRA; KALRA; AGRAWAL, 2010).

O β -bloqueador age diminuindo a ação do sistema simpático sobre o sistema cardiovascular, reduzindo a frequência cardíaca e consumo de energia do miocárdio, enquanto os antagonistas do SRAA, como o IECA e o ARA, produzem efeitos favoráveis na hemodinâmica, na ati-

vidade neuro-humoral, e remodelação do ventrículo esquerdo (BORTOLOTTO, 2003; KALRA; KALRA; AGRAWAL, 2010).

Inibidor da enzima conversora de Angiotensina I (IECA) + Antagonista do receptor AT-1 de Angiotensina II (ARA)

A combinação visa um bloqueio total do SRAA, pois os IECA não são capazes de impedir a produção total da angiotensina II devido à existência de outros mecanismos de síntese independentes da enzima conversora de angiotensina I. Desta forma, a adição do ARA poderia impedir a ação do pouco de angiotensina II produzida, por antagonizar o receptor AT-1. A associação previne também o fenômeno de escape ocasionado pelo IECA, em que as concentrações de angiotensina II voltam ao normal mesmo com tratamento em doses máximas. Assim a associação visa impedir a ação total da angiotensina II, reduzindo sua produção e sua ação (GRADMAN et al., 2010).

Como as drogas atuam sobre uma mesma via por mecanismos diferentes, o efeito anti-hipertensivo adicional é pequeno quando comparado às respectivas monoterapias (GRADMAN, 2010; KALRA; KALRA; AGRAWAL, 2010). Entretanto, quando associadas a outro fármaco apresentam um perfil altamente protetor de órgãos alvo, principalmente para cardiopatas e nefropatas. Assim, a combinação torna-se útil para tratamento da ICC graus III e IV e da proteinúria (SBC/SBH/SBN, 2010).

Em “Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria” (CALM) avaliou-se o tratamento monoterápico e duplo com IECA e ARA, e os resultados mostraram que a associação foi mais efetiva em reduzir a albuminúria em relação à monoterapia com ARA. Em “Combination Treatment of angiotensin II receptor blocker and Angiotensin-Converting Enzyme inhibitor in nondiabetic renal Disease” (COOPERATE) houve redução de 60% na incidência de complicações renais com a utilização da combinação em relação à monoterapia. No estudo piloto “The Randomized Evaluation of strategies for left Ventricular Dysfunction” (RESOLVD)

a combinação mostrou maior efeito benéfico no volume cardíaco e na fração de ejeção (KALRA; KALRA; AGRAWAL, 2010).

Entretanto, a associação apresenta controvérsias com muitos relatos de efeitos adversos e não redução de desfecho de eventos cardiovasculares, como consta em “Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint”. Os pacientes em uso da associação devem ser monitorados com cautela (GRADMAN et al., 2010; SBC/SBH/SBN, 2010; WEIR, 2005).

As combinações sobre Inibidores direto da renina não foram alvo de discussão, pois este medicamento está sob avaliação por apresentar aumento de efeitos adversos observados no estudo ALTITUDE, o que justificou sua interrupção.

Conclusão

Em resumo, a associação fixa de drogas tem a vantagem de aumentar a efetividade no tratamento da hipertensão arterial por combinar doses baixas de fármacos que agem em diferentes sistemas, aumentando o efeito anti-hipertensivo sem piorar os efeitos colaterais e, consequentemente, melhora a adesão do paciente ao tratamento. Os estudos demonstram que para controle efetivo grande parte das pessoas terão que fazer uso de dois ou mais anti-hipertensivos. Assim é de suma importância que os profissionais da área médica compreendam e conheçam os mecanismos e benefícios de cada combinação para não fazerem prescrições inadequadas e prejudicarem o tratamento.

Referências bibliográficas

ABERNETHY, D. R. Pharmacological properties of combination therapies for hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 10, n. 3, p. 13-16, 1997.

BORTOLOTTO, L. A. Bases farmacológicas para a associação fixa de drogas. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 10, n. 4, p. 260-264, 2003.

CAMPBELL, N. R. C. et al. Polytherapy with two or more antihypertensive drugs to lower blood pressure in elderly ontarians: room for improvement. **Can J Cardiol.**, v. 23, n. 10, p. 783-787, 2007.

DESTRO, M. et al. Role of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide fixed combination in blood pressure control: an update. **Vascular Health and Risk Management**, n. 6, p. 253-260, 2010a.

_____ et al. Triple combination therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide vs dual combination therapy with amlodipine and hydrochlorothiazide for stage 2 hypertensive patients. **Vascular Health and Risk Management**, n. 6, p. 821-827, 2010b.

DÜSING, R. Optimizing blood pressure control through the use of fixed combinations. **Vascular Health and Risk Management**, v. 6, p. 321-325, 2010.

FOGARI, R.; ZOPPI, A. Clinical benefits from combination therapy in the treatment of hypertension. **Hipertens Riesgo Vasc.**, v. 27, n. 3, p. 108-111, 2010.

GRADMAN, A. H. et al. Combination therapy in hypertension. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 45, n. 1, p. 42-50, Jan./Feb. 2010.

KALRA, S; KALRA, B; AGRAWAL, N. Combination therapy in hypertension: an update. **Diabetology & Metabolic Syndrome Journal**, v. 2, n. 44, p. 1-11, 2010.

KJELDSEN, S. E. et al. Fixed combination of losartan and hydrochlorothiazide and reduction of risk of stroke. **Vascular Health and Risk Management**. v. 3, n. 3, p. 299-305, 2007.

LACOURCIÈRE, Y; NEUTEL, J. M; SCHUMACHER, H. Comparison of fixed-dose combinations of temilsartan/hydrochlorothiazide 40/12. 5 mg and 80/12. 5 mg and a fixed-dose combination of losartan/hydrochlorothiazide 50/12.5 mg in mild to moderate essential hypertension: pooled analysis of two multicenter, prospective, randomized, open-Label, blinded-end Point (PROBE) trials. **Clinical Therapeutics**, v. 27, n. 11, 2005.

LEWANCZUK, R; TOBE, S. W. More medications, fewer pills: combination medications for the treatment of hypertension. **Can J Cardiol.**, v. 23, n. 7, p. 573-576, 2007.

LUNA, R. L. et al. Eficácia e tolerabilidade da associação bisoprolol/hidroclorotiazida na hipertensão arterial. **Arq Bras Cardiol.**, v. 71, n. 4, p. 601-608, 1998.

MORENO, A. H. et al. Pharmaceutical care in the prevention of drug interactions in hypertension. **Rev Inst Ciênc Saúde**, v. 25, n. 4, p. 373-7, 2007.

NEUTEL, J. M. Low-dose antihypertensive combination therapy: its rationale and role in cardiovascular risk management. **American Journal of Hypertension**, v. 12, n. 8, p. 73-79, 1999.

_____.; SMITH, D. H. G; WEBER, M. A. Low-Dose combination therapy: an important first-line treatment in the management of hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 14, n. 3, p. 286-292, 2001.

NOBRE, F. et al. Associações fixas de drogas anti-hipertensivas: vantagens e desvantagens na prática clínica. **Rev Bras Hipertens.**, v. 10, n. 4, p. 270-276, 2003.

SBC/SBH/SBN. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Brasilian Journal of Hypertension**, v. 17, n. 1, 2010. Disponível em: <http://www.sbh.org.br/pdf/diretrizes_final.pdf>. Acesso em: 05 ago. 2011.

WEIR, M. R. The role of combination antihypertensive therapy in the prevention and treatment of chronic kidney disease. **American Journal of Hypertension**, v. 18, n. 4, p. 100-105, 2005.

Diagramação, Impressão e Acabamento



Rua Fagundes Varela, 967
Cep 19802 150 • Assis • SP

Fone: (18) 3322-5775

Fone/Fax: (18) 3324-3614

vendas@graficatriunfal.com.br

www.graficatriunfal.com.br