

  <https://doi.org/10.56238/ciesaudesv1-120>

Júlia Ferreira dos Santos

Formação: Ensino médio completo/ ensino superior incompleto

E-mail: fsantos.julia0@gmail.com

Lucas Bonna Costa

Formação: ensino médio completo/ensino superior incompleto

E-mail: bonnacostalucas@gmail.com

Renata Almeida de Paula

Formação: ensino médio completo/ensino superior incompleto

E-mail: renataalmeidadp@gmail.com

Raissa Brum Ferreira

Formação: Superior completo

E-mail: raissabrf@gmail.com

Izabela Cristiane Toledo Diniz Moyses

Formação: Superior completo/ pós-graduação

E-mail: Izabelatoledo2@gmail.com

Livia Schultz Corcino Freitas

Formação: superior completo

E-mail: liviafreitas10@gmail.com

Silmara Bruna Zambon Albert

Formação: Mestrado

E-mail: sbzambon@hotmail.com

Emilly Mendes dos Santos Barros

Formação: Ensino médio completo/superior incompleto

E-mail: emillybarros2303@gmail.com

Lara Coqui Machado

Formação: Ensino médio completo/superior incompleto

E-mail: laracoqui793@gmail.com

RESUMO

Introdução: A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença crônica, caracterizada por altos níveis da pressão arterial (PA) e sua prevalência está relacionada a múltiplos fatores. **Objetivo:** A proposta do presente artigo é, com base na literatura vigente, analisar quais são os parâmetros utilizados na escolha de medicamentos anti-hipertensivos como forma de tratamento ambulatorial em pacientes adultos. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão de literatura nos idiomas português, inglês e espanhol publicados nos últimos 11 anos. **Discussão:** Os principais fármacos utilizados no tratamento da HAS podem ser divididos em cinco grupos: diuréticos, β -bloqueadores, antagonistas de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina-II (BRA). **Conclusão:** Ao buscar os medicamentos mais adequados ao paciente deve-se considerar o menor efeito colateral, melhor adesão ao tratamento, eficácia em alcançar a PA alvo, contraindicações, farmacocinética e associações possíveis.

Palavras-Chave: Hipertensão, Hipertensão arterial, Adulto, Anti-hipertensivo, Fármaco, Tratamento.

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição crônica, caracterizada por níveis elevados da pressão arterial (PA), com a pressão sistólica ≥ 140 mmHg ou a pressão diastólica ≥ 90 mmHg. A HAS pode ser classificada em 3 diferentes estágios: quando a PA oscila entre os valores sistólicos de 140 a 159 mmHg e diastólicos de 90 a 99 mmHg, é identificada como hipertensão no estágio 1; o estágio 2 é caracterizado por PA sistólica entre 160 a 179 mmHg ou entre 100 e 109 mmHg de PA diastólica e acima destes valores, fala-se em estágio 3. Estes são os valores pressóricos estabelecidos pela 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, a mais recente diretriz em vigor no Brasil (MALAQUIAS et al., 2016).

A prevalência da HAS está relacionada a múltiplos fatores, como transtornos metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgão-alvo, além de questões hereditárias, sendo agravada por condições demográficas, socioeconômicas, comportamentais e comorbidades. No Brasil, aproximadamente 32,5% dos adultos possuem HAS, sendo assim, essa patologia pode ser classificada como uma séria questão de saúde. Considera-se, ainda, que o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares pode ser favorecido pela presença da hipertensão arterial, sendo essa, portanto, um fator de risco para essas doenças.(CAMPOS et al., 2020)

Apesar de ser uma doença incurável, a HAS possui tratamento e seu controle provém de um sistema complexo, em que o indivíduo precisa ter uma boa adesão à terapêutica, incluindo mudanças no hábito de vida e a utilização de medicamentos específicos para cada caso. Diversos programas garantem a obtenção gratuita de drogas anti-hipertensivas, contudo, apesar dessa disponibilidade, alguns pacientes não as utilizam corretamente, impedindo a efetividade da intervenção medicamentosa.

Os principais fármacos utilizados no tratamento da HAS podem ser divididos em cinco grupos: diuréticos, β -bloqueadores, antagonistas de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina-II (BRA). A finalidade desses medicamentos é o controle da PA e a redução de riscos cardiovasculares e cerebrovasculares. Para isso, ele deve ter a capacidade de reduzir a PA e a mortalidade, além de ser efetivo na menor dose diária possível por via oral, dispondo de poucos efeitos adversos.

Nesse contexto, o presente artigo de revisão tem como objetivo abordar os critérios de escolha farmacológica para reduzir a PA, alterar a história natural da doença e atenuar os índices de morbimortalidade relacionados à presença de HAS em pacientes adultos. Para essa finalidade, ressalta-se a divisão entre fármacos de primeira e segunda linha, como se verá mais adiante.

2 METODOLOGIA

Como método de pesquisa, foi realizada uma revisão de literatura com uma busca nas bases de dados PubMed, Medline, Scielo e BVS, nos idiomas português, inglês e espanhol publicados nos últimos 11 anos (2010-2021), além da revista Brazilian Journal of health Review, de livros e a mais recente Diretriz Brasileira de Hipertensão. Os descritores utilizados foram: hipertensão, hipertensão arterial, adulto, anti-hipertensivo, fármaco, tratamento, associação. Foram considerados como critérios de exclusão os artigos publicados antes do período selecionado, que não tivessem relação com o assunto ou que fossem escritos em outros idiomas.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1. FISIOPATOLOGIA DA HAS

A HAS é uma doença crônica definida pelo aumento da pressão sistólica ≥ 140 e/ou da pressão diastólica ≥ 90 mmHg, ocorrendo devido a diversos fatores, como históricos familiares, distúrbios endócrinos e metabólicos, podendo ser intensificados pelo diabetes mellitus, obesidade e dislipidemias (KUBOTANI et al., 2019; MARQUES et al., 2020). A HAS acomete cerca de um bilhão de pessoas em todo o mundo, com maior prevalência em negros, idosos e pessoas de baixa renda, sendo um dos problemas cardiovasculares mais comuns e que corresponde a maioria das mortes (GROSSMAN; PORTH, 2015; KUBOTANI et al., 2019).

O parecer diagnóstico se dá por meio de uma boa anamnese, além dos exames físicos, como a aferição adequada da pressão arterial, que pode ser realizada por profissionais de saúde habilitados. É necessário repouso de pelo menos 5 minutos, não ter fumado 30 minutos antes, não estar com a bexiga cheia, não ter praticado exercícios há pelo menos uma hora antes e não ter ingerido bebidas alcoólicas e café (MALAQUIAS et al., 2016).

3.2 ANTI-HIPERTENSIVOS DE PRIMEIRA LINHA

Os fármacos anti-hipertensivos de primeira linha devem, preferencialmente, estar associados à capacidade de reduzir a morbimortalidade cardiovascular. Outros critérios importantes na escolha do fármaco é a eficácia oral, ser capaz de iniciar com a menor dose por dia, ter alta tolerância e possibilidade de uso em associação. Os fármacos de primeira linha são os diuréticos tiazídicos, bloqueadores de canais de cálcio (BCCs), beta-bloqueadores (BBs), inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e antagonistas dos receptores AT1 (BRA) (GOLAN et al., 2014; MALAQUIAS et al., 2016).

A Tabela 1 apresenta os efeitos adversos e esperados de cada um dos fármacos de primeira linha.

TABELA 1 - Características gerais dos fármacos de primeira linha

FÁRMACO	EFEITOS ADVERSOS	EFEITO ESPERADO
DIURÉTICOS TIAZÍDICOS	Fraqueza, câimbras, hipovolemia, disfunção erétil, aumento do ácido úrico, hipopotassemia, eventualmente acompanhada de hipomagnesemia. Podem provocar intolerância à glicose, aumentando o risco do desenvolvimento de DM tipo 2.	Reduzirem a PA, também diminuem a morbimortalidade cardiovascular.
BETABLOQUEADORES	Broncoespasmo, bradicardia, distúrbios da condução atrioventricular, vasoconstrição periférica, insônia, pesadelos, transtorno depressivo, astenia e disfunção sexual.	Diminuição inicial do débito cardíaco e da secreção de renina, efeito vasodilatador.

BLOQUEADORES DE CANAIS DE CÁLCIO	Edema maleolar, cefaleia latejante, tonturas, hiperemia do terço distal das pernas (dermatite ocre), hipertrofia gengival e rubor facial.	Atuam reduzindo a RVP.
INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA	Tosse seca, edema angioneurótico e erupção cutânea. Pacientes com insuficiência renal: elevação de ureia, creatinina séricas, hiperpotassemia.	Inibição da enzima conversora de angiotensina I, ação vasoconstritora. Reduzem a morbimortalidade cardiovascular e retardam o declínio da função renal principalmente em pacientes com nefropatia diabética. É contraindicado na gravidez.
BLOQUEADORES DE RECEPTORES AT1 DA ANGIOTENSINA II	hipotensão, hiperpotassemia e redução da função renal exantema raramente observado	Antagonizam a ação da angiotensina II por bloqueio específico dos receptores AT1. Redução da morbimortalidade CV e renal. Contraindicados na gravidez

Fonte: Adaptado de Golan et al. (2014); Malaquias et al. (2016), Brunton et al. (2018).

3.2.1 Diuréticos Tiazídicos

São apropriados para pacientes cuja função renal e cardíaca apresenta-se normal e para aqueles com hipertensão leve a moderada, sendo normalmente usados na terapia inicial (MALAQUIAS et al., 2016; KATZUNG et al., 2017). Em pacientes com função renal normal, esse tipo de diurético é mais eficaz em comparação com diuréticos de alça. Os diuréticos apresentam ação de longa duração e disponibilidade oral, portanto, são úteis para tratar hipertensão crônica. A ação desse fármaco se baseia na diminuição do líquido extracelular (LEC), por meio da influência de um co-transportador de NaCl, o SLC12A3, que reduz o débito cardíaco (DC) através do aumento da eliminação de Na⁺ na urina, além da redução da volemia (BRUNTON et al., 2018).

Importante ressaltar que os efeitos colaterais estão relacionados com as doses do medicamento, entretanto, o efeito anti-hipertensivo não tem relação direta com a dosagem do fármaco, isto é, quanto maior a dose, maior o efeito colateral, mas o efeito anti-hipertensivo permanece o mesmo. Assim, doses menores reduzem o risco de efeitos colaterais, isto é, relação risco-benefício mais satisfatória (BRUNTON et al., 2018).

São efetivos na diminuição do volume intravascular e, conseqüentemente, reduzem a PA ao diminuir o DC. Importante lembrar que a PA sofre influência tanto do DC como da resistência vascular (RV). A redução do DC estimula o sistema renina-angiotensina, resultando na retenção de volume, logo, os efeitos sobre o volume são minimizados. Por fim, há os impactos sobre a RV, cujo efeito é vasodilatador que, somado a diminuição do volume, gera a redução da PA (GOLAN et al., 2014; THE MEDICAL LETTER, 2020). Estes fármacos também têm a capacidade de reduzir a retenção de água e sal causada por vasodilatadores e fármacos simpatomolíticos. Há situações em que os tiazídicos têm

seus efeitos reduzidos quando a taxa de filtração glomerular reduz a um valor menor que 30mL/min (BRUNTON et al., 2018).

Os diuréticos tiazídicos têm como característica a diminuição da quantidade de K^+ , que depende da dose e pode variar na população. O uso crônico possibilita que doses baixas tenham esse efeito em relação ao K^+ , caracterizando um fator de risco para arritmias ventriculares, pois interfere na reserva de repolarização cardíaca (BRUNTON et al., 2018).

Entre os efeitos adversos, além da depleção dos níveis de K^+ , pode-se citar a disfunção erétil, gota como resultado da hiperuricemia induzida pelos tiazídicos, alterações nos lipídeos plasmáticos e na tolerância à glicose. Durante a gravidez, o uso de tiazidas pode favorecer a diminuição transitória de volume, ou seja, a uma hipoperfusão placentária, pois atravessam a placenta. Já no período de amamentação devem ser evitados, pois são secretados no leite materno (BRUNTON et al., 2018).

3.2.2 Bloqueadores de Canais de Cálcio (BCCS)

Estas drogas causam vasodilatação e diminuição da resistência vascular periférica (RVP) (THE MEDICAL LETTER, 2020). A contração do músculo liso vascular é dependente da concentração de Ca^{2+} intracelular livre. A partir do bloqueio dos canais há inibição do movimento transmembrana do Ca^{2+} , levando a uma redução da quantidade desse íon intracelular; com isso, o músculo liso relaxa, diminuindo a resistência periférica e ocasionando a diminuição da PA (BRUNTON et al., 2018).

Os BCCs podem ser divididos em dihidropiridinas e não-dihidropiridinas. Algumas dihidropiridinas ocasionam uma taquicardia reflexa inicial, mas outras normalmente possuem um efeito menor na frequência cardíaca (FC) (THE MEDICAL LETTER, 2020). Verapamil e diltiazem proporcionam, geralmente, uma taquicardia mínima ou ausente, devido ao efeito cronotrópico negativo. O uso concomitante desses fármacos com um betabloqueador deve ser evitado, devido à amplificação dos efeitos cronotrópicos negativos que podem ocasionar bloqueio cardíaco em pacientes susceptíveis. (BRUNTON et al., 2018). Algumas não-dihidropiridinas diminuem a FC e podem reduzir a condução atrioventricular, desta forma também devem ser usados com cuidado em pacientes que já utilizam betabloqueador (THE MEDICAL LETTER, 2020).

3.2.3 Beta-bloqueadores (BBs)

Podem ser usados para o tratamento da HAS em pacientes com outras indicações para um BB, como profilaxia de enxaqueca, algumas arritmias cardíacas, angina pectoris e infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca. São menos eficazes na prevenção dos eventos cardiovasculares, do que os diuréticos, BCCs, IECA e BRA (THE MEDICAL LETTER, 2020).

Esses fármacos agem reduzindo a contratilidade do miocárdio e a FC. Os BBs do complexo justaglomerular reduzem a atividade do sistema renina angiotensina e, também, interferem na secreção de renina, reduzindo-a. Dessa forma, conseguem reduzir a hipertensão. Há também variações entre os fármacos referente a seletividade pelo subtipo de receptor β_1 , capacidade vasodilatadora e atividade agonista parcial ou simpatomimética intrínseca que influenciam nos efeitos adversos e na farmacologia clínica. Vale ressaltar que os efeitos adversos são provenientes, principalmente, do antagonismo dos receptores β_2 e os efeitos anti-hipertensivos relacionam-se com o antagonismo do receptor β_1 . Podem ser lipofílicos e hidrofílicos, sendo que o primeiro tipo apresenta maior benefício antiarrítmico que o segundo (BRUNTON et al., 2018).

Em relação ao uso dos BBs, é importante observar que a maioria desses fármacos deve ser prescrita em forma de liberação prolongada, uma vez que vários possuem meia-vida relativamente curta, o que requer mais de uma dose/dia, configurando uma grande desvantagem para o tratamento. Ainda sobre o uso, esses medicamentos devem ser evitados em pacientes com asma ou com alguma disfunção do nó sinusal ou atrioventricular e não podem ser combinados com outros fármacos que impedem a condução atrioventricular. Além disso, reduzem as concentrações de colesterol HDL, aumentando as de triglicérides no plasma e não alteram as concentrações de colesterol total (BRUNTON et al., 2018).

Podem afetar de forma diferente a população de idosos e negros, uma vez que são capazes de apresentar uma resposta anti-hipertensiva menor nesses indivíduos. Já em pacientes que precisam de terceiro fármaco, pode-se combinar um betabloqueador com diurético e vasodilatador (BRUNTON et al., 2018).

3.2.4 Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA)

Diminuem os níveis de angiotensina II, aldosterona na circulação e a resistência vascular sistêmica (RVS). Os níveis reduzidos de aldosterona impactam na redução do volume intravascular ao provocar natriurese (GOLAN et al., 2014; MALAQUIAS et al., 2016). O captopril foi o primeiro fármaco desse tipo a ser desenvolvido para o tratamento da hipertensão. Desde então, enalapril, lisinopril, quinapril, entre outros, tornaram-se disponíveis, apresentando um perfil favorável de efeitos adversos e aumentando a adesão do paciente (BRUNTON et al., 2018).

Apesar disso, esses fármacos devem ser usados com cautela em pacientes com hipovolemia, pois podem causar insuficiência renal (GOLAN et al., 2014; MALAQUIAS et al., 2016). A tosse, efeito adverso comum dos IECA, quando presente, é motivo para trocar a medicação por bloqueadores do receptor AT1 (BRUNTON et al., 2018). Vale afirmar que esses fármacos são caracterizados por

terem menor eficiência quando usados em pacientes negros. Ao combinar com diuréticos tiazídicos e BCCs, esse problema é minimizado (THE MEDICAL LETTER, 2020).

Esses fármacos parecem diminuir a progressão da glomerulopatia diabética sendo vantajosos no tratamento de pacientes com diabetes (BRUNTON et al., 2018). Essa classe de anti-hipertensivos raramente pode causar angioedema, principalmente na população negra, não sendo aconselhável o uso associado a BRA e a inibidor direto de renina (aliscireno) (THE MEDICAL LETTER, 2020). Caso haja o desenvolvimento de angioedema, é necessário interromper o uso. Os IECAs são contraindicados na gravidez (BRUNTON et al., 2018).

3.2.5 Bloqueador do Receptor de Angiotensina (BRA)

Competem com a ligação da angiotensina II e o receptor AT1, sendo responsável pelas ações vasoconstritoras, proliferativas e estimuladoras de liberação de aldosterona. Os fármacos dessa classe agem não só como anti-hipertensivos, mas também diminuem a proliferação reativa da íntima arteriolar. Ademais, na redução da PA têm eficácia semelhante aos IECA e são cardioprotetores e renoprotetores. De forma similar aos IECA, são menos eficazes em pacientes negros (THE MEDICAL LETTER, 2020). À semelhança dos IECAs, os BRAs também são contraindicados na gravidez.

3.3 ANTI-HIPERTENSIVOS DE SEGUNDA LINHA

Os fármacos de segunda linha são importantes, tendo em vista que podem ser utilizados quando os de primeira linha não forem recomendados, pelos efeitos colaterais indesejáveis ou por situações específicas. Os fármacos considerados de segunda linha, bem como os efeitos adversos e esperados estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Características gerais dos fármacos de primeira e segunda linha

FÁRMACOS	EFEITOS ADVERSOS	EFEITOS ESPERADOS
AGENTES DE AÇÃO CENTRAL	Comuns: sonolência, sedação, boca seca, fadiga, hipotensão postural e disfunção erétil. Metildopa: reações autoimunes, como febre, anemia hemolítica, galactorreia, disfunção hepática, diminuição da energia psíquica, parada sinusal e bradicardia grave. Clonidina: xerostomia e sedação.	Diminuição da atividade simpática e do reflexo dos barorreceptores.
ALFABLOQUEADORES	Hipotensão sintomática na primeira dose e em mulheres pode causar incontinência urinária e tolerância. Pacientes tratados com doxazosina têm maior risco de incidência de insuficiência cardíaca congestiva (ICC).	Atuam como antagonistas competitivos dos α 1-receptores pós-sinápticos, isso leva a redução da resistência vascular periférica (RVP).
VASODILATADORES DIRETOS	Hidralazina: cefaleia, náuseas, rubor, hipotensão, palpitações, taquicardia, tontura e angina de peito. Pode ocorrer isquemia miocárdica (639 goodman) síndrome lúpica induzida por fármacos, distúrbio	Atuam relaxando a musculatura lisa arterial, levando a redução da RVP.

	que se assemelha à doença do soro, anemia hemolítica, vasculite e glomerulonefrite rapidamente progressiva. (640 goodman) cefaleia, flushing, taquicardia reflexa, reação lupus-like (dose-dependente), tolerância, taquifilaxia, anorexia, náusea, vômito e diarreia. Minoxidil: hirsutismo, a expansão generalizada de volume circulante e taquicardia reflexa. Nitroprusseto de sódio: vasodilatação excessiva associada a hipotensão.	
INIBIDORES DIRETOS DA RENINA	Em geral, o alisquireno é bem tolerado. Pode ocorrer diarreia, principalmente em doses maiores que as recomendadas.. Também pode ocorrer rash cutâneo, aumento de CPK e tosse.	Inibição direta da ação da renina com conseqüente diminuição da formação de angiotensina II. Contraindicado na gravidez

Fonte: Adaptado de Golan et al. (2014); Malaquias et al. (2016), Brunton et al. (2018).

3.3.1 Diuréticos Poupadores de Potássio

São utilizados especialmente em associação a outros diuréticos, com a finalidade de minimizar ou corrigir a excreção de K^+ induzida por fármaco e o conseqüente desenvolvimento de hipopotasemia. Uma exceção é a espironolactona, antagonista dos receptores de aldosterona, particularmente efetiva no tratamento da hipertensão secundária ao hiperaldosteronismo. É importante pontuar que pode haver necessidade de diminuir ou eliminar tanto inibidores da enzima conversora de angiotensina (que diminuem a atividade da aldosterona e a excreção de K^+) quanto suplementos de K^+ em pacientes em uso de diuréticos poupadores de K^+ , visto que tem sido relatada hiperpotassemia potencialmente fatal com essa interação medicamentosa (GOLAN et al., 2014). Tais agentes, somados aos bloqueadores do receptor da angiotensina (BRAs) e betabloqueadores (BBs) (THE MEDICAL LETTER, 2020) devem ser usados com muita cautela em pacientes com graus até mesmo leves de insuficiência renal, pois o uso simultâneo aumenta o risco de hiperpotassemia. É importante ressaltar que a insuficiência renal é uma contraindicação relativa para o uso desse tipo de diurético (GOLAN et al., 2014; BRUNTON et al., 2018).

3.3.2 Diuréticos de Alça

Difícilmente são prescritos para tratamento de hipertensão leve ou moderada. Tradicionalmente, têm duração de ação curta (4 a 6h) e, em relação à diurese acentuada após sua administração, sua eficácia anti-hipertensiva é modesta. Considera-se que esse efeito sobre a PA ocorre devido à ativação de respostas compensatórias envolvendo reguladores neuro-humorais de volume intravascular e RVS. A sua efetividade pode ser superior a dos diuréticos tiazídicos ou igual nas pessoas com insuficiência renal moderada ou grave (THE MEDICAL LETTER, 2020), entretanto, existem situações clínicas específicas nas quais os diuréticos de alça são preferíveis, incluindo hipertensão maligna e hipertensão baseada no volume em pacientes com doença renal crônica

avançada (GOLAN et al., 2014). Vale ressaltar que esse tipo de diurético pode ser prejudicial no tratamento da hipertensão devido à produção acelerada de natriurese (BRUNTON et al., 2018).

3.3.3 Antagonistas dos Receptores Alfa 1 Adrenérgicos

São utilizados no tratamento da PA elevada, inibindo o tônus vasomotor periférico, reduzindo a vasoconstrição e minimizando a RVS. No tratamento a longo prazo não há efeitos adversos sobre o perfil dos lipídicos séricos, o que constitui uma vantagem desses fármacos. (GOLAN et al., 2014). Em contrapartida, esses medicamentos reduzem as concentrações plasmáticas de triglicerídeos e colesterol LDL total e impactam no aumento de colesterol HDL, esses efeitos favoráveis permanecem quando há um diurético tiazida usado em conjunto. Em relação ao tratamento para hipertensão, os alfa 1 bloqueadores não são recomendados quando usados sozinhos, devendo ser usados combinados com diuréticos, betabloqueadores e outros fármacos (BRUNTON et al., 2018).

3.3.4 Antagonistas Alfa-Adrenérgicos Não Seletivos

Não são utilizados em tratamento a longo prazo de hipertensão, visto que seu uso prolongado pode resultar em respostas compensatórias exacerbadas (GOLAN et al., 2014). Os bloqueadores alfa proporcionam alívio sintomático da hiperplasia prostática benigna (BPH) em homens e podem causar incontinência de esforço em mulheres (THE MEDICAL LETTER, 2020).

3.3.5 Simpatolíticos de Ação Central

Os agonistas α_2 -adrenérgicos centrais atuam no bulbo, reduzindo o efluxo simpático com consequente redução de FC, contratilidade e tônus vasomotor (GOLAN et al., 2014).

Pacientes que possuam incisão transversal da medula espinhal em nível superior dos tratos de efluxo simpático não apresentam resposta hipotensora à clonidina. Ademais, pode promover insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis, uma vez que, com a redução do tônus simpático, ocorre a redução da contratilidade do miocárdio e da FC. Seus efeitos no sistema nervoso central (SNC) são significativos ao ponto desta classe de fármacos não ser a primeira opção para uma monoterapia para a hipertensão. Porém, a clonidina tem sido utilizada em pacientes com hipertensão para o diagnóstico de feocromocitoma (BRUNTON et al., 2018).

A interrupção súbita desse fármaco e de agonistas alfa2-adrenérgicos relacionados pode ocasionar síndrome de abstinência, apresentando tremores, cefaleia, apreensão, transpiração, taquicardia, dor abdominal e hipertensão rebote, podendo ultrapassar níveis existentes antes do tratamento. Vale ressaltar, ainda, que indivíduos com insuficiência renal têm maior sensibilidade aos

impactos do tratamento anti-hipertensivo com metildopa (BRUNTON et al., 2018). A metildopa tem como vantagem a segurança para uso na gravidez.

3.3.6 Inibidor Direto da Renina

O alisquireno inibe competitivamente a renina. O bloqueio do estágio inicial do sistema renina-angiotensina-aldosterona pode resultar em redução mais efetiva da PA e regressão da hipertrofia ventricular esquerda, em comparação com aquelas obtidas com IECA ou BRA (GOLAN et al., 2014). Esse fármaco pode ser usado tanto sozinho como combinado a outro anti-hipertensivo, porém, o uso do alisquireno com outros inibidores do sistema renina angiotensina é contraindicado, não sendo recomendado o seu uso (MANCIA et al., 2013; BRUNTON et al., 2018; THE MEDICAL LETTER, 2020).

3.3.7 Vasodilatadores Diretos

Esta categoria inclui minoxidil, hidralazina e nitroprussiato de sódio. O minoxidil, pelos seus efeitos adversos, praticamente foi abandonado como anti-hipertensivo, enquanto a hidralazina, apesar de também possuir efeitos adversos desfavoráveis, persiste no mercado graças principalmente ao seu uso no tratamento de emergências hipertensivas em mulheres grávidas, particularmente na pré-eclâmpsia (BRUNTON et al., 2018). Os vasodilatadores diretos podem causar taquicardia reflexa, principalmente no início da terapia, mas raramente causam hipotensão postural. A combinação de hidralazina com beta-bloqueador é interessante, pois este minimiza o aumento reflexo na FC causado pela hidralazina. Outra coadministração desejável é um diurético tiazídico, em especial se houver algum grau de retenção hidrossalina (THE MEDICAL LETTER, 2020).

O minoxidil é ativador de canais de potássio do músculo liso vascular. Ele hiperpolariza as células musculares lisas, atenuando, assim, a resposta celular a estímulos despolarizantes. O uso do minoxidil está atualmente restrito a pacientes com hipertensão grave refratária a outros tratamentos farmacológicos. Quanto à hidralazina, seu efeito vasodilatador arteriolar é menos intenso do que o do minoxidil. Seu preciso mecanismo de ação é incerto, mas provavelmente envolve uma inibição da liberação de cálcio pelo retículo endoplasmático em células musculares lisas dos vasos (GOLAN et al., 2014).

Grande parte dos efeitos da hidralazina está limitada ao sistema cardiovascular. A diminuição da resistência vascular durante a administração desse fármaco é seletiva, atuando sobre as circulações coronariana, cerebral e renal, com pouco efeito sobre a pele e o músculo. Além disso, a hipotensão postural não é comum devido à preferência do medicamento para as arteríolas em relação às veias (BRUNTON et al., 2018).

Com o uso desse fármaco, podem ocorrer dois tipos de efeitos adversos: a extensão dos efeitos farmacológicos e as reações imunológicas. A interrupção do medicamento é suficiente para a maioria dos pacientes com síndrome do lúpus induzida por hidralazina, contudo, os sintomas podem continuar em alguns pacientes, tornando-se necessário o uso de corticosteróides (BRUNTON et al., 2018).

Outro vasodilatador direto é o nitroprusiato de sódio. Sua ação ocorre através da liberação de óxido nítrico (NO). O NO ativa a via GC-AMPC-PKG, resultando em vasodilatação, simulando a síntese de NO pelas células endoteliais vasculares, que está prejudicada em muitos pacientes hipertensos. Esse medicamento é usado especialmente no tratamento de emergências hipertensivas, no entanto também pode ser utilizado quando o objetivo da terapia é a diminuição em curto prazo da pré-carga ou pós-carga cardíaca (BRUNTON et al., 2018).

O nitropruseto de sódio é eficaz na redução da PA durante a dissecação aguda da aorta, melhora o DC na insuficiência cardíaca congestiva, principalmente em pacientes hipertensos com edema pulmonar que não respondem a outros medicamentos e para diminuir o consumo de O₂ do miocárdio, após infarto agudo. No tratamento da dissecação aguda da aorta, é essencial fornecer concomitantemente um β -bloqueador, tendo em vista que a redução da PA apenas com nitropruseto pode aumentar a taxa de elevação da pressão na aorta como consequência do aumento da contratilidade miocárdica, intensificando, assim, a propagação da dissecação (BRUNTON et al., 2018).

3.4 ESQUEMAS TERAPÊUTICOS

O tratamento com medicamentos poderá ser realizado com uma ou mais classes de fármacos, de acordo com as particularidades de cada indivíduo, para que sejam obtidas as metas para a redução da PA (MALAQUIAS et al., 2016).

3.4.1 Monoterapia

Inicialmente, pode-se utilizar o tratamento com monoterapia para pacientes com HAS estágio 1, com risco cardiovascular baixo a moderado, mas a maioria precisará de associar medicação. Por essa razão, deve-se individualizar o tratamento e, no primeiro momento, a preferência dos medicamentos para monoterapia deve seguir alguns aspectos, como a capacidade de o agente escolhido reduzir a morbimortalidade cardiovascular, os mecanismos fisiopatológicos predominantes no paciente, doenças associadas, condições socioeconômicas e características individuais (MALAQUIAS et al., 2016). A partir desses aspectos, são consideradas preferencialmente para controle da PA na monoterapia inicial as seguintes classes de anti-hipertensivos: diuréticos tiazídicos, IECA; BCC e BRA (MANN, 2020).

De acordo com o Núcleo de Telessaúde HC UFMG (2016), é importante observar as particularidades de cada paciente e escolher os melhores fármacos que se adaptam às necessidades apresentadas. Dessa forma, em indivíduos com diabetes, pacientes cuja patologia associa-se a síndrome metabólica e indivíduos com doença renal crônica ou microalbuminúria é preferível iniciar o tratamento com IECA ou BRA, pois os dois fármacos desencadeiam efeitos nefroprotetores. Já pacientes que sofreram infarto prévio é recomendável o uso de betabloqueadores, assim como IECA ou BRA. Os betabloqueadores e antagonistas dos canais de cálcio podem ser recomendados inicialmente para pacientes com angina. Em casos de indivíduos com insuficiência cardíaca, prioriza-se o uso de IECA ou BRA, além de betabloqueadores, com introdução após a compensação do quadro.

Foi constatado que o uso dos IECAs no período imediatamente após um infarto agudo do miocárdio (IAM) melhora a função ventricular e reduz a morbidade e a mortalidade. Além disso, também são efetivos na redução da glomeruloesclerose, sendo o agente anti-hipertensivo mais indicado para esses pacientes. Contudo, os IECAs aumentam o risco de comprometimento reversível da filtração glomerular, portanto os níveis séricos de K^+ e creatinina devem ser monitorados durante as primeiras semanas. Esta classe possibilita uma acentuada queda inicial da PA, assim, a dose usada para iniciar a terapia é pequena (BRUNTON et al., 2018). Nos casos em que há fibrilação atrial e aneurisma de aorta, inicia-se o tratamento, preferencialmente, com betabloqueadores. Já em pacientes negros, os tiazídicos ou antagonistas de cálcio são os fármacos de primeira escolha (NÚCLEO DE TELESSAÚDE HC UFMG, 2016).

Os BCCs, comparados com outras classes de anti-hipertensivos, também podem ter uma frequência maior no alcance da PA em pacientes negros (BRUNTON et al., 2018). Grávidas podem iniciar o tratamento com metildopa, nifedipina de ação prolongada e metoprolol. E, por fim, pacientes que estão amamentando devem utilizar como primeira escolha o atenolol, metoprolol, antagonistas dos canais de cálcio, IECA e tiazídicos (NÚCLEO DE TELESSAÚDE HC UFMG, 2016).

A Tabela 3 apresenta os fármacos recomendados para o início da terapia anti-hipertensiva, de acordo com o perfil clínico do paciente.

Tabela 3 - Classes de fármacos anti-hipertensivos preferíveis para o início de tratamento conforme situações clínicas específicas

PERFIL CLÍNICO	FÁRMACOS
DIABÉTICOS	IECA ou BRA, pelo efeito nefroprotetor já demonstrado nesse grupo.
SÍNDROME METABÓLICA	IECA ou BRA.
DOENÇA RENAL CRÔNICA OU MICROALBUMINÚRIA	IECA ou BRA.
PRÉVIO INFARTO DO MIOCÁRDIO	Betabloqueadores, IECA ou BRA.
ANGINA ESTÁVEL	Betabloqueadores ou antagonistas dos canais de cálcio.
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	IECA, BRA ou betabloqueadores (esse último deve ser introduzido apenas após a compensação do quadro).
FIBRILAÇÃO ATRIAL	Betabloqueadores
ANEURISMA DE AORTA	Betabloqueadores
GRAVIDEZ	Metildopa, nifedipina de ação prolongada ou metoprolol.
AMAMENTAÇÃO	Propranolol, metoprolol, antagonistas dos canais de cálcio, IECA, tiazídicos.

Fonte: Núcleo de Telessaúde HC UFMG (2016).

3.4.2 Associação de Fármacos

A associação de fármacos é capaz de aumentar a eficiência do tratamento da HAS devido à junção de baixas doses das drogas que vão atuar em diferentes áreas do organismo. Além disso, é vantajosa para pacientes com alto risco cardiovascular, diabetes, doença renal crônica, mesmo em fase inicial, e prevenção primária e secundária de acidente vascular encefálico (GRADMAN et al., 2010; MALAQUIAS et al., 2016).

Atualmente, há uma maior preferência para que o primeiro plano medicamentoso adotado seja, a princípio, a combinação antecipada de anti-hipertensivos, principalmente em pacientes com hipertensão em estágio 2 e 3, e para aqueles com hipertensão estágio 1 e alto risco cardiovascular. A terapia combinada deve ser iniciada especialmente quando o segundo agente atenuar os efeitos colaterais da terapia de redução da PA e deve ser usada rotineiramente para atingir a PA alvo (GRADMAN et al., 2010; MALAQUIAS et al., 2016).

As diretrizes atuais indicam que dois fármacos podem ser utilizados no tratamento inicial se houver um aumento de 20/10 mmHg na PA acima da meta (PA > 160/100 mm Hg, para pacientes com hipertensão não complicada ou > 150/90 para aqueles com diabetes e outras comorbidades). Para pacientes em estágio 1 da doença, muitas vezes é recomendado começar com monoterapia. Dados recentes, entretanto, sugerem que as vantagens do tratamento de combinação inicial podem se estender também ao estágio 1 da hipertensão (GRADMAN et al., 2010).

Outras vantagens no tratamento associando fármacos é o fato de uma droga poder se opor aos efeitos colaterais da outra através da contra regulação, do aumento da tolerância e também do sinergismo que atua nos alvos da HAS (FIGUEIREDO; BRANDÃO, 2013) possibilitando a intervenção em diferentes meios reguladores da PA. Associado a isso, a consonância de mais de um

fármaco é benéfica, pois cada um é capaz de atuar de forma independente, ressaltando entre os mecanismos de ação da combinação farmacológica, a potencialização do efeito anti-hipertensivo e o contrabalanceamento dos efeitos adversos causados pelo uso da monoterapia. Logo, não é indicado combinar medicamentos com mecanismos de ação similares (GRADMAN et al., 2010; FIGUEIREDO; BRANDÃO, 2013; MALAQUIAS et al., 2016).

No caso dos pacientes que, apesar de utilizarem terapia anti-hipertensiva, não apresentam controle da PA é indicado o tratamento adicional. Para a escolha de combinações específicas, cada paciente deve ser avaliado individualmente. A meta é um tratamento que controle a PA utilizando agentes seguros, bem tolerados e eficazes para o paciente (GRADMAN et al., 2010).

Existem diferentes tipos de associações possíveis para serem utilizadas, podendo ser divididas em preferíveis, aceitáveis e as menos eficazes, como demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4 - Análise das associações de fármacos anti-hipertensivos

ASSOCIAÇÕES	FÁRMACOS
PREFERÍVEIS	IECA + DIU BCC+DIU BRA + DIU B-bloqueador+DIU IECA +BCC BRA + BCC
ACEITÁVEIS	B-bloqueador + DIU BCC (dihidropiridina) + B-bloqueador BCC+ diurético Inibidor de renina + DIU Inibidor de renina + BRA Diuréticos tiazídicos + diuréticos poupadores de K+
MENOS EFICAZES	IECA + BRA Inibidor RAAS +b-bloqueador IECA + b-bloqueador BRA + b-bloqueador BCC (não hidropiridina) + b-bloqueador Agente de ação central + b-bloqueador

Fonte: Gradman et al. (2010); Malaquias et al. (2016).

Comparando com o uso de combinações de drogas livres, as fixas estão associadas a uma melhora significativa na persistência da terapia e com possíveis benefícios em relação aos efeitos adversos e aos níveis de PA (GUPTA et al., 2010). A respeito das associações fixas, há, também desvantagens que se relacionam à incapacidade de identificar a eficácia individual de cada um dos fármacos utilizados; dificuldade de se identificar o agente causador do efeito adverso; e problemas em identificar se há necessidade no ajuste de ambos os fármacos, quando é indispensável o aumento da dose (FIGUEIREDO; BRANDÃO, 2013).

Há três condutas recomendadas nos casos em que não foi alcançado o objetivo da combinação terapêutica. Caso não haja reações adversas e o objetivo terapêutico não tenha nenhum resultado ou este ocorra de forma parcial, é aconselhável o aumento da dose na combinação ou inserir um terceiro

anti-hipertensivo de classe diferente. Em situações em que ocorrem efeitos adversos não aceitáveis e a finalidade da terapia não é alcançada na dose máxima, aconselha-se substituir a associação. Finalmente, combinam-se outros anti-hipertensivos quando o efeito não for o esperado (MALAQUIAS et al., 2016).

4 CONCLUSÃO

A presente revisão possibilitou compreender os critérios de escolha dos medicamentos mais adequados ao paciente para o tratamento da hipertensão. Deve-se considerar, portanto, o menor efeito colateral, a melhor adesão ao tratamento, a eficácia em alcançar a PA alvo, as contraindicações, a farmacocinética e as possíveis associações. Ao longo do tratamento, pode ser necessário aumentar a dose, incorporar novas classes de fármacos ou substituí-los para um melhor controle da PA. Nesse ponto, é importante atentar-se para as individualidades de cada paciente no momento da escolha das classes de fármacos. Além disso, a evidência científica possui grande importância nesse contexto. Sendo assim, recomenda-se o desenvolvimento de novas pesquisas, a fim de promover um melhor tratamento anti-hipertensivo, o que pode favorecer o cuidado individual e permitir uma assistência mais eficaz.

REFERÊNCIAS

- BRUNTON, L. L. et al. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2018.
- CAMPOS, D.L. et al. Conformidade da prescrição anti-hipertensiva e controle da pressão arterial na atenção básica do município de Imperatriz - MA. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v. 3, n. 4, p. 10111-10126, jul/ago. 2020. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/14757/12212> Acesso em: 13 mar. 2021.
- FIGUEIREDO, F. S. BRANDÃO, A. A. Combinação de fármacos no tratamento da hipertensão arterial: vantagens e desvantagens. *Rev. bras. Cardiol*, v. 26, n. 5, p. 325-328, set.-out. 2013. Disponível em: http://www.rbconline.org.br/wp-content/uploads/PV_RBC_26_5_Art_105_Fabio_Figueredo_site.pdf. Acesso em: 2 fev. 2021.
- GOLAN, D. E. et al. Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da Farmacoterapia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- GRADMAN, A. H. et al. Combination therapy in hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*, v. 4, n. 2, p. 90-98, 2010. Disponível em: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.698.8598&rep=rep1&type=pdf>. Acesso em 6 fev. 2021.
- GROSSMAN, S.; PORTH, C. M. Fisiopatologia. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.
- GUPTA, A. K.; ARSHAD, S.; POULTER, N. R. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents: A Meta-Analysis. *Hypertension*, v. 55, n. 2, p. 399-407, 2010. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816>. Acesso em: 2 fev. 2021.
- KATZUNG, B. G. et al. Farmacologia básica e clínica. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.
- KUBOTANI, K. P. S.; FERNANDES, D. R.; TERRA JÚNIOR, A. T. Utilização de fármacos vasodilatadores de ação direta e indireta no tratamento de hipertensão arterial: artigo de revisão. *Rev Cient da Fac Educ e Meio Ambiente, Ariquemes*, v. 10, n. 1, p. 148-155, jan./jun. 2019. Disponível em: <http://www.faema.edu.br/revistas/index.php/Revista-FAEMA/article/view/775>. Acesso em: 12 jan. 2021.
- MALACHIAS, M. V. B. et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Rio de Janeiro, v. 107, n. 3, supl. 3, p. 1-104, set. 2016. Disponível em: http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05_HIPERTENSAO_ARTERIAL.pdf. Acesso em: 8 jan. 2021.
- MANCIA, G. et al. Guidelines for management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, v. 31, n. 7, p. 1281-1357, 2013. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/34/28/2159/451304>. Acesso em: 3 fev. 2021.

MANN, J. F. E. Choice of drug therapy in primary (essential) hypertension. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/choice-of-drug-therapy-in-primary-essentialhypertension#:~:text=Thiazide%20diuretics%20E2%80%94%20The%20preferred%20thiazide,shown%20benefit%20with%20this%20regimen>. Acesso em: 3 fev. 2021.

MARQUES, A. P. et al. Fatores associados à hipertensão arterial: uma revisão sistemática. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, n. 6, p. 2271-2282, 2020. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232020000602271. Acesso em: 12 jan. 2021.

NÚCLEO DE TELESSAÚDE HC UFMG. No tratamento da hipertensão, como realizar a escolha inicial e a progressão dos medicamentos anti-hipertensivos? ID: sof-23918. 2016. Disponível em: <https://aps.bvs.br/aps/no-tratamento-da-hipertensao-como-realizar-a-escolha-inicial-e-a-progressao-dos-medicamentos-anti-hipertensivos/#:~:text=Se%20n%C3%A3o%20houve%20nenhuma%20resposta,segunda%20medica%C3%A7%C3%A3o%20deve%20ser%20introduzida>. Acesso em: 16 fev. 2021.

THE MEDICAL LETTER. Drugs for hypertension. *The Medical Letter® on Drugs and Therapeutics*, v. 62, n. 1598, p. 73-79, 2020. Disponível em: <https://secure.medicalletter.org/articleshare?a=1598a&p=tml&title=Drugs%20for%20Hypertension&cannotaccesstitle=1>. Acesso em: 18 jan. 2021.