

Revisão de Literatura (Farmácia)

**UTILIZAÇÃO DE FÁRMACOS
VASODILATADORES DE AÇÃO DIRETA
E INDIRETA NO TRATAMENTO DE
HIPERTENSÃO ARTERIAL: ARTIGO DE
REVISÃO****USE OF VASODILATOR DRUGS OF DIRECT
AND INDIRECT ACTION IN THE
TREATMENT OF ARTERIAL
HYPERTENSION: REVIEW ARTICLE**

doi 10.31072/rcf.v10iedesp.775

Kelvin Patrick Silva KubotaniDiscente do curso de Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA. E-mail: kelvin_japa@hotmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5829-2152>.**Dione Rodrigues Fernandes**Docente do curso de Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA E-mail: dionefernandes.claro@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7349-3246>.**André Tomaz Terra Júnior**Doutor em ciências (Medicina). Coordenador do curso de Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA. E-mail: andretomazfaema@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7365-5284>.Copyright¹: Submetido em: 09 abr. 2019. Aprovado em: 10 jun. 2019. Publicado em: 26 jul. 2019.
E-mail para correspondência: kelvin_japa@hotmail.com.**Descritores (DeCS)²:**Hipertensão arterial
Vasodilatadores
Tratamento
farmacologia**RESUMO:** As doenças cardiovasculares compreendem um grupo de doenças não transmissíveis responsáveis por milhares de mortes em todo o mundo. Dentre elas, a hipertensão arterial (HA) é a que apresenta os maiores índices de morbidade e mortalidade. Embora incurável, a HA pode ser tratada, e esse tratamento quando realizado de forma correta proporciona maior qualidade de vida ao indivíduo. Nesse contexto, os fármacos vasodilatadores compreendem uma importante ferramenta farmacológica. A pesquisa teve como objetivo reunir informações por intermédio de revisão de literatura sobre a utilização de medicamentos vasodilatadores no tratamento da HA. Nesse sentido, a mais de 70 anos essa classe compõe os esquemas terapêuticos para o tratamento da HA, e seus mecanismos e eficácia são bem elucidados pela literatura científica, o que a torna uma importante ferramenta nesse processo.**Descriptors:**Arterial hypertension
Vasodilators
Treatment pharmacology**ABSTRACT:** Cardiovascular diseases comprise a group of noncommunicable diseases responsible for thousands of deaths worldwide. Among them, arterial hypertension (HA) is the one with the highest rates of morbidity and mortality. Although incurable, HA can be treated, and this treatment when performed correctly provides greater quality of life to the individual. In this context, the vasodilator drugs comprise an important pharmacological tool. The aim of the research was to gather information through literature review on the use of vasodilator drugs in the treatment of HA. In this sense, for more than 70 years this class composes the therapeutic schemes for the treatment of AH, and its mechanisms and efficacy are well elucidated by the scientific literature, which makes it an important tool in this process.

Imagem: StockPhotos (Todos os direitos reservados).

¹ Atribuição CC BY: Este é um artigo de acesso aberto e distribuído sob os Termos da *Creative Commons Attribution License*. A licença permite o uso, a distribuição e a reprodução irrestrita, em qualquer meio, desde que creditado as fontes originais.² Descritores em Saúde (DeCS). Vide <http://decs.bvs.br>.

1 INTRODUÇÃO

Estudos demonstram que as doenças cardiovasculares são responsáveis por milhares de mortes em todo o mundo. Dentre essas doenças, a hipertensão arterial (HA) é a que ganha maior destaque no que diz respeito às consequências negativas, uma vez que representa mais da metade das mortes^(1,2).

A HA é uma doença crônica, de etiologia diversa, geralmente assintomática, e não transmissível. Trata-se da doença cardiovascular mais comum entre seres humanos^(3,4).

No Brasil, o indivíduo é diagnosticado como hipertenso quando sua pressão arterial atinge e se mantém a níveis iguais ou superiores a 140 (sistólica) e/ou 90 (diastólica) mmHg. A prevalência da HA é uma variável resultante de fatores como: idade, sexo, raça, educação, dentre outros. Sua etiologia, em regra, é multifatorial e está associada à hereditariedade, estresse, fatores ambientais e nutricionais, sedentarismo, dentre outros^(3,5,6).

Embora seja um problema comum, constituiu um grave problema de saúde pública, responsável por milhares de mortes, além de acarretar altos custos no sistema de saúde afetando a economia brasileira e global, pois na maioria dos casos a HA é precursora de outras doenças crônicas, que aumentam o período e os custos com o tratamento^(1,7).

Os fármacos vasodilatadores constituem uma importante classe de medicamentos vasoativos utilizados para o tratamento de problemas comuns como: HA; insuficiência cardíaca; angina de peito; além de servir também para o tratamento de distúrbios menos recorrentes, entretanto, graves, como a hipertensão pulmonar e a doença de Reynaud⁽⁵⁾.

Sua utilização para o tratamento de HA foi iniciada no final dos anos 40, e desde então, é uma importante ferramenta farmacológica para este agravo⁽⁸⁾.

Dentre as várias classes terapêuticas disponíveis para o tratamento medicamentoso e o controle da HA, podemos destacar os fármacos vasodilatadores, que visa subsidiar outras práticas não farmacológicas na prevenção de outros agravos à saúde, garantindo, assim, a melhoria da qualidade de vida do paciente^(9,10,11,12).

Nesse contexto, o objetivo do trabalho é a descrição, do ponto de vista farmacológico, por intermédio de revisão de literatura, dos principais medicamentos vasodilatadores utilizados para o tratamento de Hipertensão arterial.

2 METODOLOGIA

Este estudo foi desenvolvido na modalidade revisão de literatura de modo sistemático e exploratório de artigos científicos, monografias, dissertações e teses disponíveis em indexadores virtuais, a saber: biblioteca virtual SciELO (<http://www.scielo.com.br>), PubMed Central (<http://www.pubmedcentral.nih.gov>), Biblioteca Virtual de Saúde (<http://brasil.bvs.br/>) e Google

acadêmico. Também foram utilizados livros de acervo pessoal e da Biblioteca Júlio Bordignon da Faculdade de Educação e Meio Ambiente (FAEMA).

A pesquisa compreendeu a exploração das bases de dados em busca por materiais relacionados ao tema proposto através da utilização das palavras chave: hipertensão arterial; vasodilatadores; tratamento; farmacologia. O critério de escolha para artigos, monografias, dissertações e teses foi baseado em temática e cronologia da publicação. Quanto à utilização de livros, foram escolhidos autores renomados em farmacologia para subsidiar o estudo.

Foram utilizados trabalhos que abordavam o tema proposto, ou seja, que de alguma forma tratava de hipertensão arterial, hipertensão arterial e tratamento, fármacos vasodilatadores, publicados a partir do ano de 2009, pois por questão de conveniência preferiu-se adotar a cronologia de dez anos. Foram excluídos aqueles que não preenchiam os requisitos temáticos e cronológicos. Quanto ao idioma, a preferência foi dada a obras em língua portuguesa, entretanto, obras em inglês e espanhol que preenchiam os requisitos propostos inicialmente, também foram incluídas no estudo. Após o processo de leitura e análise sistemática dos achados, foram utilizadas 27 obras, as quais subsidiaram a elaboração da presente revisão bibliográfica.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), hipertensão arterial (HÁ) é uma condição clínica patológica de múltiplos fatores que se caracteriza pela elevação e manutenção da pressão arterial (PA) a níveis iguais ou superiores a 140 (sistólica) e/ou 90(diastólica) mmHg⁽¹²⁾.

O sistema vascular é composto por estruturas denominadas: artérias; arteríolas; veias e vênulas, todas formadas em sua essência por musculatura lisa, cuja contração e relaxamento são determinados por alguns mediadores locais, e hormônios circulantes oriundos de nervos simpáticos e endotélio vascular, como por exemplo, os Prostanóides (precursor de Prostaglandinas) e o óxido nítrico (NO), que, em conjunto atuam principalmente por intermédio da regulação do íon Ca^{2+} . Assim, o processo de contração e relaxamento dessa musculatura, determina à resistência vascular, consequentemente, a pressão arterial⁽⁵⁾.

A PA é o resultado da multiplicação entre o débito cardíaco e a resistência vascular periférica. Nesse sentido, o débito cardíaco constitui o resultado da multiplicação entre os valores da frequência cardíaca pelo volume sistólico⁽¹³⁾.

O sistema de veias e artérias funciona basicamente como câmaras elásticas que amortecem a descarga expelida pelo músculo cardíaco. Durante a sístole

ventricular a pressão aumenta até o ápice pressórico, determinando dessa forma, a pressão sistólica. Por outro lado, ao passo que, o sangue vai sendo encaminhado aos capilares, a pressão declina de forma progressiva até atingir o valor mínimo, determinando, dessa forma, a pressão diastólica. Nesse contexto, as descargas da bomba cardíaca e a elasticidade das artérias matam a irrigação aos órgãos e tecidos. Assim, o calibre e elasticidade dos vasos sanguíneos arteriais determinam a pressão arterial, e a redução de ambos os fatores acarretará o aumento da pressão arterial ⁽¹⁴⁾.

O diagnóstico da HA é obtido após uma série de avaliações clínicas e complementares. A avaliação clínica compreende a anamnese e exame físico; esse baseado pela aferição da PA, avaliação antropométrica, além de outras avaliações de rotina da clínica médica; e aquele compreende a obtenção da história clínica completa, através de questionamentos como hábitos alimentares, estilo de vida, dados socioeconômicos, histórico familiar, dentre outros ⁽¹²⁾.

Por outro lado, avaliações complementares como exames bioquímicos também são importantes para o diagnóstico da HA, entretanto, esses exames são voltados para identificar possíveis efeitos de medicações, bem como eventuais complicações da HA, por exemplo, doenças renais ⁽¹⁵⁾. A etiologia exata ainda não está bem elucidada, entretanto, sabe-se que está relacionada a fatores como: sexo, idade, etnia, renda e escolaridade. Os maiores índices de HA são observados em pessoas do sexo feminino, de cor de pele preta, de idade elevada, de baixa renda e escolaridade, sedentárias, com histórico de alcoolismo e alimentação em excesso de sódio, dentro outros fatores ^(2,9,12).

Em média 95% dos casos de HA é idiopática, sem um fator determinante que explique o aumento da PA, embora em 70% desses casos, há pelo menos uma pessoa na família que seja hipertensa. Esse tipo de HA é definido pela literatura como hipertensão essencial. Por outro lado, a hipertensão pode ocorrer como consequência de doenças renais e/ou endócrinas, nesse caso, a literatura a classifica como hipertensão secundária ⁽¹⁵⁾. Embora seja uma doença de etiologia multifatorial, seu surgimento é associando a algumas condições específicas, além de constituir fator de risco para outros agravos à saúde, como mostra o **Quadro 1**, abaixo descrita:

Quadro 1 - Principais fatores de risco e agravos secundária da HA

FATORES DE RISCO	AGRAVOS SECUNDÁRIOS
Tabagismo e alcoolismo	Doenças cardíacas
Dislipidemia	Acidente Vascular Encefálico
Diabetes mellitus	Doenças renais/nefropatias
Idade > 60 anos	Doenças vasculares
Histórico familiar	Retinopatia

Fonte: Adaptado de Dantas, 2014⁽¹³⁾

Além dos agravos descritos no **Quadro 1**, a HA também é fator de risco para a doença renal crônica, e sua inter-relação é bem definida na literatura científica. No mesmo sentido, a doença renal crônica é maior causa da hipertensão arterial secundária ⁽¹⁶⁾.

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) causam grandes impactos negativos na população global. Dentre as DCNT, as doenças cardiovasculares já ocasionaram mais de 17 milhões de mortes em todo o planeta. Nesse contexto, a HA representa mais de 55% dos casos ^(2,17).

Estudos demonstram que aproximadamente 600 milhões de pessoas são portadoras de hipertensão arterial sistêmica em todo o planeta. Além disso, estima-se ainda, que 7,1 milhões morrem por ano em consequência dessa doença ^(1,9).

Nos Estados Unidos o número de hipertensos chega a 40% da população acima de 20 anos de idade ⁽¹⁸⁾. Em países como a China, México, África do Sul, e Costa Rica, a prevalência da HA varia entre 39 a 40% em pessoas adultas ⁽¹⁹⁾.

No Brasil, embora escasso o número de estudos, dados demonstram a prevalência de aproximadamente 20 a 30% na população adulta brasileira ⁽¹⁾. Nesse contexto, dos mais de 30 milhões de hipertensos existentes no Brasil, em média 30% corresponde a adultos jovens, enquanto que 60% dos casos são registrados em pessoas idosas ⁽²⁰⁾.

Mesmo com os altos índices de casos de mortes decorrentes de HA, a prevalência dessa doença vem aumentando ao longo dos anos. Esse aumento pode ser explicado como resultante de fatores como: crescimento e envelhecimento populacional, além da exposição a comportamentos de risco ^(2,17).

3.2 VASODILADORES NO TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL

Partindo do ponto de vista histórico do tratamento de HA, os fármacos vasodilatadores surgiram como terceira geração de fármacos com essa finalidade, sucedidos da pentaquina e bloqueadores ganglionares. Nesse contexto, os vasodilatadores entraram em uso no final dos anos 40, quando a Hidralazina foi empregada pela primeira vez ⁽⁸⁾.

Com o advento das novas tecnologias e evolução das pesquisas médicas foi possível a descoberta de novos medicamentos para o tratamento da HA, dentre eles os vasodilatadores indiretos, em sua maioria mais eficazes e com menores efeitos colaterais e risco para interações medicamentosas. Entretanto, os fármacos vasodilatadores diretos, não tiveram seu uso descartado, pois ainda são utilizados para situações mais específicas no tratamento da HAS, como por exemplo, em casos graves hipertensão ⁽⁸⁾.

Atualmente, o objetivo do tratamento farmacológico – associado ao não farmacológico - da HA é a alteração da história natural da doença, bloqueando os principais mecanismos que elevam a PA, a fim de reduzir os índices de morbidade e mortalidade, de

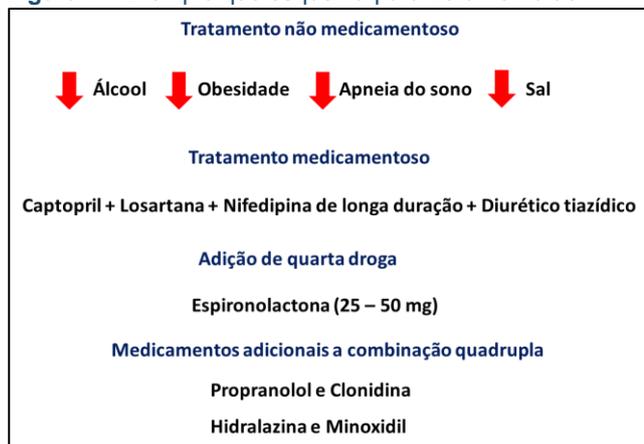
eventos cardiovasculares e doença renal crônica. Além disso, é importante para melhorar o prognóstico da doença e a qualidade de vida do portador ^(6,9,10,11,12).

Ao ser diagnosticado como hipertenso, o indivíduo, antes de iniciar o tratamento farmacológico, deve ser submetido inicialmente a terapêuticas não medicamentosas como: atividades físicas; perda de peso; reeducação alimentar, com redução da ingestão de sódio; eliminação do consumo de álcool e tabaco; além outras modificações no estilo de vida, que dependendo do indivíduo e suas especificidades fisiológicas, essas ações podem levá-lo a uma redução de PA de 2 a 20 mmHg. Entretanto, se tais medidas não forem eficientes, ou existindo outras complicações de saúde decorrente da hipertensão, se faz necessário então, a intervenção medicamentosa com fármacos anti-hipertensivos, que compreendem cinco classes específicas: diuréticos; modificadores do eixo renina angiotensina (IECA); bloqueadores da entrada de cálcio; depressores adrenérgicos; e vasodilatadores diretos ^(4,10,21).

O tratamento farmacológico para HA deve ser escolhido obedecendo alguns princípios gerais com base em critérios científicos caracterizados em evidências, não em uma simples escolha aleatória, já que a hipertensão é um agravo crônico, que demanda tratamento prolongado, e necessita de adesão e continuidade ⁽¹²⁾.

A **Figura 1** apresenta um esquema terapêutico apresentado por Peres; Pereira ⁽⁶⁾, que inclui a intervenção não farmacológica e farmacológica para o tratamento da HA.

Figura 1 - Exemplo que esquema para tratamento de HA



Fonte: Peres e Pereira ⁽⁶⁾

A escolha do início e da forma do tratamento não se baseia unicamente pelos índices da PA, mas conforme o risco cardiovascular determinado pelo escore global de Framingham (ASCVD *risk calculator*) ⁽²²⁾.

O escore de Framingham é uma metodologia utilizada para estratificar o risco cardiovascular, a qual é baseada em níveis pressóricos e fatores de risco presentes, de modo a indicar os riscos do indivíduo ao

longo do tempo, ou seja, por intermédio de uma escala é possível estimar-se o risco de um evento cardiovascular. Assim, é possível a adequação terapêutica e a redução da mortalidade por doenças cardiovasculares ⁽²³⁾.

O tratamento medicamentoso normalmente é iniciado com um ou dois anti-hipertensivos, e aos poucos, dependendo do caso concreto, podem ser adicionados outros medicamentos ⁽²⁴⁾.

Ao iniciar o tratamento medicamentoso o paciente precisa ser orientado sobre a importância do uso contínuo, da necessidade do acompanhamento periódico para ajustes de doses, além dos eventuais efeitos adversos e interações medicamentosas ⁽¹²⁾.

A não adesão ao tratamento medicamentoso da HA pode ser considerada um dos principais eventos ligados ao desenvolvimento de agravos secundários. Esse problema não é algo incomum, pois de acordo com estudos globais os índices de não adesão ao tratamento farmacológico da HA variam entre 25 a 50%. A explicação para este problema é resultante de um fenômeno social complexo e multifatorial, geralmente ligado a situações como: baixos níveis socioeconômicos; precariedade nos serviços públicos de saúde; falta de conhecimento e orientação; esquemas terapêuticos complexos; dentre outros ⁽²⁵⁾.

Um medicamento para ser indicado deverá, de preferência: ter demonstrada capacidade de redução da PA; redução da morbidade; eficaz por via oral; menor dose diária possível; doses pequenas e efetivas; pouco risco para interações; poucos efeitos indesejáveis; além de possuir um controle de qualidade durante seu processo de fabricação (biossegurança) ⁽¹²⁾.

Estudos demonstram que o tratamento farmacológico da HA é capaz de reduzir em 22% os índices de doenças cardíacas, e de até 41% a ocorrência de acidente vascular encefálico (AVE) ⁽¹⁸⁾.

Nesse contexto, os vasodilatadores indiretos como, por exemplo, os inibidores da ECA ou bloqueador de AT₁, têm sua utilização recomendada para pacientes jovens, geralmente com renina plasmática normal ou pouco elevada ⁽⁵⁾.

A classe de vasodilatadores diretos de uso oral, que compreende principalmente o Minoxidil e a Hidralazina, são utilizados para tratamento anti-hipertensivo de longo prazo. Por outro lado, os vasodilatadores parenterais como o Nitroprussiato de sódio, Diazóxido e Fenoldopam são bastante eficaz para casos de emergências hipertensivas. Além disso, para os dois últimos casos, os vasodilatadores de ação bloqueadora dos canais de cálcio são altamente recomendados ⁽³⁾.

Assim, o uso combinado de classes de medicamentos anti-hipertensivos, a qual inclui os vasodilatadores de ação direta e indireta, tem sua eficácia mais do que comprovada em diversos estudos clínicos. Portanto, esse esquema terapêutico é o mais usado e aceito para o tratamento de HA na atualidade ⁽⁶⁾.

2.3 FÁRMACOS VASODILADORES

De um modo geral os fármacos vasodilatadores atuam na manutenção da concentração de cálcio (Ca^{2+}), ou na alteração da sensibilidade a esses íons na musculatura lisa vascular. Dessa forma, aumentam o fluxo de sangue para os tecidos, diminuem a PA e a pressão venosa central, e conseqüentemente, há redução do trabalho cardíaco ⁽⁵⁾.

O **Quadro 2**, abaixo descrita, descreve de maneira sucinta a atuação de alguns medicamentos vasodilatadores:

Quadro 2 – Mecanismos de ação dos vasodilatadores

MECANISMO DE AÇÃO	EXEMPLO
Liberção de óxido nítrico a partir de fármaco ou do endotélio	Nitroprussiato; hidralazina; nitratos; histamina; e acetilcolina
Redução do influxo de cálcio	Verapamil; diltiazem; nifedipino
Hiperpolarização da membrana do músculo liso por meio de canais de potássio	Minoxidil; diazóxido
Ativação dos receptores de dopamina	Fenoldopam

Fonte: Katzung et al. ⁽³⁾

2.3.1 VASODILADORES DE AÇÃO DIRETA

Os vasodilatadores de ação direta são potentes hipotensores, que atuam diretamente na musculatura lisa vascular, aumentando o calibre arterial, e conseqüentemente reduzindo à resistência vascular periférica, diminuindo, assim, a PA ^(12,22).

Esses medicamentos têm como alvo os canais de Ca^{2+} da membrana plasmática celular e do retículo sarcoplasmático, bem como algumas enzimas específicas ⁽⁵⁾.

Os principais medicamentos vasodilatadores de ação direta são: Hidralazina e Minoxidil ⁽¹²⁾.

Derivado da Hidrazina, a Hidralazina, é um potente anti-hipertensivo devido ação vasodilatadora em artérias e arteríolas, entretanto, essa ação não se estende às veias. Sua utilização, na atualidade, é restrita a casos graves de hipertensão, ou ainda para o tratamento em curto prazo para hipertensão na gravidez, contudo, além de outros efeitos indesejáveis, pode causar um distúrbio imunológico parecido com o lúpus eritematoso sistêmico ^(3,5).

É um medicamento de fácil absorção, sua metabolização é hepática. O período de meia vida varia entre 1,5 a 3 horas. A dose usual recomendada é entre 40 a 200 mg/dia ⁽³⁾.

Devido ao processo de metabolização hepática e eliminação pela urina sua administração não é recomendada em casos de hepatopatas ou nefropatas ⁽²⁶⁾.

Quanto aos efeitos adversos da Hidralazina, observa-se a presença de: taquicardia; elevação do débito cardíaco; cefaleia; náuseas; vertigem; taquicardia; palpitações; congestão nasal; distúrbios gastrointestinais; além de outras adversidades indesejáveis menos comuns ^(3,27).

Vale ressaltar que esse medicamento é altamente recomendado para casos de emergências hipertensivas em pacientes gestantes, pois suas propriedades farmacológicas são pouco prejudiciais ao feto ⁽²⁶⁾.

No que diz respeito a interações medicamentosas, a Hidralazina pode ter seus efeitos potencializados quando associada com outros vasodilatadores, antagonistas de cálcio, inibidores da ECA, diuréticos e álcool ⁽²⁷⁾.

Por outro lado, o Minoxidil é um medicamento vasodilatador que atua por intermédio da abertura dos canais de potássio (K^+) das membranas celulares das células da musculatura lisa vascular. Assim como a Hidralazina, o Minoxidil, não exerce função vasodilatadora sobre as veias, entretanto, quando consumido por via oral, é altamente eficaz e ativo sobre as artérias ⁽³⁾.

A dose diária recomendada para adultos é de 40 mg/dia, que dependendo do caso concreto pode ser aumentada, entretanto, não deve ultrapassar a dose de 100 mg/dia. O tratamento pode ocorrer por dose única diária, ou ser dividida em duas vezes ao dia (12/12h) ⁽²⁷⁾.

Esse medicamento, quando consumido com a finalidade anti-hipertensiva, deve ser utilizado em concomitância com um β -bloqueador e um diurético de alça ⁽³⁾.

As principais reações adversas associadas à utilização do Minoxidil são: taquicardia; cefaleia; edema periférico; aumento da frequência cardíaca; declínio não permanente da hemoglobina e hematócrito; aumento não permanente a creatinina e ureia no sangue; náuseas e vômitos; sudorese; e principalmente hipertricose ^(3,27).

Nesse contexto, vale destacar ainda, a ação dos antagonistas dos canais de cálcio como vasodilatadores de ação direta, pois além dos efeitos cardíacos, a classe também promove a vasodilatação arterial generalizada. Esses fármacos causam dilatação dos vasos arteriais, entretanto, não possuem o mesmo efeito sobre as veias, servindo, dessa forma, como anti-hipertensivo. Os medicamentos que representam essa classe são: Nifedipino; Verapamil; e Diltiazem ⁽⁵⁾.

De um modo geral, esses medicamentos têm influência farmacológica significativa em nível de musculatura cardíaca e vascular. Particularmente o Nifedipino atua mais sobre a musculatura vascular do que a cardíaca, ao contrário de Verapamil, que atua preferencialmente sobre o miocárdio. Já o Diltiazem tem influência isonômica entre ambos os tipos de musculatura ⁽⁵⁾.

Do ponto de vista farmacológico, essa classe apresenta como características a boa absorção pelo sistema gastrointestinal, pois recomenda-se sua administração por via oral, ficando a administração intravenosa restrita a casos especiais. Quando aos efeitos adversos da classe, podem causar rubor e cefaleia, o que é explicado pela ação vasodilatadora. Em regra, o Nifedipino não pode ser utilizado por gestantes a partir da 20ª semana de gestação ou durante o período de amamentação. Por outro lado, o Verapamil é contra-indicado em casos de insuficiência cardíaca (5,27).

Outro grupo de vasodilatadores diretos utilizados para o tratamento da HA são os vasodilatadores parenterais. Atualmente, os mais utilizados são: Nitroprussiato; Diazóxido e Fenoldopam (5).

O Nitroprussiato é um fármaco com potente ação vasodilatadora, pois ao reagir com os grupamentos sulfidrilas teciduais produz altas concentrações de NO. Sua ação vasodilatadora - diferentemente dos outros vasodilatadores usados no tratamento de HA - não se limita apenas a musculatura lisa arterial, ou seja, também exerce influência sobre as veias (3,5).

Sua utilização é restrita a casos de emergências hipertensivas, geralmente em unidades de terapia intensiva ou em casos cirúrgicos específicos. Pois, o uso prolongado causa acúmulo de tiocianato e alta toxicidade. Assim, recomenda-se que o tratamento não ultrapasse o período de 72h (5).

Uma vez iniciado o tratamento com Nitroprussiato a PA deve ser monitorada a cada 2 minutos para um melhor controle e avaliação. Além disso, a administração deve ser realizada por meio de bomba de infusão, e protegida de qualquer contato com a luz (26).

O Diazóxido também utilizado para emergências hipertensivas é um vasodilatador arteriolar de longa duração. Seu mecanismo de ação se baseia pela inibição da contração da musculatura lisa vascular por intermédio de aberturas de canais de potássio. Apresenta leve semelhança com os diuréticos tiazídicos, contudo, não possuiu nenhum efeito diurético. O principal efeito tóxico observado é a hipotensão exacerbada, que pode ocasionar problemas vasculares e cardíacos. Também exerce função sobre o controle da insulina, retenção renal de água e sal (3).

Já o Fenoldopam é um potente vasodilatador que tem como principal alvo as arteríolas periféricas, e assim como os demais vasodilatadores parenterais, é usado basicamente para emergências hipertensivas e determinados procedimentos cirúrgicos específicos. Possui ainda, leve semelhança com vasodilatadores de ação direta, inclusive sob a ótica dos efeitos adversos (taquicardia, cefaleia, rubor). Além disso, é capaz de aumentar a pressão intraocular, portanto deve ser evitado em pessoas com glaucoma (3).

2.3.2 VASODILATADORES DE AÇÃO INDIRETA

O grupo de medicamentos que compõe os vasodilatadores de ação indireta atua principalmente pela inibição da vasoconstrição simpática e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)(5).

Estudos comprovam que a vasoconstrição simpática envolve os receptores alfa-adrenérgicos e receptores de imidazolina (I₁), ambos situados no tronco encefálico, mais especificamente no bulbo. Assim, muitos medicamentos vasodilatadores, como por exemplo, a Substância P, acetilcolina e bradicinina, atuam no sentido de estimular a biossíntese de prostaglandinas vasodilatadoras e/ou NO, inibindo, dessa forma, a constrição arterial oriunda da ação de nervos simpáticos e da angiotensina II (5).

O SRAA representa importante papel no desenvolvimento da maioria dos casos de hipertensão (3).

Nesse contexto, a renina cliva o angiotensinogênio em angiotensina I, que por sua vez é convertida pela ação da - Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) - em um octapeptídeo de ação vasoconstritora arterial. A angiotensina II também possui efeitos de redução do calibre de vasos sanguíneos, além da atividade de retenção de sódio. Outra função importante da angiotensina II, bem como, a angiotensina III, é o estimula para a liberação da aldosterona, substância que tem por função o controle do sódio no organismo. Por outro lado, vale ressaltar ainda, que a angiotensina também exerce influência na manutenção da resistência vascular, em resposta a alta concentração de renina no plasma (3,15).

O **Quadro 3**, abaixo representa, traz um breve resumo dos principais medicamentos que inibem o sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

Quadro 3 - Medicamentos que inibem o sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

CLASSE	FÁRMACO
Inibidores da ECA	Captopril; enalapril
Bloqueadores de receptores da angiotensina	Valsartana; Losartana
Inibidor da renina	Alisquirreno

Fonte: Adaptado de Rang & Dale (5)

Os Inibidores da ECA são medicamentos que atuam inibindo a ação da enzima peptidil dipeptidase, responsável pela clivagem da angiotensina I em angiotensina II, a qual exerce função vasoconstritora (3,12).

O primeiro fármaco dessa classe desenvolvido e utilizado para o tratamento de HA foi o Captopril, contudo, na atualidade, existem diversos outros medicamentos que representam a classe como o: Enalapril; Bezazepril; Fosinopril; Ramipril; Trandolapril; dentre outros (3,5).

Quanto aos efeitos farmacológicos, esses medicamentos apresentam uma característica muito peculiar ao exercer um alto poder hipotensivo em

pacientes hipertensos, por outro lado, não reduz de forma significativa a PA em normotensos⁽⁵⁾.

Essa classe é bem aceita no tratamento anti-hipertensivo por contribuírem para a diminuição da carga cardíaca e retardar o surgimento de patologias renais⁽¹²⁾.

Estes medicamentos são muito bem aceitos pelos pacientes, pois apresentam poucos efeitos adversos. Entretanto, tosse seca pode ser considerada a principal reação adversa. Em alguns casos são observadas erupções cutâneas; dores no peito; palpitações; dentre outros^(12,27).

3.4 BLOQUEADORES DE RECEPTORES DA ANGIOTENSINA

Os principais medicamentos dessa classe são a Losartana e a Valsartana. Essa classe é altamente ativa por via oral, e atuam no controle da HA pelo antagonismo dos receptores AT₁⁽⁵⁾.

Do ponto de vista farmacológico são totalmente diferentes dos inibidores da ECA, mas na prática clínica apresentam leve semelhança, contudo, sem a presença do principal efeito colateral, a tosse. Isso porque não atuam sobre o metabolismo da bradicinina. Além disso, são mais eficazes que os inibidores da ECA pelo fato de inibir de forma mais completa a angiotensina, pois existem outras enzimas além da ECA que exercem influência sobre a angiotensina^(3,5).

Em regra, são bem tolerados, apresentando poucos efeitos adversos, contudo, pode ser observada a presença de tonturas, além de outros semelhantes aos inibidores da ECA^(3,27).

Vale ressaltar ainda, que o cuidado deve ser dobrado no caso de gestação, uma vez que esses medicamentos atuam de forma direta no sistema renina-angiotensina podendo causar danos e até mesmo a morte do feto durante a gestação⁽²⁷⁾.

3.5 INIBIDORES DA RENINA

O único fármaco dessa classe é o Alisquireno, que tem sua utilização voltada para o tratamento da hipertensão essencial⁽⁵⁾.

Ação hipotensiva dessa classe é caracterizada basicamente pela redução da atividade plasmática da renina. A inibição direta da renina acarreta na queda da concentração de angiotensina II, consequentemente reduz os níveis da pressão arterial^(5,12).

Para o tratamento da HA, o Alisquireno pode ser associado com outros medicamentos, assim como em esquemas de monoterapia, a depender do caso específico⁽²⁷⁾.

É uma classe bem aceita como anti-hipertensivo, pois apresenta poucos efeitos colaterais, os quais estão incluídos algumas alterações “rash” cutâneo, diarreia, e muito raramente tosse⁽¹²⁾.

Embora haja poucos riscos para efeitos adversos, vale ressaltar que os cuidados devem ser redobrados em casos de gravidez, pois por se tratar de uma classe que age no sistema renina-angiotensina pode causar diversos agravos ao feto.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As doenças cardiovasculares compreendem um grupo de afecções não transmissíveis que preocupa os sistemas de saúde do Brasil e do mundo. Dentre elas, a HA, embora muito comum, é um grave problema de saúde pública, pois é responsável por muitas mortes e agravos secundários à saúde da população.

Por se tratar de uma doença incurável, mas tratável, é necessário que o paciente acometido pela HA tenha uma boa adesão ao tratamento, o qual compreende inicialmente mudanças de hábitos, e posteriormente a inserção de medicamentos com base em critérios e especificidades que o caso concreto requer.

Atualmente existe uma infinidade de medicamentos direcionados ao combate deste problema, dos quais se incluem os vasodilatadores.

Geralmente os esquemas terapêuticos adotados para o tratamento HA compreendem uma combinação de diferentes classes de fármacos como, por exemplo, diuréticos, β-bloqueadores, agentes simpaticoplégicos, vasodilatadores, dentre outros.

Os medicamentos vasodilatadores surgiram no final dos anos 40 como alternativa terapêutica para a HA, e nos dias atuais ainda são ferramentas importantes nesse processo.

A presença dos vasodilatadores, tanto os de ação direta quanto os de ação indireta, é observada na maioria dos tratamentos de HA, pois são bem aceitos, uma vez que, em regra, apresentam poucas reações adversas.

Entretanto, assim como todo medicamento, essa classe tem suas especificidades, e necessita cuidados na hora da elaboração do esquema terapêutico pelo profissional competente.

Por fim, vale frisar que essa classe há mais de 70 anos compõe o sistema terapêutico da HA, e nesse sentido, seus aspectos farmacológicos já estão mais que elucidados. Nesse contexto, compunham uma importante ferramenta para o controle de um agravo tão comum, que quando não tratado adequadamente ou negligenciado traz grandes prejuízos à sociedade.

REFERÊNCIAS

1. Malta DC, Bernal RTI, Andrade SSCdA, da Silva MMA, Melendez GV. Prevalência e fatores associados com hipertensão arterial autorreferida em adultos brasileiros. Rev. Saú. Púb. 2017;

51. [Citado em 23 de março de 2019]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102017000200313&lng=pt&nrm=iso&tIng=pt.

2. Lobo LAC, Canuto R, Dias-da-Costa JS, Pattussi MP. Tendência temporal da prevalência de hipertensão arterial sistêmica no Brasil.

- Cad Saú Púb. 2017 Jul; 33(6). [Citado em 19 de março de 2019]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102311X2017000605003&script=sci_abstract&tlng=pt.
3. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacologia Básica e Clínica. 12ª ed.: ArtMed; 2014.
4. Hartwig SV, Sousa Junior ALd, Ignotti E. Medications for hypertension of hemodialysis patients in Cáceres - Mato Grosso, Brazil. O Mundo da Saúde. 2018; 42(1). [Citado em 19 de março de 2019]. Disponível em: <http://www.revistamundodasaude.com.br/uploads/20170093.PDF>.
5. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale Farmacologia. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
6. Peres HA, Pereira LRL. Hipertensão Arterial Resistente: Uma oportunidade para o farmacêutico desenvolver o cuidado farmacêutico. Rev Ciênc Farm Bás e Apl. 2015; 36(4). [Citado em 21 de março de 2019]. Disponível em: <http://seer.fcfaresp.br/rcfba/index.php/rcfba/article/view/195>.
7. Dantas RCdO, da Silva JPT, Dantas DCdO, Roncalli ÂG. Fatores associados às internações por hipertensão arterial. Inst Isr de Ens e Pesq Albert Einstein. 2018; 16(3). [Citado em 21 de março de 2019]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167945082018000300214&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt.
8. Campana ÊMG, Lemos CC, Magalhães MEC, Brandão AA, Brandão AP. Interações e associações medicamentosas no tratamento da hipertensão – Bloqueadores alfa-adrenérgicos e vasodilatadores diretos. Rev Bras Hipertens. 2009; 16(4). [Citado em 23 de março de 2019]. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/16-4/09-interacoes.pdf>.
9. Malta DC, Gonçalves RPF, Machado ÍE, Freitas MidF, Azeredo C, Szwarcwald CL. Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos, Pesquisa Nacional de Saúde. Rev Bras Epidemiol. 2018; 21(1). [Citado em 22 de março de 2019]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1415790X2018000200419&lng=pt&nrm=iso.
10. Eler JFdC, Oliveira Jtd, Mucuta PdO, Cupertino LH. Medicamentos anti-hipertensivos dispensados em uma unidade básica de saúde no município de Ipatinga-MG. Única Cad. Acad. 2016; 3(1). [Citado em 05 de abril de 2019]. Disponível em: <http://co.unicaen.com.br:89/periodicos/index.php/UNICA/article/view/37>.
11. Martins A. Tratamento farmacológico da hipertensão arterial no idoso [dissertação]. [Citado em 27 de março de 2019]. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/31746/1/Tese%20MIM%20-%20Andr%C3%A9%20Martins.pdf>.
12. Sociedade Brasileira de Cardiologia. VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Rev Bras de Cardiol. 2016; 107(3). [Citado em 19 de março de 2019]. Disponível em: http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05_HIPERTENSAO_ARTERIAL.pdf.
13. Dantas TRdS. Grupos de hipertensos como estratégia para estimular a adesão ao tratamento não medicamentoso entre servidores do Tribunal de Contas do Estado da Paraíba [monografia]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina. 2014. [Citado em 19 de março de 2019]. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/172128>.
14. Duarte OdO, Faria WRdC, Pinto FM, Nakaoka VYEdS, Kashiwabara TGB. Tratamento ambulatorial da hipertensão arterial sistêmica - Revisão de literatura. Rev UNINGÁ. 2014 Jan-Mar; 17(2). [Citado em 19 de março de 2019]. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20140129_171620.pdf.
15. Marshall WJ, Bangert SK, Lapsley M. Química Clínica I. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013.
16. Pinho NAd, Oliveira RdCBd, Pierin AMG. Hypertensive patients with and without kidney disease: assessment of risk factors. Rev. Esc de Enf USP. 2015 Dez; 49. [Citado em 04 de abril de 2019]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S008062342015000700101&script=sci_arttext&tlng=en.
17. Mengue SS, Bertoldi AD, Ramos LR, Farias MR, Oliveira MA, Leão Tavares NU, et al. Acesso e uso de medicamentos para hipertensão arterial no Brasil. Rev Saú Públ. 2016; 50(2). [Citado em 04 de abril de 2019]. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rsp/v50s2/pt_0034-8910-rsp-s2-S0151887872016050006154.pdf.
18. Eid LP, Soriano RN, Batalhão ME, Balderrama LP, Carnio EC. Farmacoterapia e análise de mediadores gasosos em pacientes hipertensos. Rev Esc Enf USP. 2015 Fev; 49(1). [Citado em 07 de abril de 2019]. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v49n1/pt_0080-6234-reeusp-49-01-0069.pdf.
19. Firmo JOA, Mambrini JvdM, Peixoto SV, Loyola Filho Ald, Souza Junior PRBd, Andrade FBd, et al. Controle da hipertensão arterial entre adultos mais velhos: ELSI-Brasil. Rev Saú Públ. 2018; 52(2). [Citado em 05 de abril de 2019]. Disponível em: <http://www.rsp.fsp.usp.br/artigo/controle-da-hipertensao-arterial-entre-adultos-mais-velhos-elsi-brasil/>.
20. Galvão RRS, Soares DA. Prevalência da hipertensão arterial e fatores associados em adultos: uma revisão na literatura brasileira. Rev APS. 2016 Jan-Mar; 19(1). [Citado em 28 de março de 2019]. Disponível em: <http://ojs2.ujf.br/emnuvens.com.br/aps/article/view/15427>.
21. Varela ND. Cronoterapia no Tratamento da Hipertensão Arterial [dissertação]. 2016. [Citado em 28 de março de 2019]. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/151539008.pdf>.
22. Lopes QS, Santos RCC. Adesão ao tratamento da hipertensão arterial nas unidades de saúde no município de Lagarto-SE [monografia]. 2018. [Citado em 28 de março de 2019]. Disponível em: <https://ri.ufs.br/handle/riufs/9900>.
23. Pimenta HB, Caldeira AP. Fatores de risco cardiovascular do Escore de Framingham entre hipertensos assistidos por equipes de Saúde da Família. Ciênc & Saú Colet. 2014 Jun; 19(6). [Citado em 30 de março de 2019]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232014000601731.
24. Gewehr DM, Casali Bandeira VA, Gelatti GT, Colet CF, de Oliveira KR. Adesão ao tratamento farmacológico da hipertensão arterial na Atenção Primária à Saúde. Saú Deb. 2018 Jan-Mar; 42(116). [Citado em 06 de abril de 2019]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010311042018000100179&script=sci_abstract&tlng=pt.
25. Vasconcelos TRDS, Silva JMD, Miranda LN. Fatores associados a não adesão ao tratamento de pacientes com hipertensão arterial sistêmica: uma revisão integrativa da literatura. Ciênc Biol e Saú UNIT. 2017 nOV; 4(2). [Citado em 29 de março de 2019]. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/index.php/fitsbiosauade/article/view/4591>.
26. Almeida RBd. Crise hipertensiva em urgência e emergência. [monografia]. 2014. [Citado em 29 de março de 2019]. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/173515>.
27. Bularium: A C Farmacêutica São Paulo: Anthares GEN; 2013

Como citar (Vancouver)

Kubotani KPS, Fernandes DR. Utilização de fármacos vasodilatadores de ação direta e indireta no tratamento de hipertensão arterial: artigo de revisão. Rev Cient Fac Educ e Meio Ambiente [Internet]. 2019;10(1): 148-155. doi: <http://dx.doi.org/10.31072/rcf.v10iedesp.775>