

Disciplina: FARMACOLOGIA  
Prof. Edilberto Antonio Souza de Oliveira - [www.easo.com.br](http://www.easo.com.br)  
Ano: 2011

## APOSTILA Nº 09

### FÁRMACOS ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS FÁRMACOS ANTIANGINOSOS

#### FÁRMACOS ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS.

Os antagonistas adrenérgicos são também denominados de **antiadrenérgicos** ou **bloqueadores adrenérgicos**, devido ligar-se aos receptores adrenérgicos, mas, impede que o agonista natural exerça sua atividade. Portanto, são os antagonistas competitivos que inibem direta ou indiretamente, de modo seletivo, certas respostas da atividade nervosa adrenérgica, da adrenalina, da noradrenalina e de outras amins simpaticomiméticas.

Pode-se também encontrar a citação de bloqueadores adrenérgicos neuronais como sinônimo de antiadrenérgicos ou o termo **adrenolítico** relativo à droga que se opõe aos efeitos da adrenalina circulante, e, ainda, a palavra **simpatolítico** refere-se à droga que se opõe aos efeitos das atividades dos adrenérgicos.

De acordo com o tipo de receptor e local de ação, os antiadrenérgicos também podem ser classificados em:

**Alfa-bloqueadores – beta-bloqueadores – fármacos que afetam a captura ou a liberação do neurotransmissor.**

Assim, de acordo com o receptor que tem sua ação diminuída ou inibida, os alfa-bloqueadores podem ser denominados também de: antialfa-adrenérgicos ou alfa-inibidores ou alfa-líticos, ou bloqueadores alfa.

E, os beta-bloqueadores podem ser denominados também de antibeta-adrenérgicos ou beta-líticos ou bloqueadores beta ou beta-inibidores.

São conhecidos cinco grupos de adrenoceptores ou receptores adrenérgicos: Alfa 1 – alfa 2 – beta 1 – beta 2 - beta 3; **os fármacos antagonistas adrenérgicos podem inibir ou diminuir, portanto, de acordo com o fármaco e o respectivo receptor, os seguintes efeitos:**

**Alfa 1:** Vasoconstrição – aumento da resistência periférica – aumento da pressão arterial – midríase – estímulo da contração do esfíncter superior da bexiga – secreção salivar – glicogenólise hepática – relaxamento do músculo liso gastrointestinal.

**Alfa 2:** Inibição da liberação de neurotransmissores, incluindo a noradrenalina – inibição da liberação da insulina – agregação plaquetária – contração do músculo liso vascular.

**Beta 1:** Aumento da frequência cardíaca (taquicardia) – aumento da força cardíaca (da contratilidade do miocárdio) – aumento da lipólise.

**Beta 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.

**Beta 3** - Termogênese e lipólise.

### **Alfa-bloqueadores ou bloqueadores alfa-adrenérgicos.**

São os bloqueadores dos alfa-adrenoceptores, portanto, inibem as ações dos receptores alfa, e, levando a potente vasodilatação arterial. Estes fármacos não tem ação sobre os beta-receptores adrenérgicos.

Assim, de acordo com o receptor que tem sua ação diminuída ou inibida, os alfa-bloqueadores podem ser denominados também de: antialfa-adrenérgicos ou alfa-inibidores ou alfa-líticos, ou bloqueadores alfa.

Os alfa-bloqueadores que reduzem o tono da musculatura lisa da próstata e do colo da bexiga, são úteis no tratamento sintomático da hiperplasia benigna da próstata.

Os principais FÁRMACOS ALFA-BLOQUEADORES são:

**Indoramina – prazosina – terazosina – doxazosina – fenoxibenzamina – fentolamina – tansulosina.**

Somente a fentolamina e a tansulosina são descritos inicialmente, enquanto os demais alfa-bloqueadores são estudados junto com os Fármacos Anti-Hipertensivos.

Nomes dos fármacos ( <i>Os nomes comerciais de alguns dos fármacos estão escritos em itálico</i> )	TERAPÊUTICA	VIAS DE ADM	EFEITOS ADVERSOS
TANSULOSINA ( <i>Omnice</i> )( <i>Secotex</i> )	(Bloqueador seletivo do receptor alfa-1) Utilizado no tratamento sintomático da hipertrofia prostática benigna	Oral	Cefaléia – congestão nasal – taquicardia – hipotensão postural
FENTOLAMINA ( <i>Regitina</i> ) ( <i>Vasomax</i> ) ( <i>Herivil</i> )	(Bloqueador de alfa-1e alfa-2) Hipertensão Feocromocitoma Disfunção erétil leve a moderada	Oral	Taquicardia – arritmia Dor abdominal – náusea

### **Beta-bloqueadores.**

São os bloqueadores dos beta-adrenoceptores, portanto, inibem as ações dos receptores beta.

Os beta-bloqueadores que atuam primariamente nos receptores beta-1, são denominados de cárdio-seletivos. Os beta-bloqueadores não seletivos atuam em receptores beta-1 e beta-2.

Todos os beta-bloqueadores inibem de modo competitivo, os efeitos das catecolaminas no local do receptor beta. Ainda em relação aos betabloqueadores, não existe bloqueio total ou máximo.

Os beta-bloqueadores podem ser denominados também de antibeta-adrenérgicos ou beta-líticos ou bloqueadores beta ou beta-inibidores.

Os principais FÁRMACOS BETA-BLOQUEADORES são: **Propranolol – atenolol – sotalol – nadolol – metoprolol – acebutolol – labelatol – timolol – pindolol – esmolol.**

Todos estes fármacos serão estudados juntos com os Fármacos Anti-Hipertensivos.

### **FÁRMACOS QUE AFETAM A LIBERAÇÃO OU A CAPTURA DO NEUROTRANSMISSOR:**

**Metildopa – guanetidina – reserpina - carbidopa – imipramina – cocaína.**

Somente a carbidopa, a imipramina e a cocaína são descritos inicialmente, enquanto os demais serão estudados junto com os Fármacos Anti-Hipertensivos.

**CARBIDOPA** (*Carbidol*)(*Cronomet*).

Afeta a síntese de noradrenalina, e, inibe a dopamina-descarboxilase, além de aumentar a disponibilidade da levodopa no SNC diminuindo o metabolismo deste fármaco no trato gastrointestinal e nos tecidos periféricos, aumentando a ação de diminuir os tremores, a rigidez e outros sintomas do parkinsonismo.

Usado no tratamento da Doença de Parkinson, e, administrada por via oral, pode provocar efeitos adversos como anorexia, náuseas, vômitos, taquicardia, e, hipotensão.

**IMIPRAMINA** (*Tofranil*)(*Depramina*).

Afeta a captação de noradrenalina.

Usada no tratamento da depressão, e, da enurese noturna, podendo provocar efeitos adversos como sonolência, fadiga, sensação de inquietação.

**COCAÍNA.** Afeta a captação de noradrenalina, utilizado como anestésico ocular, mas, pode levar a dependência, hipertensão e excitação.

**FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS.****Introdução.**

Os objetivos do tratamento farmacológico anti-hipertensivo devem ser não somente para a redução da pressão arterial, mas, também para o bem estar do paciente, e, o potencial de proteção contra futuros danos aos órgãos-alvos, sendo que o ideal é reverter para o normal todas as anormalidades associadas à Hipertensão Arterial, sempre com o objetivo de melhor qualidade e expectativa de vida. A enfermagem não deve administrar fármaco anti-hipertensivo se a pressão arterial for inferior a 90/60 mmHg, devendo notificar o médico.

**Classificação dos fármacos anti-hipertensivos.**

Os fármacos anti-hipertensivos são classificados nos seguintes grupos:

**Bloqueadores de canais de cálcio – antagonista da angiotensina II – inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) – vasodilatadores diretos – diuréticos - agentes de ação central - beta-bloqueadores – alfa-bloqueadores.**

(Nas Apostilas, os nomes que se encontram entre parênteses correspondem a alguns nomes comerciais).

**Bloqueadores (ou antagonistas) de canais de cálcio:**

**Nifedipina** (*Adalat*) – **diltiazem** (*Balcor*) (*Angiolong*) (*Cardizem*) (*Incoril*) – **felodipino** (*Splendil*) - **isradipina** (*Lomir*) – **nisoldipino** (*Syscor*) - **nitrendipina** (*Caltren*) (*Nitrencord*) – **amlodipina** (*Norvasc*) – **lacidipino** (*Lacipil*) - **lercandipino**(*Zanidip*) – **manidipino** (*Manivasc*) - **verapamil** (*Cronovera*)(*Dilacorona*)(*Veracorona*).

Os nomes da maioria destes fármacos são utilizados por autores diferentes nos gêneros feminino ou masculino, como nifedipina ou nifedipino, isradipina ou isradipino, amlodipina ou anlodipino, e, outros. Destes fármacos, os únicos que, quimicamente, não são considerados diidropiridínicos, e, não tem o sufixo ina (ou ino) são o diltiazem e o verapamil.

A principal ação destes fármacos consiste em bloquear a entrada do cálcio tanto na musculatura lisa vascular como no miocárdio, levando a vasodilatação (ou seja, inibem o fluxo de cálcio para o interior das células através dos canais lentos das membranas celulares, principalmente do canal L que tem maior concentração na musculatura lisa das artérias, nas arteríolas, no cérebro, e, no miocárdio).

Usos terapêuticos:

Hipertensão arterial que pode estar associada à asma, diabetes mellitus, angina, doença vascular periférica. Tem sido verificado resultado melhor em paciente da raça negra, e, em indivíduos brancos idosos. Este grupo de anti-hipertensivos causam menos fadiga e pouca ou nenhuma interferência cardiovascular, especialmente no exercício, em comparação com os beta-bloqueadores.

Em geral, os efeitos adversos dos bloqueadores dos canais de cálcio são:

Cefaléia, rubor, edema maleolar, tontura, sensação de fadiga (devido a hipotensão). A nifedipina não deve ser utilizada em caso de ameaça de infarto ou de infarto do miocárdio inicial, pois, tem ocorrido aumento da mortalidade. A **nifedipina** (*Adalat*) tem provocado com maior frequência a cefaléia, tonturas, e, rubor devido a vasodilatação excessiva.

Todos os medicamentos deste grupo são administrados por via oral, entretanto, o **verapamil** (derivado sintético da papaverina), sob a forma de cloridrato, além de bloquear o canal de cálcio, produz também leve antagonismo simpático inespecífico, e, também é o único que pode ser administrado por via endovenosa, sendo utilizado no tratamento da crise hipertensiva, encefalopatia hipertensiva, toxemia gravídica, aneurisma dissecante da aorta, taquiarritmias e angina pectoris.

O **verapamil** (derivado sintético da papaverina) reduz a pressão sangüínea sem provocar a taquicardia, reduz o consumo de oxigênio pelo miocárdio, sendo usado também como antiarrítmico (grupo IV). E, produz leve antagonismo simpático inespecífico, deprime os nódulos SA e AV, podendo provocar a bradicardia, embora geralmente não altere a frequência cardíaca.

Devendo ser diluído em soro glicosado e infusão endovenosa lenta ou contínua. Entretanto, deve ser evitado o uso conjunto com digital ou betabloqueadores devido a possibilidade de bloqueios atrioventriculares.

Os efeitos adversos do verapamil são: Bradicardia, arritmias, constipação, hipotensão ortostática, bloqueio atrioventricular, náuseas e vômitos. Embora possa provocar a cefaléia em alguns pacientes, o verapamil é utilizado também na profilaxia da enxaqueca.

A constipação pode ocorrer devido aos efeitos sobre os canais de cálcio nos nervos ou músculos lisos gastrintestinais.

#### **Antagonistas da angiotensina II:**

**Losartan(o)** (*Cozaar*)( *Losartec*) (*Aradois*) – **valsartan(o)** (*Tareg*) – **candesartan(o)** (*Atacand*) (*Blopress*) – **irbesartan(o)** (*Aprovel*) (*Ávapro*) – **telmisartan(o)** (*Micardis*)(*Pritor*).

Os nomes destes fármacos têm sido escritos também no gênero masculino ou no gênero feminino por alguns autores (são estruturalmente relacionados com o benzimidazol-7-ácido carboxílico).

A associação do losartan com o diurético hidroclorotiazida é também comercializada (*Hyzaar*) (*Hipress*). A associação do candesartano (ou candesartana) com o diurético hidroclorotiazida é também comercializada (*Atacand HCT*). A associação do irbesartano com o diurético hidroclorotiazida é também comercializada (*Aprozide*). A associação do valsartan com o diurético hidroclorotiazida é também comercializada (*Co-Tareg*)(*Diovan HCT*).

Usos terapêuticos:

Hipertensão arterial associada ou não a insuficiência cardíaca congestiva (ICC), podendo ser utilizados em associação com diuréticos e digitálicos. Não deve ser utilizado na gravidez e lactação.

Efeitos adversos:

Tonturas, hipotensão, hipercalemia. Tem sido relatado que todos estes medicamentos podem também predispor a cefaléia e a infecção do trato respiratório superior.

A via de administração é oral.

#### **Inibidores de ECA (enzima de conversão de angiotensina).**

**Captopril** (*Capoten*) – **enalapril** (*Renitec*) – **lisinopril** (*Prinivil*) – **ramipril** (*Naprix*)(*Triatec*) – **fosinopril** (*Monopril*) – **benzepril** ou **benazepril** (*Lotensin*) – **celazapril** ou **cilazapril** (*Vascase*) – **delapril** (*Delakete*) - **perindopril** (*Coversyl*) - **quinapril** (*Accupril*) – **trandolapril** (*Gopten*)(*Odrik*).

Usos terapêuticos:

O **captopril é considerado de primeira geração**, enquanto os demais são considerados de segunda geração porque o captopril possuindo o grupo tiólico provoca com **maior frequência a tosse como efeito adverso**.

Os inibidores de ECA diminuem a resistência vascular, o tono venoso e a pressão sangüínea, e, interrompem o aumento de adrenalina e aldosterona mediados pela angiotensina II.

**Os inibidores de ECA são mais efetivos em pacientes jovens e brancos, sendo necessária, freqüentemente, em negros a associação com diuréticos** (algumas apresentações já se encontram associado o inibidor de ECA com diuréticos) no tratamento da hipertensão arterial que pode estar associada ao pós-infarto do miocárdio, e/ou insuficiência cardíaca congestiva. Melhoram a função renal em pacientes com Diabetes mellitus (nefropatia diabética), e, diminuem os efeitos hipocalêmicos da insulina, melhorando, assim, a tolerância à glicose, mas, não deve ser utilizado quando há estenose renal.

Estudos recentes indicam que existe uma associação significativa entre o uso de inibidores de ECA, e, um menor acúmulo de cálcio na valva aórtica.

Esses fármacos não devem ser utilizados na gravidez, e, lactação.

Efeitos adversos:

**Tosse improdutiva é o principal efeito adverso (principalmente com o captopril)**, e, pode ocorrer a hipertensão com a primeira dose, rubor, alteração ou perda do paladar. Alguns pacientes (principalmente mulheres) têm referido sensação de incômodo na faringe especialmente também com o uso de captopril. Outro efeito efeito adverso que justifica a suspensão do fármaco é o angioedema.

A via de administração é oral.

#### **Vasodilatadores diretos:**

**Diazóxido** (*Tensuril*) – **nitroprussiato de sódio** (*Nipride*)(*Nitrop*)(*Nitropus*) - **hidralazina** (*Apresolina*)(*Lowpress*)(*Nepresol*) – **minoxidil** (*Loniten*).

Usos terapêuticos:

Os vasodilatadores diretos, principalmente o diazóxido e o nitroprussiato de sódio, são utilizados na hipertensão grave e em emergências, podendo ser associados a beta-bloqueadores e diuréticos. Com exceção do nitroprussiato de sódio, todos os demais fármacos provocam retenção de sódio e água sendo recomendável da associação com um diurético.

O **diazóxido** ou **benzotiadiazina** é um derivado tiazídico não diurético que diminui a pressão arterial devido a vasodilatação arteriolar de ação direta e diminuição da resistência periférica. Inibe também liberação de insulina pelo pâncreas provocando efeito hiperglicêmico, sendo seu uso apenas em pacientes hospitalizados sob estrita vigilância médica, pois, pode levar a hipotensão excessiva, e, preferencialmente com o paciente em decúbito. Utilizado em emergências hipertensivas, encefalopatia hipertensiva e eclâmpsia por via intravenosa (bolus). Como provoca retenção de sódio e conseqüentemente de líquidos, deve-se fazer o uso associado de furosemida (diurético potente). Devido aumentar a glicemia torna-se de alto risco para pacientes diabéticos.

O diazóxido é contra-indicado em caso de cardiopatia isquêmica, pois, aumenta o consumo de oxigênio pelo miocárdio.

Em casos de intoxicação, deve-se suspender imediatamente a medicação, colocar o paciente em posição de Trendelenburg, infundir volume e usar vasopressores.

O **nitroprussiato de sódio** é administrado por infusão intravenosa provocando imediatamente a vasodilatação arterial e venosa (e a taquicardia reflexa), em menos de um minuto, reduzindo a pressão arterial em todos os pacientes independente da causa da hipertensão arterial.

É metabolizado no músculo liso a óxido nítrico que produz vasodilatação arteriolar e venular. De uso intravenoso contínuo, é muito eficaz em reduzir imediatamente a pressão arterial em situações em que há presença ou iminência de lesão em órgão alvo. Não apresenta risco de hipotensão, pois seu efeito é diretamente proporcional à velocidade de infusão.

Como tem a meia-vida muito curta com duração de um a dez minutos, torna-se necessária a infusão contínua para manter o seu efeito hipotensivo.

Embora seja rara a intoxicação em doses terapêuticas (e não devendo ser usado por mais de três ou quatro dias), o metabolismo do nitroprussiato termina com o tóxico íon cianeto que pode ser tratado com a infusão de tiosulfato de sódio, o que produz o tiocianato, menos tóxico e eliminado pelos rins. Lembrando que o tiocianato também possui efeitos tóxicos podendo provocar a miose, convulsões, e, psicose. E, os níveis elevados de tiocianato inibem a captação e a ligação do iodo na tireóide podendo provocar o hipotireoidismo. Como inibe também a eliminação renal do iodo, pode agravar a insuficiência renal.

Outros efeitos colaterais do nitroprussiato de sódio são: Fraqueza, ansiedade, náuseas, vômitos, tremores, e, hipotensão arterial.

Se for administrado em gotejamento rápido pode provocar sudorese profusa, dor retroesternal, palpitações, náuseas, ansiedade, dores abdominais e cefaléia, sendo que estes sintomas desaparecem com a diminuição do gotejamento.

A **hidralazina**, atua com ação vasodilatadora principalmente sobre artérias e arteríolas provocando diminuição da pressão arterial acompanhada de taquicardia reflexa e aumento do débito cardíaco, tendo pouco efeito sobre o sistema venoso. É utilizada por via oral, intramuscular ou endovenosa, com início da ação em 10 a 20 minutos, e, a duração varia de 2 a 6 horas. É administrada frequentemente em combinação com o propranolol para reduzir a taquicardia reflexa.

Tem sido usada também como adjuvante no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva. Os efeitos adversos da hidralazina correspondem a cefaléia, taquicardia, hipotensão postural, neuropatia periférica, náusea, sudorese, rubor facial, precipitação de angina, e, tem sido relatados casos do aparecimento da doença auto-imune Lúpus eritematoso sistêmico (com dores articulares semelhantes as que ocorrem na Artrite Reumatóide).

A hidralazina é contra-indicada em casos de Lúpus Eritematoso Sistêmico, e, insuficiência coronariana. Em casos de intoxicação, imediatamente deve-se suspender o fármaco, colocar o paciente em posição supina, e, infundir volume.

O **minoxidil** é utilizado como fármaco de última escolha no tratamento da hipertensão arterial muito severa (ou maligna ou acelerada) que não responde aos demais medicamentos. Utilizado por via oral, consiste em um vasodilatador muito potente e de ação prolongada, embora não tenha esta ação no sistema venoso. A eficácia é aumentada quando associado a betabloqueadores.

Os principais efeitos adversos do minoxidil correspondem a cefaléia, taquicardia, náuseas, e, muitas vezes é inaceitável para as mulheres porque pode provocar a hipertricose (ou hirsutismo) que corresponde ao aparecimento de pêlos, embora reversível.

Também provoca importante retenção de sódio e água, e, taquicardia reflexa, podendo levar a insuficiência cardíaca.

### **Diuréticos.**

Os diuréticos constituem as drogas que aumentam a excreção de sódio e da água através de ação sobre os rins. No tratamento da hipertensão arterial são mais utilizados os diuréticos tiazídicos e os diuréticos de alça.

**Medicamentos diuréticos devem ser administrados preferencialmente pela manhã para evitar a noctúria (urinar frequentemente à noite, o que prejudica o sono, se forem administrados nesse turno).**

O edema periférico é uma das alterações tratadas pela maioria dos diuréticos.

No edema periférico também denominado depressível, a pressão com o dedo deixa uma depressão ou fosseta conhecida como “ **sinal do cacifo**” ou “ **sinal de godet**” ou apenas  **edema com “cacifo**” que deve ser pesquisado principalmente com o polegar contra o maléolo do tornozelo ou da tíbia.

Os grupos de diuréticos são:

**Inibidores da anidrase carbônica:** Acetazolamida (*Diamox*).

**Diuréticos de alça:** Furosemida (*Lasix*) - bumetanida (*Burinax*) - Piretanida (*Arelix*) – ácido etacrinico (*Edecrin*).

**Diuréticos tiazídicos:** Hidroclorotiazida (*Clorana*) - clortalidona (*Higroton*) - indapamida (*Natrilix*) – metolazona.

**Diuréticos poupadores de potássio:** Espironolactona (*Aldactone*) - Amilorida - (*Moduretic*) - Triantereno (*Diurana*)(*Iguassina*).

**Diuréticos osmóticos:** Manitol.

**Inibidores da anidrase carbônica:** Acetazolamida.

Mecanismo de ação e via de administração

A anidrase carbônica é a enzima que catalisa a reação  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$  (reação reversível), sendo o H dissociado é trocado pelo sódio, sendo o H secretado para a luz tubular, enquanto o sódio é reabsorvido. Com a inibição da anidrase carbônica provocada pela acetazolamida, diminui a troca de Na por H, resultando em discreta diurese.

A via de administração é oral.

Terapêutica: Glaucoma; epilepsia (para aumentar o efeito das medicações antiepiléticas); sendo o fármaco de referência na profilaxia da *doença da montanha* ou *mal das montanhas* que consiste em fraqueza, falta de ar, tontura, náusea, edemas cerebral e pulmonar que podem ocorrer em indivíduos sadios que sobem rapidamente acima de 10.000 pés.

Efeitos adversos: Acidose metabólica – depleção de potássio – formação de cálculos renais – tonturas - parestesias.

**Diuréticos de alça ou potentes:**

Furosemida - bumetanida - piretanida – ácido etacrinico.

Mecanismo de ação e via de administração:

Inibem o co-transporte de Na/K/Cl da luz da membrana do ramo ascendente da alça de Henle (este ramo é responsável pela reabsorção de 25 a 30% do sódio e cloro filtrados).

Duração do efeito de 1 a 4 horas. A via de administração é oral, sendo que a furosemida também é administrada por via parenteral.

Administração de diuréticos de alça se justifica quando a congestão é grave ou há déficit de função renal, uma vez que seu efeito é intenso e propicia redistribuição de fluxo renal, inclusive melhorando a filtração glomerular.

Terapêutica: Insuficiência cardíaca congestiva – edema pulmonar – crise hipertensiva (em emergência) – hipercalemia.

A furosemida é o único diurético utilizado também por intramuscular ou endovenosa, sendo utilizado em casos de crises hipertensivas, edema agudo do pulmão e outras síndromes com edema. Por via parenteral, a ação inicia em até cinco minutos, com duração de 2 horas.

Como aumenta a toxicidade do digital e lítio, o paciente deve ter supervisão médica.

Efeitos adversos:

Ototoxicidade (principalmente quando associado a antibióticos aminoglicosídeos)

Hiperuricemia (bloqueia a secreção de ácido úrico)

Hipovolemia aguda (hipotensão – choque – arritmias cardíacas)

Hipocalemia (aumenta a troca Na por K).

**Diuréticos tiazídicos:**

Hidroclorotiazida - clortalidona - indapamida – metolazona.

Também denominados benzotiazidas, pois, correspondem aos derivados da benzotiazina

São menos potentes do que os diuréticos de alça, e, atuam principalmente na parte inicial ou proximal do túbulo distal, e, também, em fase subsequente, provavelmente tem ação direta sobre os vasos sanguíneos diminuindo a resistência periférica.

Terapêutica: Hipertensão arterial (no mínimo, após 3 a 7 dias de uso, pode estabilizar a pressão arterial) insuficiência cardíaca congestiva – hipercalemia (previne a formação recorrente de cálculos em pacientes com hipercalemia idiopática) – Diabetes insípido nefrogênico.

**Diuréticos tiazídicos são os mais eficazes agentes para diminuir a pressão arterial de pacientes de raça negra, e, idosos.**

Diuréticos tiazídicos em baixas doses orais são adequados em insuficiência cardíaca crônica estável, tendo a vantagem de efeito diurético moderado e possibilidade de uma administração diária.

A clortalidona apresenta duração da ação mais longa.

Mecanismo de ação e via de administração: Diminui a reabsorção de sódio, do cloreto, e, da água pela inibição de um co-transportador de Na/Cl. Reduzem a excreção do cálcio, e, aumentam a perda de potássio.

Entretanto, não são úteis na insuficiência renal porque precisam ser excretados para a luz tubular para produzir efeito.

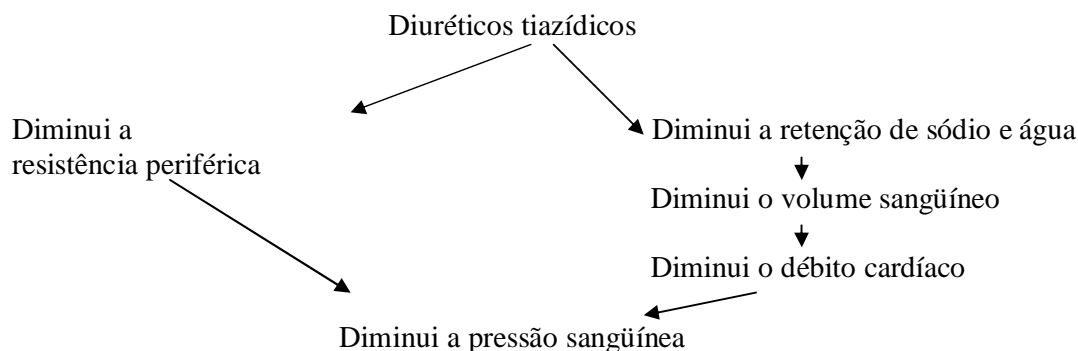
Como inibem a excreção de cálcio são preferidos em idosos com o objetivo de evitar a Osteoporose. A via de administração é oral sendo rapidamente absorvidos (a maioria destes fármacos tem início da ação dentro de uma hora após a administração oral, com a duração da ação de 6 a 12 horas).

Efeitos adversos: Depleção de potássio – hiperuricemia (diminuem excreção do ácido úrico) – hipotensão ortostática – confusão mental – hiperglicemia (não devem ser usados ou usados em doses baixas em pacientes com diabetes mellitus ou pacientes com hiperlipidemia, entretanto, são úteis na diabetes insipidus), e, podem provocar a alcalose metabólica (devido a perda do cloreto, também conhecida como alcalose hipoclorêmica).

A indapamida é considerada apenas análogo dos tiazídicos, mas útil na insuficiência renal, e, provoca menos distúrbio metabólico.

**Como os diuréticos tiazídicos e de alça podem levar a hipocalcemia (diminuição dos níveis de potássio na corrente sanguínea), deve ser orientado ao paciente para informar (inclusive ao médico) se ocorrer câimbras musculares, principalmente nos músculos da panturrilha, sensação de boca seca, e, tonturas.**

**Assim, além desses sintomas, o paciente hipertenso, em uso prolongado de diuréticos tiazídicos, pode apresentar também fadiga muscular, e, diminuição da libido. Em razão disso, sua alimentação deve ser rica em potássio.**



**Diuréticos poupadores de potássio:**

Espironolactona – Amilorida - Triantereno.

Mecanismo de ação e via de administração:

A espironolactona é um antagonista competitivo sintético da aldosterona (a espironolactona corresponde à lactona de um esteróide estruturalmente análogo à aldosterona) que tem a meia-vida apenas de cerca de dez minutos, mas, após biotransformação hepática é convertida em canrenona (metabólito ativo) que possui meia-vida que varia de 13 a 24 horas. O início da ação é muito lento, pois, inicialmente apenas 25 a 30% é biotransformada em canrenona, mas, depois de alguns dias de uso este metabólito pode chegar a 79% do produto da espironolactona administrada.



O triantereno e a amilorida bloqueiam os canais de sódio, diminuem a troca Na-K, e, poupam potássio. A via de administração é oral.

A espironolactona é indicado também no tratamento da cirrose hepática.

Terapêutica: Embora não sejam eficazes, são usados em associação com outros diuréticos no tratamento da hipertensão arterial principalmente para poupar potássio.

Efeitos adversos: A espironolactona, devido ser quimicamente semelhante aos hormônios esteróides sexuais, podem provocar a ginecomastia, e, na mulher, irregularidades menstruais.

O triantereno pode provocar câimbras nos MMII e aumento da uréia circulante.

Em caso de hipercalemia, pode ocorrer náusea, letargia e confusão mental.

### **Diurético osmótico:**

Manitol (forma reduzida do açúcar manose).

Mecanismo de ação e via de administração:

Aumenta o fluxo renal plasmático total e o fluxo plasmático medular e papilar, sendo filtrado através do glomérulo quando leva principalmente água.

O manitol não é absorvido por via oral, e, para uso como diurético deve ser administrado por via intravenosa. Tem sido utilizado também o manitol diluído no preparo do exame colonoscopia seja por via oral e/ou através de sonda nasogástrica.

Terapêutica:

Embora tenham a meia-vida muito curta (0,25 h a 1,7 horas), são úteis no edema cerebral (no tratamento da hipertensão intracraniana) – profilaxia da insuficiência renal – pré-operatórios de cirurgias oftalmológicas para reduzir a pressão intraocular e do humor vítreo – insuficiência renal aguda devido a choque, drogas tóxicas e traumatismos. (Na insuficiência renal, a meia-vida pode aumentar para 6 a 36 horas).

**Assim, o diurético osmótico utilizado para a redução de edema cerebral no tratamento da hipertensão intracraniana é o manitol.**

Efeitos adversos:

Cefaléia, náuseas, vômitos, desidratação, calafrios, tontura, dor torácica, agitação, desorientação, convulsões.

### **AGENTES DE AÇÃO CENTRAL.**

Estes fármacos afetam a síntese ou o armazenamento ou a liberação de noradrenalina.

Os agentes de ação central utilizados no tratamento da hipertensão arterial são:

Clonidina - alfa-metildopa – reserpina – guanetidina.

A **clonidina** (*Atensina*)(*Catapresan*) é um agonista parcial dos receptores alfa 2, com a ação no SNC, levando ao antagonismo aos receptores a nível central, portanto, reduzindo as descargas simpáticas, sendo usada no tratamento da hipertensão arterial; enxaqueca, e, para aliviar os sintomas da abstinência de opiáceos ou benzodiazepínicos.

Os pacientes hipertensos com complicação renal também podem usar clonidina, pois, não deprime a filtração glomerular, entretanto, deve ser associada a um diurético porque retém sódio e água.

A via de administração é oral. Os efeitos adversos são: hipotensão ortostática, sonolência, edema e ganho de peso, hipertensão de rebote. Para evitar o efeito rebote, deve ser retirada lentamente (reduzindo gradualmente as doses).

A **alfa-metildopa** ou **metildopa** (*Aldomet*) é um precursor de transmissor falso da noradrenalina, o que afeta a síntese da noradrenalina, utilizada por via oral, principalmente, na hipertensão arterial na mulher, inclusive na gravidez, mas, em homens, do mesmo modo que a clonidina, provoca a impotência sexual.

Deve ser associado ao uso de um diurético.

A metildopa também não diminui o fluxo sanguíneo renal, o que torna este fármaco bom agente para pacientes com disfunção renal.

Outros efeitos adversos da **metildopa** incluem a sonolência, a diarreia, e, atualmente, tem sido relatados casos de lesão hepática, e, de reação hemolítica auto-imune, devendo ser utilizada em menores doses. A reação hemolítica auto-imune pode ser provocada pela metildopa levando a formação de hapteno (estável ou instável) na superfície da hemácia, o que induz a uma reação auto-imune por anticorpos da classe IgG, e, dissolução da membrana (tem sido relatados casos semelhantes com o uso de outros fármacos como as penicilinas, a quinidina, a procainamida, e, com sulfonamidas).

A **reserpina** (*Rauserpin*)(*Ortoserpina*) também com a apresentação associada com diuréticos como a hidroclorotiazida (*Adelfan-Esidrex*) ou com a clortalidona (*Higroton-Reserpina*), afeta o armazenamento de noradrenalina diminuindo bastante os níveis deste neurotransmissor, o que bloqueia a transmissão simpática, mas, tem uso bastante restrito devido a existência de fármacos mais seguros e eficazes, sendo considerado obsoleto por alguns autores devido a possibilidade de provocar depressão mental que pode persistir após a suspensão do medicamento durante vários meses. Entretanto, tem sido mais utilizado associado a um diurético o que possibilita a diminuição da dose e dos efeitos adversos, com resultados satisfatórios em mulheres podendo ser associado a metildopa, se necessário, principalmente em casos de hipertensão arterial severa, e, geralmente não sendo recomendado para homens devido provocar a impotência sexual.

A **guanetidina** (*Ismelina*) inibe a liberação de noradrenalina, e, devido à possibilidade de provocar lesões irreversíveis nos neurônios de noradrenalina, além de apresentar os efeitos adversos da metildopa, encontra-se em desuso.

### **BETA-BLOQUEADORES.**

Os bloqueadores dos beta-adrenoceptores, portanto, inibem as ações dos receptores beta. Os beta-bloqueadores que atuam primariamente nos receptores beta-1, são denominados de cárdio-seletivos. Os beta-bloqueadores não seletivos atuam em receptores beta-1 e beta-2. Todos o beta-bloqueadores inibem de modo competitivo, os efeitos das catecolaminas no local do receptor beta. Ainda em relação aos betabloqueadores, não existe bloqueio total ou máximo.

Os principais fármacos beta-bloqueadores são: **Propranolol – Atenolol – Sotalol – Nadolol – Metoprolol – Acebutolol – Labelatol – Timolol – Pindolol – Esmolol – Bisoprolol – Carvedilol.**

#### **Propranolol** ou **dexpropranolol** (*Inderal*)(*Rebaten*)

É agente betabloqueador não seletivo, com afinidade em receptor beta-1 (cardíaco) e beta-2 (brônquico, músculo liso vascular) adrenérgicos. O bloqueio betacardíaco resulta em diminuição da condução atrioventricular e supressão da automação, redução de freqüência e débito cardíacos, com diminuição do trabalho do coração e do consumo miocárdico de oxigênio. Há redistribuição de fluxo do subepicárdio para o subendocárdio, em decorrência de aumento do tempo de perfusão diastólica, o que contribui para os efeitos benéficos em cardiopatia isquêmica.

O mecanismo de ação anti-hipertensiva permanece obscuro, podendo depender do bloqueio dos receptores beta cardíacos, de mecanismo central envolvendo a inibição da atividade simpática, da redução do retorno venoso, da redução relativa da vasoconstrição plasmática e da redistribuição do volume intravascular.

A atividade antiarrítmica do propranolol é devido ao betabloqueio, com aumento do período refratário e diminuição na velocidade de condução no nódulo atrioventricular.

Os mecanismos de ação propostos em enxaqueca incluem ações no SNC, efeitos vasculares periféricos, efeitos ansiolíticos e bloqueio do 5-hidroxitriptofano.

Geralmente, os beta-bloqueadores são mais efetivos no tratamento da hipertensão arterial do homem branco e em jovens, do que em negros, e, em pessoas idosas. Estes fármacos podem ser utilizados na hipertensão associada com angina pectoris, infarto miocárdico anterior, taquiarritmia supraventricular, glaucoma e enxaqueca.

**Indicações do propranolol:**

Angina estável (angina de esforço). Infarto agudo do miocárdio. Isquemia miocárdica silenciosa. Hipertensão arterial sistêmica. Arritmias por hiperatividade adrenérgica, como taquicardias supraventriculares, *flutter* e fibrilação atriais. Cardiomiopatia hipertrófica. Prolapso de valva mitral. Enxaqueca. Tireotoxicose. Tremor essencial. Hipertensão portal. Manifestações de ansiedade.

É completamente absorvido pelo trato gastrointestinal, porém a biodisponibilidade é baixa por metabolismo de primeira passagem. Isso não impede a administração oral, pois maiores doses determinam níveis plasmáticos adequados. A alimentação diminui metabolismo de primeira passagem, aumentando sua biodisponibilidade sistêmica.

**Efeitos adversos:**

Bradycardia, depressão mental, disfunção sexual principalmente em homens.

Pode mascarar hipoglicemia em pacientes diabéticos, e, afeta o metabolismo dos carboidratos. Não pode ser suspenso abruptamente pelo risco de efeito rebote, devendo ser descontinuado no decurso de 1 a 2 semanas. Segurança e eficácia em crianças ainda não foram estabelecidas. Deve ser usado com cautela em nutrízes e gestantes, pois diminui significativamente o fluxo placentário e associa-se a retardo de crescimento fetal intra-uterino.

**Contra-indicações:**

Hipersensibilidade ao fármaco, asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes melito tipo 1, doença do nó sinusal, vasculopatia periférica, choque cardiogênico, atraso na condução atrioventricular, hipotensão, depressão grave, estenose aórtica, feocromocitoma, acidose metabólica, síndrome de Raynaud, angina de Prinzmetal.

Alguns autores recomendam administrar propranolol com cautela a pacientes com insuficiência cardíaca congestiva descompensada, bloqueio atrioventricular, fraqueza muscular grave, doença broncoespástica, insuficiência cerebrovascular, miastenia grave, doença vascular periférica. Mas, outros autores contra-indicam o propranolol em pacientes com broncoespasmo ou DPOC, assim como em diabéticos, e, portadores de doença vascular periférica.

**Embora nenhum beta-bloqueador não seja totalmente seguro em pacientes com algumas destas patologias, o atenolol, o acebutolol, e, o metoprolol são os preferíveis em caso de necessidade do uso de beta-bloqueador em indivíduos com Asma, DPOC, e, com Diabetes mellitus insulino dependente.**

**Interações medicamentosas:**

**Diminuem os efeitos do propranolol:** Sais de alumínio, barbitúricos, sais de cálcio, colestiramina, colestipol, antiinflamatórios não esteroidais, penicilinas, rifampicina, salicilatos e sulfimpirazona. Os hormônios tireoidianos prejudicam as ações do propranolol.

**Aumentam os efeitos do propranolol:** Diltiazem, felodipina, nicardipina, contraceptivos orais aumentam a biodisponibilidade e os níveis plasmáticos do propranolol, cimetidina, diuréticos de alça, propafenona, quinidina, ciprofloxacino, tioaminas.

O propranolol pode aumentar os efeitos de: acetaminofeno, varfarina, benzodiazepínicos. Diminui a depuração de lidocaína. Com diltiazem e verapamil aumenta a depressão de atividade dos nódulos sinusal e atrioventricular.

Conforme orientação do Ministério da Saúde, o propranolol está relacionado entre os medicamentos da Farmácia Básica sendo distribuído gratuitamente, sob prescrição médica.

O uso de propranolol durante a gravidez ainda é discutido, devendo-se evitar sempre que possível, procurando-se alternativas terapêuticas, pois, o fármaco atravessa a placenta e aparece no leite materno, embora se considere compatível com a amamentação.

**A enfermagem deve suspender o uso de bloqueador beta-adrenérgico, e, imediatamente notificar o médico se a frequência cardíaca for inferior a 60 batimentos por minuto.**

**OBSERVAÇÃO:** Em pacientes com angina pectoris, o propranolol deve ter a dose diminuída no decorrer de um período de dois a três dias, antes de suspender totalmente a administração, pois, tem sido citados casos crises anginosas, infarto agudo do miocárdio, e, óbito com a suspensão brusca do **propranolol** nesses pacientes, provavelmente, devido ao aumento do número de receptores beta que ocorre após o bloqueio crônico dos respectivos receptores beta.

**RESUMO DOS DEMAIS BETA-BLOQUEADORES ANTI-HIPERTENSIVOS:**

<b>NOMES</b> <i>(Os nomes comerciais de alguns dos fármacos estão escritos em itálico)</i>	<b>TERAPÊUTICA</b>	<b>VIAS DE ADM</b>	<b>EFEITOS ADVERSOS</b>
<b>ATENOLOL</b> <i>(Atenol) (Angipress)</i>	(Bloqueador de beta-1, como não bloqueia beta-2, não causa broncoconstrição) Hipertensão associada com asma/diabetes Profilaxia da Enxaqueca Angina pectoris Infarto do miocárdio Arritmias	Oral	Hipotensão ortostática bradicardia - tonturas boca seca hipoglicemia extremidades frias
<b>SOTALOL</b> <i>(Sotacor)</i>	(Bloqueador de beta-1) Hipertensão Ansiedade Arritmias	Oral	Bradicardia
<b>NADOLOL</b> <i>(Corgard)</i>	(Bloqueador de beta-1) Hipertensão Profilaxia da enxaqueca Arritmias	Oral	Bradicardia Hipotensão
<b>METOPROLOL</b> <i>(Seloken)</i>	(Bloqueador de beta-1) Hipertensão associada a diabetes/asma Arritmias	Oral Parenteral	Arritmia – em doses elevadas também causa broncoconstrição
<b>ACEBUTOLOL</b> <i>(Sectral)</i>	(Bloqueador de beta-1) Hipertensão associada a bradicardia/diabetes	Oral	Em doses elevadas: broncoconstrição
<b>LABELATOL</b> <i>(Trandate)</i>	(Bloqueador predominantemente beta-1 e beta-2, mas bloqueia também alfa-1) Hipertensão em negros e gestantes	Oral	Hipotensão ortostática Sonolência
<b>TIMOLOL</b> <i>(Timoptol)</i>	(Bloqueador de beta-1 e beta-2) glaucoma	Ocular (No Brasil, encontra-se disponível para	Redução da secreção lacrimal Extremidades frias

		somente uso ocular)	
PINDOLOL ( <i>Visken</i> )	(Bloqueador de beta-1 e beta-2) Hipertensão Angina pectoris Taquicardia Arritmias	Oral	Tonturas Câimbras musculares náusea tremores
ESMOLOL ( <i>Brevibloc</i> )	(Bloqueador de beta-1 de ação muita curta, e, meia-vida aproximada de nove minutos) Em cirurgia ou em procedimentos diagnósticos em pacientes com taquicardia supraventricular - taquicardia e/ou hipertensão intra e pós-operatória	Intravenosa	Bradicardia hipotensão postural
BISOPROLOL ( <i>Concor</i> )	(Beta-bloqueador cardiosseletivo) Utilizado como anti-hipertensivo e antianginoso	Oral	Contra-indicado na Insuficiência renal grave
CARVEDILOL ( <i>Cardilol</i> ) ( <i>Coreg</i> ) ( <i>Dilatrend</i> ) ( <i>Divelol</i> )	(Beta-bloqueador não seletivo que bloqueia os adrenoreceptores B1, B2 e alfa-1) Reduz as pressões sistólica e diastólica sem provocar taquicardia reflexa, e, usado também no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva	Oral	Contra-indicado na Insuficiência hepática Risco de hipotensão ortostática em idosos Pode provocar fadiga, dor torácica, edema, aumento de bilirrubinas

Embora deva ser estimulado a deixar o fumo, devido ao alto risco da aterosclerose e suas complicações, em pacientes fumantes, em caso de necessidade do uso de um beta-bloqueador, é recomendável o **atenolol** (*Atenol*) (é insolúvel em lipídios sendo excretado somente pelos rins), **não é metabolizado pelo fígado ou sofre biotransformação hepática mínima** (ao contrário do propranolol que sofre biotransformação hepática), e, o **fumo inibe enzimas hepáticas necessárias ao metabolismo dos fármacos**.

O **sotalol** (*Sotacor*) e o **nadolol** (*Corgard*) também são insolúveis em lipídios.

Na prevenção da enxaqueca, além do propranolol, são eficazes também o atenolol, nadolol, metoprolol, e, timolol, pois, antagonizam os receptores B1.

Em pacientes que praticam exercícios, se houver a necessidade de usar o beta-bloqueador, deve ser em menores doses ou se possível, substituir por alfa-bloqueadores, pois, o beta-bloqueador reduz a frequência cardíaca, e, pode provocar a diminuição do colesterol HDL .

## ALFA-BLOQUEADORES.

São os bloqueadores dos alfa-adrenoreceptores, portanto, inibem as ações dos receptores alfa, e, levando a potente vasodilatação arterial. Estes fármacos não tem ação sobre os beta-receptores adrenérgicos. A prazosina, a oxazosina e a terazosina, bloqueadores alfa-1 adrenérgicos, relaxam a musculatura lisa arterial e venosa, são utilizados na hipertensão leve ou moderada, sendo recomendável a associação com propranolol ou um diurético.

**A maioria dos alfa-bloqueadores que reduzem o tono da musculatura lisa da próstata e do colo da bexiga, são úteis no tratamento sintomático da hiperplasia benigna da próstata, e, podem ser utilizados por pacientes com Diabetes mellitus e alteração lipídica.**

Os principais efeitos adversos limitam o uso destes fármacos, como a **hipotensão postural (inclusive com síncope)**, e, a **taquicardia reflexa**. A associação com beta-bloqueadores pode reduzir o efeito da taquicardia reflexa.

**O paciente hipertenso que utiliza o fármacos alfa-bloqueadores deve ser orientado para se levantar lentamente evitando a hipotensão ortostática.**

#### RESUMO DOS PRINCIPAIS ALFA-BLOQUEADORES ANTI-HIPERTENSIVOS:

Nomes dos fármacos ( <i>Os nomes comerciais de alguns dos fármacos estão escritos em itálico</i> )	TERAPÊUTICA	VIAS DE ADM	EFEITOS ADVERSOS
INDORAMINA ( <i>WYPRESS</i> )	(Bloqueador alfa-1 e alfa-2) Hipertensão Feocromocitoma	Oral Parenteral	Hipotensão postural – náuseas – vômitos – dificuldade de ejaculação
PRAZOSINA ( <i>MINIPRESS</i> )	(Bloqueador seletivo de alfa-1) Hipertensão Insuficiência cardíaca Hiperplasia benigna de próstata	Oral	Hipotensão ortostática – tonturas – retém sódio disfunção sexual
TERAZOSINA ( <i>HYTRIN</i> )	(Bloqueador seletivo de alfa-1) Hipertensão leve a moderada – tratamento sintomático da hiperplasia benigna de próstata	Oral	Hipotensão ortostática – tonturas – congestão nasal
DOXAZOSINA ( <i>PRODIL</i> ) ( <i>CARDURAN</i> )	(Bloqueador seletivo de alfa-1) Hiperplasia benigna de próstata em hipertensos e normotensos	Oral	Hipotensão ortostática náusea - astenia – tonturas
FENOXIBENZAMINA ( <i>DIBENZILINA</i> )	(Bloqueador de alfa-1e alfa-2) Hipertensão Feocromocitoma	Oral Parenteral	Hipotensão ortostática – tonturas – congestão nasal
ALFUZOSINA ( <i>Xatral</i> )	(Bloqueador seletivo de alfa-1) Hipertensão	Oral	Hipotensão ortostática – tonturas – retém sódio

	Insuficiência cardíaca Hiperplasia benigna de próstata		disfunção sexual
--	--	--	------------------

Na Literatura, as terminações dos nomes dos fármacos estão relacionadas com as respectivas categorias, assim, as terminações:

- opril são utilizadas para os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (Ex.:captopril, enalapril);
- lolol para os bloqueadores beta-adrenérgicos (Ex.: propranolol, nadolol);
- zosina (ou ina) para os bloqueadores alfa-adrenérgicos (Ex.: prazosina, terazosina).

Observando as interações medicamentosas, a associação de dois ou mais fármacos anti-hipertensivos pertencentes a grupos diferentes, permite reduzir a dose de cada um destes fármacos, diminuindo a incidência de efeitos adversos sem reduzir significativamente a ação anti-hipertensiva, assim, a **interação aditiva** tem sido a tendência atual do tratamento e controle da Hipertensão arterial.

## FÁRMACOS ANTIANGINOSOS

### **Introdução.**

Além da aterosclerose, os principais distúrbios das artérias coronárias são: a Angina pectoris, e, o Infarto agudo do miocárdio. Embora possa ter outras causas, a patologia de base mais comum é a doença arterial coronária aterosclerótica.

Os fármacos antianginosos são utilizados na prevenção e/ou tratamento da doença coronariana.

Enquanto os fármacos antiarrítmicos são indicados para restabelecer ou modificar o ritmo cardíaco com o objetivo do tratamento dos distúrbios da formação ou da condução do impulso elétrico (ou por combinação de ambos) através do miocárdio.

### **Fármacos antianginosos.**

Os fármacos antianginosos são classificados em: **Nitratos orgânicos – beta-bloqueadores – bloqueadores de canal de cálcio.** Esses fármacos podem ser utilizados isoladamente ou associados sempre com o objetivo de aliviar a dor torácica provocada pela insuficiência de fluxo coronariano para a demanda de oxigênio do miocárdio. Geralmente, são recomendados dois fármacos (um de cada grupo), podendo se utilizar, de acordo com o quadro clínico, a terapia tríplex combinada (utilizando um fármaco de cada grupo).

A **aspirina** em doses baixas é utilizada também no tratamento da doença coronariana devido a ação antiplaquetária. Em caso de intolerância à aspirina, principalmente, em pacientes com infarto agudo do miocárdio, podem ser utilizados **Clopidrogel (Plavix)** ou na ausência de Clopidogrel, está indicada a **Ticlopidina (Ticlid)**, sendo que clopidogrel tem potência equivalente a 6 vezes maior que a ticlopidina.

Os **nitratos orgânicos** são vasodilatadores potentes, e, constituem ésteres dos ácidos nítrico e nitroso de álcoois.

### **Mecanismo de ação.**

Os nitritos, na camada média muscular da parede dos vasos, são convertidos em óxido nítrico que, estimula a guanilato ciclase a produzir guanosina monofosfato cíclico (GMP cíclico ou GMPc). O GMPc provoca a desfosforilação da cadeia leve de miosina, inibindo a entrada de cálcio para a célula muscular lisa dos vasos sanguíneos, e, conseqüentemente, levando a vasodilatação. Os nitritos apresentam, principalmente, dois efeitos, um destes é a dilatação dos vasos coronarianos aumentando o suprimento sanguíneo (e, portanto, do oxigênio) para o miocárdio, e, o segundo efeito é a dilatação das grandes veias, o que diminui a pré-carga,

assim, diminuindo também o trabalho cardíaco e o consumo de oxigênio pelo miocárdio, seguindo-se do alívio imediato dos sintomas.

Portanto, os nitratos atuam diretamente na musculatura lisa vascular coronariana (provocando o relaxamento desta musculatura), diminuindo também o consumo de oxigênio pelo miocárdio, sem depender de receptores adrenérgicos ou colinérgicos, nem de inervação.

A redução da pré-carga, e, da pressão arterial, além do efeito vasodilatador dos vasos coronarianos são considerados mecanismos primários de ação do seguinte grupo de medicamentos denominados de nitratos orgânicos utilizados no tratamento da angina pectoris.

#### **Indicações dos nitratos orgânicos:**

Tratamento sintomático de crises de angina de peito estável e instável.

Alívio sintomático de edema agudo de pulmão e insuficiência ventricular esquerda aguda.

Redução de morbimortalidade em insuficiência ventricular esquerda de pacientes intolerantes a inibidores da ECA (em associação com hidralazina).

Emergências hipertensivas, no controle da pressão arterial.

Prevenção de crises de angina de peito estável.

Os principais **nitratos orgânicos** utilizados no tratamento da Angina pectoris são:

**Nitroglicerina** (*Tridil*) (*Trinitrina*) (*Nitradisc*); **dinitrato de isossorbida** (*Isordil*) (*Isocord*); **propatilnitrato** (*Sustrate*); **5-mononitrato de isossorbida** (*Monocordil*).

De acordo com as apresentações das citadas especialidades farmacêuticas, e, os casos agudos, as vias de administração destes fármacos podem ser sublingual, oral, transdérmica, endovenosa. A via oral ou a transdérmica devem ser utilizadas no tratamento em longo prazo. A via endovenosa é utilizada nas síndromes isquêmicas agudas refratárias ao tratamento convencional e/ou em caso de falência ventricular esquerda.

Os nitratos são rapidamente biotransformados pelo fígado pela enzima nitrato glutation redutase.

A **nitroglicerina**, moderadamente volátil, é convertida em nitrito inorgânico e metabólitos não-nitratos, com reduzida ou nenhuma atividade vasodilatadora.

A nitroglicerina, o dinitrato de isossorbida, e, o propatilnitrato administrados por via sublingual, chegam rapidamente até a circulação venosa, evitando a primeira passagem no fígado, com imediata ação terapêutica, principalmente, com a nitroglicerina em que o pico do nível plasmático é atingido em um a dois minutos, e, tem a meia-vida de sete minutos. E, se usada de modo profilático, a meia-vida pode alcançar uma hora.

A **nitroglicerina** administrada por via transdérmica também tem efeito imediato, e, não sofre o metabolismo de primeira passagem.

A administração por via endovenosa deve ser por infusão contínua ou lenta, sendo contraindicada em pacientes com hipotensão arterial e glaucoma.

O **dinitrato de isossorbida**, sólido em temperatura ambiente, é metabolizado em 2-mononitrato de isossorbida que é inativo, e, 5-mononitrato de isossorbida que tem propriedade vasodilatadora.

O dinitrato de isossorbida é ativo por via oral, não é metabolizado pelo fígado ou músculo liso, e, possui menor potência do que a nitroglicerina para relaxar a musculatura lisa dos vasos sanguíneos.

A administração contínua do dinitrato de isossorbida ou do 5-mononitrato de isossorbida resulta em níveis plasmáticos mais elevados.

#### **Efeitos adversos.**

O principal efeito adverso dos nitratos orgânicos é a cefaléia (a enfermagem deve informar ao paciente que esse efeito adverso é comum) podendo ocorrer também hipotensão ortostática levando a síncope, rubor facial e taquicardia.

#### **Tolerância.**

Rapidamente desenvolve-se tolerância às ações dos nitratos, o que pode ser contornado através de intervalos chamados “intervalos livres de nitrato”, com o objetivo de restaurar a



sensibilidade ao fármaco. Este intervalo é usualmente de seis a oito horas, em geral à noite, pois, neste período ocorre menor demanda cardíaca.

Em alguns casos pode ocorrer piora pela manhã, devido ao ritmo circadiano das catecolaminas, assim, neste caso, o intervalo livre de nitrato deve ser no final da tarde.

A suspensão do tratamento com nitratos deve ser gradual e cuidadosa porque a suspensão abrupta pode provocar vasoespasmos espontâneos e infarto agudo do miocárdio.

### **Beta-bloqueadores.**

No tratamento farmacológico são importantes os nitratos, e, em alguns casos não complicados, os beta-bloqueadores e os bloqueadores dos canais de cálcio podem ser utilizados.

Os beta-bloqueadores são úteis especialmente no tratamento de pacientes com infarto do miocárdio.

Os beta-bloqueadores suprimindo a ativação do coração por bloqueio dos receptores adrenérgicos beta-1 reduzem o débito cardíaco e a pressão arterial (pequena redução), sendo utilizados o **propranolol**, o **metoprolol**, e, o **atenolol**. Portanto, **o bloqueio beta reduz a necessidade de oxigênio pelo coração, pois, diminui a frequência cardíaca e a pressão arterial.**

Relativamente, quanto menor a frequência cardíaca, menor se torna também o risco de isquemia cardíaca recorrente, assim, os beta-bloqueadores são preferidos em lugar dos vasodilatadores.

Cerca de 20% dos pacientes não respondem a nenhum beta-bloqueador, possivelmente devido a uma grave patologia coronariana subjacente e/ou a um aumento anormal da pressão diastólica terminal do ventrículo esquerdo.

Devem ser evitados os usos do pindolol e do acebutolol devido serem menos eficazes.

As principais ações e efeitos adversos dos beta-bloqueadores já foram estudados acima.

### **Bloqueadores do canal de cálcio.**

Diminuem a resistência da musculatura lisa e do miocárdio através da inibição da entrada de cálcio no interior das células estriadas cardíacas e lisas das coronárias (levam ao relaxamento das artérias e arteríolas coronárias), e, redes arteriais sistêmicas. Os bloqueadores do canal de cálcio utilizados no tratamento da angina pectoris são: **Nifedipina – verapamil – diltiazem**. Utilizados também no tratamento da hipertensão arterial que pode estar associada à asma, diabetes mellitus, angina, doença vascular periférica.

A **nifedipina** (*Adalat*) atua principalmente como vasodilatador arteriolar, e, é útil no tratamento da angina causada por espasmo coronário espontâneo.

Efeitos adversos:

Cefaléia, rubor, edema maleolar, tontura, sensação de fadiga (devido a hipotensão). A enfermagem deve comunicar ao paciente a possibilidade de apresentar a cefaléia quando iniciar o tratamento com a nifedipina, devendo notificar o médico em caso desse ou outros efeitos adversos.

A via de administração é oral.

O **verapamil** (*Dilacorón*) diminui a frequência cardíaca e a demanda de oxigênio, devendo ser usado com cautela em pacientes digitalizados, pois, aumenta os níveis de digoxina, e, é contra-indicado em pacientes com função cardíaca alterada pré-existente ou anormalidades na condução atrioventricular (AV). A via de administração e os efeitos adversos são semelhantes aos da nifedipina.

O **diltiazem** (*Balcor*) tem efeitos semelhantes ao verapamil, porém, com incidência menor de efeitos adversos.

Estudos realizados indicam que em pacientes da raça negra os bloqueadores dos canais de cálcio são mais efetivos do que os inibidores de ECA ou beta-bloqueadores, e, na faixa etária inferior a 60 anos, o diltiazem é mais eficaz do que a nifedipina.

Antagonistas do canal de cálcio, especialmente verapamil e diltiazem, são alternativas para pacientes que não toleram betabloqueadores.

Em caso de infarto miocárdico recente não é recomendável o uso de bloqueadores de canal de cálcio.

**Obs: Objetivando reduzir o quantitativo de folhas a serem impressas pelo profissional de saúde ou aluno(a), as referências bibliográficas de todas as Apostilas encontram-se separadamente na Bibliografia nesse site [www.easo.com.br](http://www.easo.com.br)**