



INFORMATIVO 01/2001

Neste terceiro informativo trataremos dos inibidores da ECA, dos antagonistas de cálcio, dos antagonistas do receptor da angiotensina II, dos antagonistas adrenérgicos de ação periférica e dos agonistas alfa de ação central.

CEATRIM

HIPERTENSÃO III

Tratamento farmacológico da hipertensão arterial

Professora Elisabete Rocha de Souza, Faculdade de Farmácia – UFF

Mestre em Farmácia Hospitalar

INIBIDORES DA ECA (ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA) - IECA

A enzima conversora da angiotensina (ECA) é mais corretamente chamada dipeptidil carboxipeptidase. Ela catalisa a conversão da angiotensina I inativa à angiotensina II, que é vasoconstritora potente. A inibição através dos fármacos pertencentes a este grupo, resulta em diminuição da angiotensina II e aldosterona circulante e aumento compensatório nos níveis de angiotensina I e renina. Em consequência, não ocorre vasoconstrição e diminui a pressão arterial. Eles reduzem também a resistência arterial periférica, por inibição do sistema de degradação das bradicininas, estimulando ao mesmo tempo a biodisponibilidade das prostaciclinas e do fator relaxante derivado do endotélio (óxido nítrico), sem afetar o débito cardíaco.

Os IECA são atualmente considerados os fármacos de primeira escolha no tratamento da hipertensão arterial (HTA). Utilizados em monoterapia, são capazes de normalizar a pressão arterial de 40 a 60% dos pacientes hipertensos essenciais. Outras vantagens que possuem os inibidores da ECA e a segurança na administração desses fármacos na maioria das situações em que a hipertensão arterial bem acompanhada de outras patologias.

INDICAÇÃO DOS IECA NOS TIPOS DE HIPERTENSÃO

- HTA essencial em qualquer de suas formas
- HTA com complicações metabólicas (diabetes, hipercolesterolemia)
- HTA com complicações cardiovasculares do tipo da insuficiência cardíaca
- HTA com disfunção renal.

CONTRA-INDICAÇÕES

Os IECA são desaconselháveis quando a hipertensão está associada com a gravidez, na lactação e na preeclampsia.

ASSOCIAÇÕES RECOMENDÁVEIS

IECA + inibidor adrenérgico
IECA + calcioantagonista
IECA + diurético

DOSAGEM

TIPO	DOSE (mg/dia)	DURAÇÃO DA AÇÃO (h)
Captopril	12,5 - 150	6 - 12
Enalapril	5 - 40	12 - 24
Benazepril	10 - 20	10 - 20
Cilazapril	2,5 - 5	12 - 24
Lisinopril	5 - 40	12 - 24
Ramipril	2,5 - 5	12 - 24
Fosinopril	5 - 40	12 - 24
Trandolapril	2,5 - 5	12 - 24

BLOQUEADORES SELETIVOS DO CANAL DE CÁLCIO OU ANTAGONISTAS DE CÁLCIO

Os bloqueadores de cálcio são assim chamados porque agem primariamente, embora não exclusivamente, inibindo o fluxo de cálcio extracelular para o interior das células através dos canais lentos das membranas celulares. Isto é, seu local de ação é o canal dependente de voltagem, do tipo L, pois só ele é sensível aos bloqueadores de cálcio. O canal L está presente em quase todas as células excitáveis, mas se concentra mais no músculo liso arterial e no miocárdio. Do bloqueio do canal de cálcio resultam redução na concentração de cálcio intracelular e dilatação das artérias e arteríolas periféricas e também dos vasos cerebrais. A seletividade vascular e tissular, frente a ação miocárdica é uma das características farmacoclinicas que distinguem os fármacos bloqueadores de cálcio entre si.

CLASSIFICAÇÃO

Existem três grandes grupos que diferem por seu lugar de ação e suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas

A) Dihidropiridinas :

- de primeira geração e ação curta - nifedipina
- de segunda geração e ação mais longa - anlodipina, felodipina, isradipina e nimodipina

B) Benzotiazepinas – diltiazem

C) Fenilalquilaminas - verapamil

Os bloqueadores de cálcio reduzem a pressão arterial por relaxamento da musculatura lisa vascular a nível coronariano, periférico e pulmonar. Como consequência da vasodilatação, os bloqueadores de cálcio do grupo das dihidropiridinas produzem um aumento do

débito cardíaco mediado por um aumento da frequência (taquicardia). Este efeito é menos importante com fórmulas de liberação lenta ou com as dihidropirinas de ação prolongada.

Diltiazem e o verapamil ao atuar sobre o nódulo atrio-ventricular (A-V) não induzem taquicardia reflexa e portanto não aumentam o débito cardíaco

Se sabe que os bloqueadores de cálcio são mais eficazes em pacientes de idade avançada do que jovens. Podem ser utilizados por pacientes que não seguem dieta hiposódica e que não respondam a outros antihipertensivos e aqueles pacientes com alterações nos lipídeos, diabete mellitus e alterações da função renal.

POSOLOGIA E DURAÇÃO DO EFEITO

TIPO	DOSE (mg/dia)	DURAÇÃO DO EFEITO (h)
Nifedipina	30 - 120	8
Anlodipina	2,5 - 10	24
Felodipina	5 - 40	24
Isradipina	25	12 - 36
Diltiazem	90 - 360	8
Verapamil	80 - 480	8

ASSOCIAÇÕES RECOMENDÁVEIS

- bloqueadores do canal de cálcio + IECA
- bloqueadores do canal de cálcio + inibidor adrenérgico
- bloqueadores de canal de cálcio (somente do grupo das dihidropiridinas) + betabloqueadores
- bloqueadores de canal de cálcio (somente do grupo das dihidropiridinas) + diuréticos

INDICAÇÃO

Quando a hipertensão estiver associada com as situações clínicas abaixo, são de eleição :

- gravidez (nifedipina)

- pré-eclâmpsia (nifedipina)
- insuficiência coronariana
- arritmias supraventriculares (verapamil)
- asma

ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DA ANGIOTENSINA II (ARA II)

Os antagonistas dos receptores AT 1 da angiotensina II (ARA II), cujo primeiro representante da classe é o losartano, se mostram como agentes antihipertensivos tão eficazes como os IECA e com poucos ou nulos efeitos secundários. Eles atuam inibindo a ligação da angiotensina II ao receptor AT1, acarretando aumento na atividade da renina plasmática. O início da ação é mais gradual do que o obtido com os IECA, provavelmente devido a ausência do efeito sobre a bradicinina. A diminuição com os ARA II não é acompanhada de taquicardia reflexa como nos IECA e não causam angioedema.

Geralmente as indicações dos ARA II coincidem com as do grupo dos inibidores da ECA, estando especificamente indicados nos pacientes hipertensos tratados com o IECA e que apresentaram os efeitos secundários.

Outros antagonistas ARA II são : valsartano, irbesartano, eprosartano, candesartano e telmisartano.

ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS DE AÇÃO PERIFÉRICA OU BLOQUEADORES ALFA-1 ADRENÉRGICOS :

Os bloqueadores alfa - 1 adrenérgicos junto com os diuréticos, betabloqueadores, IECA e calcioantagonistas são fármacos de primeira linha para o tratamento da hipertensão arterial. Eles agem bloqueando a união das catecolaminas aos receptores alfa 1 pós sinápticos inibindo a vasoconstrição mediada por estas e induzindo por tanto a vasodilatação. Estes compostos têm a vantagem de diminuir o LDL - colesterol e os triglicérides e um aumento do HDL - colesterol, também como de melhorar a resistência a insulina.

Por outro lado não modifica os níveis séricos de potássio e nem de ácido úrico. Também diminuem agregação plaquetária e aumenta a atividade fibrinolética, diminuindo o risco de fenômenos trombolíticos. Estes fármacos podem ser utilizados em monoterapia ou associados a diuréticos, betabloqueadores, bloqueadores de cálcio, inibidores de ECA e antagonistas dos receptores da angiotensina II.

São fármacos de escolha para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata, patologia freqüentemente presente nos hipertensos idosos. Apresenta o inconveniente de sua posologia variar de indivíduo para outro, por apresentar um intervalo de dose muito grande.

POSOLOGIA E DURAÇÃO DO EFEITO

TIPO	DOSE (mg/ dia)	DURAÇÃO DO EFEITO (h)
Prazosina	1 - 20	6 - 12
Terazosina	1 - 20	> 18
Doxazosina	1 - 4	24

AGONISTAS ALFA - 2 DE AÇÃO CENTRAL

Os fármacos pertencentes a este grupo atuam por mecanismos neurais e são a metildopa e a clonidina.

- metildopa : atua como falso neurotransmissor (em lugar da dopa), serve de substrato para a enzima dopa - descarboxilase, produzindo no final da via metabólica alfa-metil-noradrenalina em lugar da noradrenalina na ativação dos receptores alfa-2 pre-sinápticos, inibindo a liberação de mais noradrenalina. Sua atividade antihipertensiva se deve ao metabólito alfa-metil-noradrenalina, que diminui a pressão arterial ativando os receptores alfa-adrenérgicos inibitórios no sistema nervoso central - SNC, reduzindo assim o fluxo simpático para o coração, rins e a

vasculatura periférica. Diminui também a resistência mínima da frequência cardíaca e débito cardíaco. Possui um início de ação muito lento, e seus principais problemas são a diminuição da síntese de noradrenalina e dopamina em outras partes do SNC, originando depressão e também por ser indutora de hepatite. A metildopa é um anti-hipertensivo de eleição na hipertensão crônica durante a gravidez.

- Clonidina é um agonista dos alfa-2 adrenoreceptores. A estimulação desses receptores pre-sinápticos (alfa-2) provoca a diminuição da liberação da noradrenalina no SNC. O efeito anti-hipertensivo resulta na diminuição da resistência vascular periférica e ligeira redução da frequência cardíaca. Possui um início de ação mais rápido do que a metildopa. Tem o risco da hipertensão de rebote, quando o tratamento é interrompido bruscamente, com um conseqüente problema associado ao risco de acidente vascular cerebral.

VASODILATADORES

Os agentes vasodilatadores diminuem a resistência periférica, produzindo uma redução da pressão arterial.

As desvantagens no uso destes fármacos é pelo aumento do tônus simpático que segue a vasodilatação, se manifestando por uma taquicardia reflexa, um aumento do débito cardíaco e do consumo de oxigênio miocárdico. Também aumentam a liberação de renina, que leva a uma retenção de sódio e água. Estes efeitos potencializam o efeito hipotensor destes fármacos e favorecem o aparecimento de angina em paciente coronarianos, por isso estes fármacos não devem ser utilizados como monoterapia no tratamento da hipertensão e sim associado com outros fármacos anti-hipertensivos, como diuréticos e betabloqueadores em casos de hipertensão moderada, grave e não controlável.

Entre estes agentes encontramos : hidralazina, minoxidil, nitroprussiato de sódio e o diazóxido. Sendo que os dois últimos fármacos não são usados para o tratamento crônico e sim no meio hospitalar para o controle das crises hipertensivas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Korolkovas, A . Dicionário Terapêutico Guanabara - Rio de Janeiro ; Guanabara Koogan - 1996 - 1997

Panorama Atual de Medicamentos - Conselho dos Farmacêuticos da Espanha Madri - 1999. 23 (224): p 399 - 405

Panorama Atual de Medicamentos. Conselho dos Farmacêuticos da Espanha Madri - 1999. 23 (225): p. 488 - 492

CEATRIM

Faculdade de Farmácia da UFF

Rua Mário Vianna, 523 - Santa Rosa

Telefone: (0XX21) 711 10 12

Fax: (0XX21) 610 6654

e-mail: ceatrim@vm.uff.br

www.uff.br/ceatrim

Equipe:

Professora Selma Rodrigues de Castilho (coordenadora)

Professora Elisabete Rocha de Souza

Bolsista:

Aline Maria Siervo Studart