

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**Faculdade de Farmácia**  
**Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia**

**Anti-hipertensivos dispensados em uma Farmácia Distrital de Porto Alegre: Estudo das prescrições e elaboração de um guia sobre os cuidados na administração**

**Aline Klitzke Paliosa**

**Porto Alegre, Novembro de 2011.**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**Faculdade de Farmácia**  
**Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia**

**Anti-hipertensivos dispensados em uma Farmácia Distrital de Porto Alegre: Estudo das prescrições e elaboração de um guia sobre os cuidados na administração**

**Aline Klitzke Paliosa**

Trabalho de Conclusão  
da Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia

**Profª Dra. Mirna Leal**

**Orientadora**

**Farm. Cibele Dresch**

**Co-orientadora**

**Porto Alegre, Novembro de 2011.**

## SUMÁRIO

	Página
RESUMO.....	4
1. INTRODUÇÃO.....	5
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	13
3. METODOLOGIA.....	14
4. RESULTADOS.....	16
5. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO.....	48
6. REFERÊNCIAS.....	54
7. ANEXOS.....	59

## RESUMO

A hipertensão arterial é a mais frequente doença cardiovascular e é problema relevante de saúde pública no Brasil e no mundo. É definida como a pressão sanguínea diastólica permanentemente aumentada acima de 90 mmHg e acompanhada por elevação na pressão sanguínea sistólica (> 140 mmHg), exigindo adaptação do organismo. Se a resposta ao tratamento não farmacológico não for suficiente, este deve ser coadjuvado pela terapia com fármacos anti-hipertensivos. Há muitos exemplos de fármacos utilizados no tratamento da hipertensão arterial que estão presentes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), a qual serve de instrumento básico para elaboração das listas estaduais e municipais. Sendo assim, o presente trabalho teve por objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre os medicamentos anti-hipertensivos presentes na RENAME que são dispensados em uma Farmácia Distrital de Porto Alegre, analisar as prescrições dos medicamentos dispensados em uma Farmácia Distrital de Porto Alegre quanto à prevalência de anti-hipertensivos e elaborar um guia prático sobre os cuidados na administração dos anti-hipertensivos destinado à equipe multiprofissional do Centro de Saúde. A revisão bibliográfica foi realizada utilizando-se bases de dados, livros, entre outras. Foi realizada uma análise das prescrições retidas após as dispensações realizadas em uma Farmácia Distrital de Porto Alegre durante o mês de Agosto de 2011. Foram analisadas 7.346 prescrições, nas quais 45% apresentavam anti-hipertensivos prescritos. Destes, 9% não foram disponibilizados para o paciente, por não pertencerem à lista de medicamentos da Farmácia Distrital ou estarem em desacordo com a Instrução Normativa nº 04/2007 da Secretaria Municipal de Saúde, não estando prescritos corretamente para serem dispensados. Na análise dos anti-hipertensivos prescritos que são disponibilizados pelo SUS, destacaram-se hidroclorotiazida (26%) e captopril (24%), enquanto que a losartana (45%) foi o medicamento não disponibilizado pela Farmácia Distrital mais prescrito pelos médicos. Para o guia prático, que será disponibilizado no Centro de Saúde, procurou-se destacar as interações medicamentosas e as precauções necessárias durante a utilização dos anti-hipertensivos, a fim de auxiliar o paciente no tratamento aumentando a adesão, melhorando os efeitos terapêuticos e a qualidade de vida.

**Palavras-chave:** anti-hipertensivos; prescrição; dispensação; assistência farmacêutica; guia prático.

## 1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a mais frequente doença cardiovascular e é problema relevante de saúde pública no Brasil e no mundo. A HAS é uma condição clínica multifatorial caracterizada pela elevação da pressão arterial sistólica (PAS) ou diastólica (PAD), ou ambas, a níveis que exigem adaptação do organismo, o que pode levar a lesão de órgão alvo. É considerada um fator de risco independente, linear e contínuo para doença cardiovascular (DCV). (Formulário Terapêutico Nacional 2010). Associa-se frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos como coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos e a alterações metabólicas, com conseqüente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais (VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2010).

A hipertensão é definida como a pressão sanguínea diastólica permanentemente aumentada acima de 90 mmHg e acompanhada por elevação na pressão sanguínea sistólica (> 140 mmHg). É resultado do aumento do tônus da musculatura lisa dos vasos periféricos, o que leva ao aumento da resistência arteriolar e redução da capacidade do sistema venoso (HARVEY e CHAMPE, 1998).

A tabela 1 mostra a classificação da pressão arterial de acordo com valores de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) (Formulário Terapêutico Nacional 2010).

**Tabela 1: Classificação da pressão arterial de acordo com valores de pressão arterial sistólica e diastólica.**

Classificação	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Normal	< 120	< 80
Pré-Hipertensão	120-139	80-89
HIPERTENSÃO		
Estágio 1	140-159	90-99
Estágio 2	≥ 160	≥ 100

Fonte: Reproduzido do Formulário Terapêutico Nacional, 2010.

Os fatores de risco para HAS são: idade, gênero, etnia, fatores socioeconômicos, ingestão de sal, obesidade, uso de bebidas alcoólicas e sedentarismo (Formulário Terapêutico Nacional 2010).

A hipertensão eleva o custo médico-social, principalmente pelas suas complicações, como as doenças cerebrovascular, arterial coronariana e vascular de extremidades, além da insuficiência cardíaca e da insuficiência renal crônica. As tendências de risco de morte por doenças cardiovasculares são diferentes nas diversas regiões, com queda no Sudeste e Sul, aumento no Centro-Oeste e Nordeste e estabilidade no Norte (BISSON, 2007).

A HAS tem alta prevalência e baixas taxas de controle, é considerada um dos principais fatores de risco modificáveis. Sua prevalência é alta e aumenta em faixas etárias maiores. Estima-se que 40% dos acidentes vasculares encefálicos e em torno de 25% dos infartos ocorridos em pacientes hipertensos poderiam ser prevenidos com terapia anti-hipertensiva adequada (Ministério da Saúde - Coordenação Nacional de Hipertensão e Diabetes, 2011).

A mortalidade por doença cardiovascular (DCV) aumenta progressivamente com a elevação da pressão arterial (PA) a partir de 115/75 mmHg de forma linear, contínua e independente. Em 2001, cerca de 7,6 milhões de mortes no mundo foram atribuídas à elevação da PA (54% por acidente vascular encefálico - AVE e 47% por doença isquêmica do coração - DIC), sendo a maioria em países de baixo e médio desenvolvimento econômico e mais da metade em indivíduos entre 45 e 69 anos. Em nosso país, as DCV têm sido a principal causa de morte. Em 2007 ocorreram 308.466 óbitos por doenças do aparelho circulatório. Entre 1990 a 2006, observou-se uma tendência lenta e constante de redução das taxas de mortalidade cardiovascular. Entretanto, as DCV são ainda responsáveis por alta frequência de internações, ocasionando custos médicos e socioeconômicos elevados (VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2010).

A hipertensão pode ser classificada de acordo com a etiologia:

- *Primária ou essencial*: ocorre em 90-95% dos casos. Tem maior probabilidade de ocorrer a partir dos 40 anos e não possui causa aparente. Está ligada a fatores de risco como: predisposição genética, obesidade, consumo elevado de álcool, tabagismo, dislipidemia, idade avançada, sedentarismo e outros. Alguns desses fatores são inevitáveis, como a idade avançada e a predisposição genética. Entretanto, outros são passíveis de controlar como a obesidade, dislipidemia, tabagismo, consumo de álcool.

- *Secundária*: ocorre em 5-10% dos casos. A causa pode ser uma patologia renovascular ou feocromocitoma (tumor da glândula adrenal que leva à liberação excessiva de adrenalina), apneia do sono, entre outros (MARQUES e RASCADO, 2009).

Se a resposta ao tratamento não farmacológico (modificação no estilo de vida, redução do peso corporal ao ideal, restrição no consumo de sal na dieta, moderação no consumo de álcool, abstenção do fumo e aumento da atividade física) não for suficiente, este deve ser coadjuvado pela terapia com fármacos anti-hipertensivos (KOROLKOVAS, 2006).

No tratamento medicamentoso o objetivo é reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovasculares do hipertenso (BISSON, 2007).

Várias classes de medicamentos são prescritas no tratamento da hipertensão. Os diuréticos exercem ação anti-hipertensiva através da diminuição da volemia (FUCHS e WANNMACHER, 1990). Os bloqueadores adrenérgicos atuam como antagonistas dos receptores  $\beta$ , responsáveis pelo aumento da frequência e força de contrações cardíacas. Já os bloqueadores de canais de cálcio causam dilatação arterial generalizada, reduzindo, assim, a pressão arterial. Os vasodilatadores diretos relaxam a musculatura lisa vascular, agindo sobre os canais de cálcio dependentes de voltagem na membrana plasmática, os canais do retículo sarcoplasmático e as enzimas que determinam a sensibilidade das proteínas contráteis ao cálcio. Inibidores da ECA afetam os vasos de capacitância e de resistência e reduzem a carga cardíaca, bem como a pressão arterial, atuam preferencialmente sobre os leitos vasculares sensíveis à angiotensina, que incluem o rim, o coração e o cérebro. Enquanto os antagonistas de receptores da angiotensina atuam nos receptores  $AT_1$ , um dos receptores da angiotensina II, um potente vasoconstritor (RANG *et al.*, 2007).

Os diuréticos são a primeira opção. Se apesar de esquema correto e adesão conferida, não forem eficazes, substitui-se por representante de outro grupo, ainda em monoterapia. Na ausência de resposta, associam-se diurético e betabloqueador ou inibidor da Angiotensina, de eficácia comprovada. Associação de três fármacos deve ser tentada em casos refratários, excluídas outras causas de insucesso, como falta de adesão, uso de doses inadequadas, concomitância de outros fatores de aumento de pressão (álcool ou outros fármacos) e ocorrência de hipertensão secundária (FUCHS, 2010).

Segundo MARQUES e RASCADO (2009), os princípios gerais para o tratamento medicamentoso da hipertensão arterial são:

- O medicamento deve ser eficaz por via oral: a via oral é sempre a via de escolha para o tratamento da hipertensão, pois oferece grande comodidade ao paciente;

- Deve ser bem tolerado: o fármaco deve oferecer o mínimo de efeitos indesejados;

- Deve permitir um menor número de tomadas: quanto maior o tempo de meia-vida do fármaco, menor será o número de administrações no dia e maior a possibilidade de adesão ao tratamento;

- Começar com as menores doses preconizadas: a dose do anti-hipertensivo deve ser titulada até o máximo antes de este ser substituído por outro fármaco. Também, deve-se começar com doses menores para evitar uma queda brusca da pressão arterial e o aparecimento de efeitos indesejados que são dose-dependente;

- O paciente deve ser instruído sobre a doença, sobre os efeitos colaterais e interações medicamentosas que podem ocorrer;

- Considerar as condições socioeconômicas: o medicamento deve ser eficaz e de baixo custo (acessível aos menos favorecidos).

Quando o paciente é assintomático o diagnóstico é feito em revisões de rotina. A terapia neste caso é dirigida para a preservação de sequelas da doença, ao invés de aliviar sintomas presentes no paciente. Os efeitos adversos associados à terapia anti-hipertensiva podem influenciar na adesão ao tratamento. Por exemplo, os  $\beta$ -bloqueadores podem diminuir a libido e induzir impotência em homens, particularmente homens de meia-idade e idosos. Esta disfunção sexual fármaco-induzida pode levar o paciente a descontinuar a terapia. A falta de aderência pelo paciente é a causa mais comum de falha na terapia anti-hipertensiva. Assim, é importante enfatizar a aderência através da escolha de fármacos que tanto reduzam os efeitos adversos, quanto minimizem o número de doses diárias necessárias (HARVEY e CHAMPE, 1998).

Há muitos exemplos de fármacos utilizados no tratamento da hipertensão arterial que estão presentes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – Rename. Esta é adotada em nível nacional, e serve de instrumento básico para elaboração das listas estaduais e municipais segundo sua situação epidemiológica,

para a orientação da prescrição médica, para o direcionamento da produção farmacêutica e para o desenvolvimento científico e tecnológico (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME 2010).

As Políticas de Medicamentos e de Assistência Farmacêutica estabelecem a atualização e a implementação da RENAME, como instrumento racionalizador das ações no âmbito da assistência farmacêutica e medida indispensável para o uso racional de medicamentos no contexto do SUS. A seleção de medicamentos da RENAME baseia-se nas prioridades nacionais de saúde, bem como na segurança, na eficácia terapêutica comprovada, na qualidade e na disponibilidade dos produtos (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME 2010).

Cabe lembrar que, de forma coerente com o modelo atualmente proposto de organização do SUS, que preconiza a descentralização e preserva a integralidade das ações, a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), as Relações Estaduais de Medicamentos Essenciais (Resme) e o Formulário Terapêutico Nacional (FTN) devem ser os documentos mestres deste processo. Os medicamentos selecionados devem ser aqueles com eficácia e segurança comprovada, ao melhor custo possível, pois são imprescindíveis para o tratamento das doenças prevalentes na população-alvo, no âmbito municipal, microrregional, estadual ou nacional (MARIN *et al.*, 2003).

A Relação Estadual de Medicamentos Essenciais, consoante com doenças e agravos à saúde relevantes e prevalentes, deve constituir instrumento que facilite o acesso da população a um conjunto de apresentações farmacêuticas necessárias às ações de prevenção, promoção e recuperação da saúde e oriente seleção, prescrição, dispensação e abastecimento de medicamentos, particularmente no âmbito do Sistema Único de Saúde. Condizente com a Política Nacional de Medicamentos, a REME-RS baseou-se na RENAME 2002 (Relação Estadual de Medicamentos Essenciais – REME-RS 2004).

A Relação Estadual de Medicamentos da Atenção Básica, a REMAB/RS, publicada em novembro de 2005, é um sub-produto da REME-RS publicada em outubro de 2004. Assim como a REME-RS, objetiva-se que a REMAB/RS tenha caráter formativo, auxiliando os profissionais da saúde na realização de uso racional de medicamentos (Relação Estadual de Medicamentos de Atenção Básica – REMAB 2005).

Em Porto Alegre, em junho de 2006, foi publicada a Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME). A REMUME proporciona um acréscimo ao número de medicamentos para o tratamento das doenças em todo o sistema de saúde, em especial ao setor público. Para sua elaboração, foram utilizados instrumentos relevantes de avaliação das quase 200 solicitações de mudanças recebidas das mais diversas representações da sociedade Portoalegrense (Relação Municipal de Medicamentos Essenciais – REMUME 2006).

Os fármacos presentes na REMUME e na RENAME apresentam amplas indicações para os distúrbios cardiovasculares. Podem ser prescritos para Insuficiência Cardíaca, como Antiarrítmicos, para uso em Cardiopatia Isquêmica ou para Hipertensão Arterial (Formulário Terapêutico Nacional 2010).

Na tabela 2, estão os fármacos presentes nas diferentes Relações de Medicamentos. Metildopa e Nifedipino (presente apenas na REMUME) são de uso restrito para o tratamento de hipertensão na gravidez.

**Tabela 2: Fármacos presentes nas diferentes Relações de Medicamentos**

	RENAME	REME-RS	REMAB/RS	REMUME
<b>Diuréticos</b>	Espironolactona	Espironolactona	Espironolactona	Hidroclorotiazida
	Hidroclorotiazida	Hidroclorotiazida	Hidroclorotiazida	
<b>Bloqueadores</b>	Atenolol	Metoprolol	Metildopa	Metildopa
<b>Adrenérgicos</b>	Metildopa	Propranolol	Tartarato de Metoprolol	Tartarato de Metoprolol
	Succinato de Metoprolol		Propranolol	Propranolol
	Tartarato de Metoprolol			
	Propranolol			
<b>Bloqueadores de Canais de Cálcio</b>	Anlodipino	Verapamil	Verapamil	Anlodipino
	Verapamil			Nifedipina
<b>Vasodilatadores Diretos</b>	Hidralazina	Hidralazina		
	Nitroprussiato de Sódio	Nitroprussiato de Sódio		
<b>Inibidores ECA</b>	Captopril	Captopril	Captopril	Captopril
	Enalapril			
<b>Antagonista de Receptores de Angiotensina</b>	Losartana Potássica			

Atualmente, nas farmácias distritais do município de Porto Alegre, é possível encontrar mais medicamentos do que os citados na REMUME, visto que esta foi publicada em 2006 e está sendo revista, sendo que novos medicamentos foram acrescentados para auxiliar no tratamento dos pacientes. Assim, em uma Farmácia Distrital de Porto Alegre, podem-se dispensar aos usuários os seguintes anti-hipertensivos:

- *Diuréticos*: Espironolactona e Hidroclorotiazida
- *Bloqueadores Adrenérgicos*: Bloqueadores Beta seletivos (Atenolol, Tartarato de Metoprolol) Bloqueador Beta não-seletivo (Propranolol) e agonista alfa-2 seletivo (Metildopa)
- *Bloqueadores de canais de Cálcio*: Anlodipino e Verapamil
- *Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina*: Captopril e Enalapril.

O Sistema Único de Saúde oferece assistência nos níveis primário, secundário e terciário com a proposição de acesso equitativo a toda população. Se a atenção primária for deficiente, irá sobrecarregar os demais níveis de assistência, criando, dentre outros problemas, um incremento nos custos, principalmente com medicamentos (MARIN *et al.*, 2003).

Cabem ao serviço de Farmácia e aos seus integrantes, de acordo com suas atribuições intrínsecas, a responsabilidade e a iniciativa de suscitar e esclarecer questões relacionadas ao uso de medicamentos, o que permitirá a eficácia das medidas racionalizadas implementadas (MARIN *et al.*, 2003).

Todos os profissionais responsáveis pela prescrição, dispensação e administração de medicamentos são também responsáveis por proporcionar qualidade, ao melhor custo possível, no tocante à assistência prestada, devendo-se orientar pela racionalidade no uso desses produtos e pelos ganhos e benefícios proporcionados devido ao uso criterioso dos fármacos (MARIN *et al.*, 2003).

Em vista da problemática que é a HAS e um importante problema de saúde pública, o número de pessoas que fazem uso de algum tipo de anti-hipertensivo é amplo. Entretanto, o número de trabalhos que evidenciem em números a quantidade destes fármacos prescritos é escasso.

Apesar da melhora da qualidade de vida que os medicamentos anti-hipertensivos podem proporcionar e da prevenção de certos sintomas e complicações futuras que a hipertensão arterial pode causar, deve-se ter

precauções quanto ao momento de uso, como por exemplo, ingestão ou não de alimentos após administração, possíveis interações medicamentosas e observar os possíveis efeitos adversos. Portanto, este trabalho tem por objetivo coletar dados sobre a utilização de anti-hipertensivos, a fim de desenvolver um material informativo que contenha informações para melhor compreensão do paciente hipertenso sobre o seu tratamento. Para tanto foram analisadas as prescrições atendidas em uma Farmácia Distrital quanto à prevalência da dispensação de anti-hipertensivos, analisando os anti-hipertensivos prescritos e verificando o percentual destes que se encontram na REMUME.

## 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos do trabalho foram os seguintes:

2.1. Realizar uma revisão bibliográfica sobre os medicamentos anti-hipertensivos presentes na RENAME que são dispensados no setor público do município de Porto Alegre;

2.2. Analisar as prescrições dos medicamentos dispensados em uma Farmácia Distrital de Porto Alegre quanto à dispensação de anti-hipertensivos;

2.3. Analisar as prescrições dos anti-hipertensivos prescritos e verificar o percentual destes que se encontram disponíveis ao usuário em uma farmácia distrital de Porto Alegre;

2.4. Elaborar um guia prático sobre os cuidados na administração dos anti-hipertensivos e apresentá-lo à equipe multiprofissional deste Centro de Saúde.

### 3. METODOLOGIA

A revisão bibliográfica sobre os medicamentos anti-hipertensivos presentes na RENAME que são dispensados no município de Porto Alegre foi realizada utilizando-se as bases de dados Medline, Lilacs, Pubmed, Bireme, Cochrane, Micromedex e Livros de Farmacologia, Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, World Health Organization Model Formulary, Relações Municipais, Estaduais e Nacionais de Medicamentos Essenciais e para Atenção Básica.

A coleta de dados foi iniciada após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Prefeitura Municipal de Porto Alegre, Processo de Número 001.031182.11.9. Foi realizada uma análise das prescrições retidas após as dispensações realizadas em uma Farmácia Distrital de Porto Alegre durante o mês de agosto de 2011, em um estudo retrospectivo. As prescrições foram originadas em unidades de saúde, hospitais, clínicas especializadas e de unidades pertencentes a outros municípios do Rio Grande do Sul. Todas deveriam ser provenientes do setor público.

As prescrições analisadas foram avaliadas da seguinte maneira e anotadas em uma ficha de coleta de dados (Anexo A):

- Quanto à presença ou não de anti-hipertensivo;
- Ao constar algum anti-hipertensivo disponível para dispensação, foi anotada a posologia do mesmo;
- Ao constar outro anti-hipertensivo que o paciente não encontrou disponível na Farmácia, foi registrado o nome do fármaco;
- Caso o anti-hipertensivo prescrito estivesse na listagem que se encontra à disposição do paciente e não foi dispensado, foi anotado o motivo (por exemplo, dose não disponível, falta do medicamento, prescrição pelo nome comercial).

Os resultados obtidos foram digitados em um banco de dados para o programa Excel com a finalidade de facilitar o manejo e a avaliação desses resultados.

A única informação retirada das prescrições foi em relação aos medicamentos prescritos (nome e posologia). Não foram utilizados dados referentes aos pacientes, aos médicos prescritores e aos profissionais que trabalham no setor. Também não foi divulgado o nome da Farmácia Distrital.

Observação: Embora Metildopa e Nifedipino estejam na REMUME, não foram objetos deste trabalho, pois tem seu uso restrito a gestantes. Portanto, a exclusão destes da pesquisa visa evitar erros na coleta e interpretação dos dados.

## 4. RESULTADOS

### 3.1. Revisão Sobre os Medicamentos Anti-hipertensivos

Cinco classes de anti-hipertensivos são utilizadas no tratamento de primeira linha: diuréticos,  $\beta$ -bloqueadores, inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA), bloqueadores do canal de cálcio e  $\alpha$ -bloqueadores. Todas as cinco classes são efetivas para redução da pressão sanguínea; diuréticos tiazídicos e  $\beta$ -bloqueadores tem demonstrado redução na mortalidade devido a complicações cardiovasculares da hipertensão. Em certas situações, outras classes de fármacos podem ser utilizadas (WHO 2002).

Na tabela 3, estão apresentados os fármacos empregados no manejo da hipertensão (FUCHS, 2010).

**Tabela 3: Classificação de fármacos anti-hipertensivos**

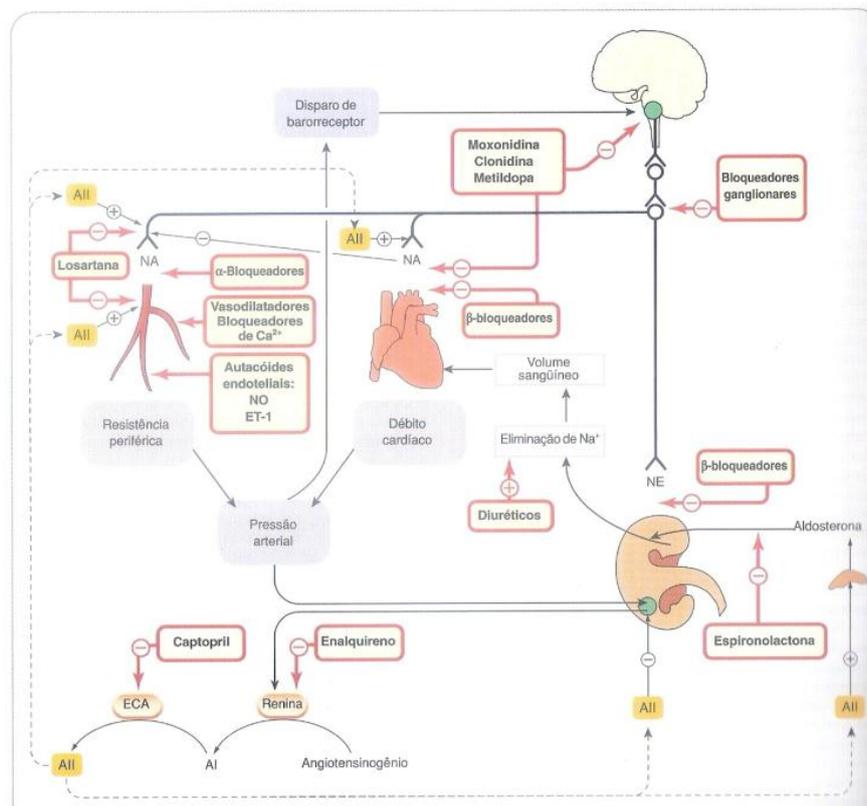
<b>Grupos</b>	<b>Representantes</b>
<b>DIURÉTICOS</b>	
Tiazídicos e congêneres	Hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida
De alça	Furosemida
Poupadores de Potássio	Espironolactona, triantereno, amilorida
<b>ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS</b>	
Bloqueadores beta	
Não seletivos	Propranolol, timolol, nadolol, pindolol
Seletivos	Metoprolol, atenolol
Bloqueador beta e alfa	Labetalol
Bloqueadores alfa	Prazosina, terazolina, doxazosina
Bloqueadores centrais	Metildopa, clonidina
Antiadrenérgicos	Reserpina
<b>BLOQUEADORES DO CANAL DE CÁLCIO</b>	
Diidropiridínicos	Nifedipino, anlodipino, felodipino, isradipino, nicarpidino
Outros	Verapamil, diltiazem
<b>VASODILATADORES DIRETOS</b>	
	Hidralazina, minoxidil, diazóxido, nitroprusseato de sódio, nitroglicerina
<b>ANTAGONISTAS DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA</b>	
Antagonistas da enzima de conversão da angiotensina	Captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, fosinopril, perindipril
Bloqueadores de receptores da angiotensina	Losartana, ibesartana, candesartana, telmisartana, valsartana

Antagonista da renina	Alisquireno
-----------------------	-------------

FONTE: Reproduzida de FUCHS, 2010.

A figura 1 resume os mecanismos fisiológicos que controlam a pressão arterial e mostra os locais em que os anti-hipertensivos atuam. Os principais sistemas incluem a divisão simpática do sistema nervoso, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e autacóides derivados do endotélio tonicamente ativos (NO e provavelmente ET-1). A remodelação das artérias de resistência em resposta à elevação da pressão reduz a proporção entre o diâmetro da luz e a espessura da parede e aumenta a resistência vascular periférica. O papel dos fatores de crescimento celular (inclusive a angiotensina II) e inibidores do crescimento (p. ex., NO) na evolução destas alterações estruturais é de grande interesse para os biólogos vasculares e tem importância potencial para o uso terapêutico de fármacos como os inibidores da ECA (RANG *et al.*, 2007).

A tabela 4 mostra os agentes anti-hipertensivos disponíveis no Brasil com as respectivas posologias (CORREA *et al.*, 2005).



**Figura 1: Diagrama mostrando os principais mecanismos envolvidos na regulação da pressão arterial (linhas pretas) e os locais de ação dos anti-hipertensivos. FONTE: Reproduzida de RANG e colaboradores, 2007.**

**Tabela 4: Agentes anti-hipertensivos com suas posologias disponíveis no Brasil.**

Medicamentos Nome genérico	Posologia (mg)		Tomadas/dia
	Mínima	Máxima	
Diuréticos			
Tiazídicos			
Hidroclorotiazida	12,5	50	1
Clortalidona	12,5	25	1
Indapamida	2,5	5	1
De alça			
Furosemina	20	*	1-2
Bumetamida	0,5	*	1-2
Piretanida	6	12	1
Poupadores de Potássio			
Triantereno	50	150	1
Espironolactona	50	100	1-3
Amilorida	2,5	5	1
Inibidores adrenérgicos			
Ação central			
Alfametildopa	250	1500	2-3
Clonidina	0,1	0,6	2-3
Guanabenzó	4	12	2-3
Moxonidina	0,2	0,4	1
Rilmenidina	1	2	1
Alfa-1 bloqueadores			
Doxazosina	2	4	2-3
Prazosina	1	10	2-3
Terazosin	2	10	2-3
Beta-bloqueadores			
Propranolol	40	240	2-3
Atenolol	25	100	1-2
Metoprolol	50	200	1-2
Nadolol	20	80	1-2
Carvedilol	12,5	100	2
Pindolol	5	20	1-3
Bisoprolol	2,5	10	1-2
Vasodilatadores arteriais diretos			
Hidralazina	50	200	2-3
Minoxidil	2,5	40	2-3
Bloqueadores dos canais de cálcio			
Não-diidropiridinas			
Verapamil retard	120	480	1-2
Diltiazem	120	360	1-2
Diidropiridinas			

Anlodipino	2,5	10	1
Felodipino	5	20	1
Nifedipino retard	20	40	1-2
Isradipino	2,5	10	2
Lacidipino	4	8	1-2
Nisoldipino	10	30	1
Nitrendipino	20	40	2-3
Lercanidipino	10	20	1
Manidipino	10	20	1
Inibidores da enzima conversora de angiotensina			
Captopril	25	150	2-3
Enalapril	5	40	1-2
Ramipril	2,5	10	1-2
Delapril	15	30	1-2
Benazepril	5	20	1-2
Fosinopril	10	20	1-2
Lisinopril	5	20	1-2
Cilazapril	2,5	5	1-2
Perindipril	4	8	1
Trandolapril	2	4	1
Quinapril	10	20	1
Antagonistas da angiotensina II			
Losartan	50	100	1
Valsartan	80	160	1
Irbesartan	150	300	1
Telmisartan	40	80	1
Candesartan	8	16	1

\*Variável de acordo com a indicação clínica

FONTE: Adaptação de CORREA e colaboradores, 2005.

#### 4.1.1 Diuréticos

Diuréticos: medicamentos que aumentam a excreção de sódio e água do corpo, através de uma ação sobre os rins. Seu efeito primário consiste em diminuir a reabsorção de sódio e de cloreto do filtrado, sendo o aumento da perda de água secundário à excreção aumentada de sal. Exemplos: furosemida, espironolactona, hidroclorotiazida (PELLIZZARO E PANCHENIAK, 2003).

Diuréticos exercem ação anti-hipertensiva por meio da excreção urinária de sódio. Alguns autores postulam que também possam ter ação independente do efeito diurético. Entre argumentos lógicos e experimentais que contrariam essa ideia, destaca-se a perda de efeito anti-hipertensivo em pacientes com insuficiência renal avançada, quando cessa a atividade diurética (FUCHS, 2010).

Os diuréticos tiazídicos foram os primeiros anti-hipertensivos disponíveis para uso em larga escala. Lançados em meados dos anos 50 continuam a ser administrados, isolados ou em associação, a milhões de hipertensos em todo o mundo. Foi com esta classe de drogas que se demonstrou redução da morbimortalidade com o tratamento anti-hipertensivo (SANTELLO E MION, 1998).

Tiazídicos não são caros e, quando utilizados em combinação, podem aumentar a efetividade de muitas outras classes de fármacos anti-hipertensivos (WHO 2002).

Estes diuréticos atuam sobre o túbulo distal, sendo menos potentes que os diuréticos de alça (ex.: furosemida), mas são preferidos para tratar hipertensão não complicada. São mais tolerados que os diuréticos de alça e, em ensaios clínicos, demonstram reduzir os riscos de AVC e de infarto do miocárdio associado à hipertensão (RANG *et al.*, 2007).

Os diuréticos tiazídicos tem ação vasodilatadora que ainda não foi completamente entendida e podem causar hiperglicemia. Quando usados no tratamento de hipertensão, a queda inicial da pressão arterial decorre da diminuição do volume sanguíneo causada pela diurese, mas a fase tardia também está relacionada a uma ação sobre o músculo liso vascular (RANG *et al.*, 2007).

Os diuréticos tiazídicos causam perda de potássio, pois causam um aumento indireto nos níveis de aldosterona. Além disso, o aumento da carga de sódio no tubo distal do néfron promove aumento da atividade do mecanismo de troca de sódio-potássio, resultando em perda adicional de potássio (ANTHONY *et al.*, 2002).

Interações medicamentosas com diuréticos tiazídicos são em parte relacionadas aos seus efeitos adversos. Tiazídicos aumentam a concentração de glicose no sangue em jejum e, assim, interferem com medicamentos usados para diabetes tipo II, como diazóxido e sulfoniluréias. A hipocalcemia pode acelerar a toxicidade com fármacos com sensibilidade ao potássio, como glicosídeos digitálicos e corticoesteróides. Como resultado da secreção do fármaco pelo sistema de secreção de ácidos orgânicos, também podem interferir na eliminação de lítio, e reduzir a eficácia de medicamentos utilizados na terapia de gota. Resinas biliares podem ligar-se a esses fármacos e reduzir absorção. Antiinflamatórios não-esteroidais podem interferir com prostaglandinas mediadas por ação de diuréticos tiazídicos (p. ex. vasodilatação) (ANTHONY *et al.*, 2002).

Diuréticos Tiazídicos, como hidroclorotiazida, são particularmente indicados para idosos. Possuem poucos efeitos adversos em doses baixas, mas em altas doses podem causar uma variedade de efeitos metabólicos indesejáveis (principalmente depleção de potássio), reduzir a tolerância à glicose, batimento ectópico ventricular e impotência; devem ser evitados em pacientes com gota. Estes efeitos podem ser reduzidos ao manter a dose mais baixa possível; altas doses não produzem um aumento na redução da pressão sanguínea (WHO, 2002).

Efeitos adversos dos diuréticos tiazídicos: como outros diuréticos, podem causar hipocalemia, hiponatremia, hipocloremia, hipomagnesemia, hipercalcemia, hiperuricemia, intolerância à glicose, desidratação e mudanças no perfil lipídico. Também podem causar reações de fotosensibilidade (ANTHONY *et al*, 2002).

Diuréticos tiazídicos não são uma boa escolha para farmacoterapia de pacientes alérgicos a sulfas, pois apresentam uma estrutura de sulfonamida e uma sensibilidade cruzada pode acelerar uma reação alérgica (ANTHONY *et al.*, 2002).

#### **4.1.1.1 Hidroclorotiazida**

Usos clínicos dos diuréticos tiazídicos:

- Hipertensão;
- Insuficiência Cardíaca leve (diuréticos de alça são geralmente preferidos);
- Edema resistente grave;
- Para prevenir formação recorrente de cálculos na hipercalcinúria idiopática;
- Diabetes insípido nefrogênico (RANG *et al.*, 2007).

Dados sobre a farmacocinética, interações e início da manifestação dos sintomas sobre a hidroclorotiazida, assim como para os demais fármacos, foram retirados da base de dados Micromedex. Para busca de interações medicamentosas, foi utilizado o critério de contra-indicações, gravidade alta e moderada e boa ou excelente documentação. O número encontrado entre os parênteses represente o número de interações presente no Micromedex, porém, apenas as interações dos medicamentos encontrados para comercialização no Brasil são descritas.

**Farmacocinética:**

**Absorção**

- Rapidamente absorvida no trato gastrointestinal.

- Possui uma biodisponibilidade entre 65% e 70%.

### Metabolismo

- Não metabolizada.

### Excreção

- Renal: ao menos 61% inalterada.

### Meia-vida de eliminação

- De 5,6 a 14,8 horas.
- A hidroclorotiazida é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal. É relatada por ter uma biodisponibilidade de cerca de 65% a 70%.
- Parece estar ligada preferencialmente às células vermelhas do sangue. É excretada principalmente inalterada pela urina.

### Interação Medicamento x Medicamento (17)

**Tabela 5: Interações medicamentosas da hidroclorotiazida**

HIDROCLOROTIAZIDA			
Interações Medicamentosas			
Medicamento	Gravidade	Início	Pode resultar em
Antiinflamatórios não-esteroidais	Moderada	Tardio	Diminuição da eficácia anti-hipertensiva e diurética
Carbamazepina	Moderada	Tardio	Hiponatremia
Carbonato de Cálcio	Moderada	Tardio	Síndrome <i>milk-alkali</i> (hipercalcemia, alcalose metabólica, falência renal)
Ciclofosfamida	Moderada	Tardio	Mielossupressão
Colestiramina	Moderada	Rápido	Redução da eficácia de hidroclorotiazida
Ginkgo	Moderada	Tardio	Aumento da pressão sanguínea
Glicosídeos Digitálicos	Alta	Tardio	Toxicidade digitálica (náusea, vômito, arritmias)
Glipizida	Moderada	Tardio	Redução da eficácia de glipizida
Inibidores da ECA	Moderada	Rápido	Hipotensão postural (primeira dose)
Lítio	Alta	Tardio	Aumento das concentrações de lítio e toxicidade ao lítio (fraqueza, tremor, sede excessiva, confusão)
Sotalol	Alta	Não especificado	Aumento do risco de cardiotoxicidade
Topiramato	Moderada	Tardio	Aumento da exposição de topiramato
Interação Medicamento x Alimento: Sem interação			
Interação Medicamento x Etanol: Sem interação			
Interação Medicamento x Tabaco: Sem interação			

### Interação Medicamento x Gestação

- Gestação – hidroclorotiazida: MODERADA.

Estudos em animais mostraram efeito adverso, mas os estudos adequados e bem controlados em gestantes não demonstraram risco para o feto.

### **Interação Medicamento x Lactação**

- Lactação – hidroclorotiazida: MODERADA.

Hidroclorotiazida é compatível com a amamentação.

Hidroclorotiazida: administrar junto com a refeição, pela manhã (FONSECA, 2005).

#### **4.1.1.2 Espironolactona**

A espironolactona tem representado, de certo modo, um ressurgimento no tratamento de hipertensão grave por se perceber que esta costuma estar associada a um excesso de aldosterona circulante relativamente à renina. É preciso monitorar cuidadosamente a concentração plasmática de K<sup>+</sup>, porque a espironolactona inibe a eliminação urinária de K<sup>+</sup>, bem como causa efeitos adversos relacionados aos estrógenos, mas geralmente é bem tolerada em doses baixas (RANG *et al.*, 2007).

Usos clínicos dos diuréticos poupadores de potássio:

- Insuficiência cardíaca, melhora a sobrevida;
- Hiperaldosteronismo primário (síndrome de Conn);
- Hipertensão essencial resistente (especialmente hipertensão com renina baixa);
- Hiperaldosteronismo secundário causado por cirrose hepática complicada por ascite (RANG *et al.*, 2007).

A espironolactona é um antagonista competitivo da aldosterona, atuando na porção final do túbulo contorcido distal e ao nível do túbulo coletor renal. Até então os usos terapêuticos desta droga limitavam-se ao tratamento dos estados edematosos crônicos e o hiperaldosteronismo primário (BERTELLI *et al.*, 2000).

Mecanismo de ação da espironolactona: Se liga ao receptor de aldosterona e impede a indução de canais que trocam sódio por potássio no filtrado urinário. Deste modo, sódio é excretado e potássio é retido. Espironolactona é útil na condição que exija um diurético poupador de potássio na presença de elevados níveis de aldosterona (ANTHONY, 2002).

Este poupador de potássio não é eficiente como um anti-hipertensivo, é principalmente utilizada na terapia de insuficiência cardíaca e ascites, e também para cirrose (ANTHONY, 2002).

Os antagonistas da aldosterona predispõem à hipercalemia, que é potencialmente fatal. É bem comum o desconforto gastrointestinal (RANG *et al.*, 2007).

### Farmacocinética:

#### Absorção

- É bem absorvida pela trato gastrointestinal.
- Possui uma biodisponibilidade de 90%.
- Efeito dos alimentos: a biodisponibilidade aumenta para quase 100%.

#### Metabolismo

- Rapidamente e extensivamente metabolizada.
- Metabólitos: contendo enxofre.

#### Meia-vida de Eliminação

- 1,4 horas

### Interações Medicamento x Medicamento (8)

**Tabela 6: Interações medicamentosas da espironolactona**

ESPIRONOLACTONA			
Interações Medicamentosas			
Medicamento	Gravidade	Início	Pode resultar em
Antiinflamatórios não-esteroidais	Moderada	Tardio	Diminuição da eficácia do diurético, hipercalemia e possível nefrotoxicidade
Digitoxina	Moderada	Tardio	Aumento ou redução da eliminação de digitoxina
Digoxina	Alta	Tardio	Toxicidade à digoxina (náusea, vômito, arritmia cardíaca)
Inibidores ECA	Alta	Tardio	Hipercalemia
Sotalol	Alta	Não especificado	Aumento do risco de cardiotoxicidade
Interação Medicamento x Alimento: Sem interação			
Interação Medicamento x Etanol: Sem interação			
Interação Medicamento x Tabaco: Sem interação			

#### Interação Medicamento x Gestação

- Gravidez – espironolactona: MODERADA.

Estudos em animais mostraram efeitos adversos e não existem estudos adequados e bem controlados em gestantes.

### **Interação Medicamento x Lactação**

- Lactação – espironolactona: BAIXA.

Espironolactona é compatível com a amamentação.

Espironolactona: administrar durante ou logo após a refeição (FONSECA, 2005).

### **4.1.2 Bloqueadores de canais de cálcio**

Atuam bloqueando a entrada de cálcio em resposta à despolarização; dilatam os vasos de resistência de capacitância. Exemplos: nimodipina, verapamil, nifedipina, diltiazem, anlodipina (PELLIZZARO E PANCHENIAK, 2003).

São efetivos anti-hipertensivos, principalmente para hipertensão sistólica isolada, e em idosos quando diuréticos tiazídicos não podem ser utilizados (WHO, 2002).

Os também chamados antagonistas do cálcio causam vasodilatação arterial generalizada. As diidropiridinas (p. ex., nifedipina, anlodipino) atuam, preferencialmente, sobre o músculo liso, enquanto o verapamil atua, também, sobre o coração. Conseqüentemente, as diidropiridinas de ação rápida geralmente produzem taquicardia reflexa em decorrência da redução da pressão arterial, enquanto o verapamil não, porque, embora também reduzam a pressão arterial, tornam mais lento o marca-passo cardíaco por sua ação direta sobre o coração (RANG *et al.*, 2007).

Os antagonistas do cálcio em uso clínico são bem absorvidos do trato gastrointestinal e são administrados por via oral, exceto em algumas indicações especiais, como após hemorragia subaracnóidea, para a qual existem preparações intravenosas. São extensamente metabolizados. As diferenças farmacocinéticas entre diferentes fármacos e diferentes preparações farmacêuticas são clinicamente importantes porque determinam o intervalo posológico e também a intensidade de alguns efeitos indesejáveis, como cefaléia. O anlodipino tem meia-vida de eliminação longa e é dada uma vez ao dia, enquanto o verapamil tem meia-vida de eliminação mais curta e é administrado mais frequentemente ou formulado em preparações de liberação lenta para permitir uma dose ao dia (RANG *et al.*, 2007).

Usos clínicos dos antagonistas de cálcio:

- Arritmias;
- Diminuir frequência cardíaca na fibrilação atrial rápida;
- Impedir a recorrência de taquicardia supraventricular;
- Hipertensão;
- Prevenir angina (RANG *et al.*, 2007).

Antagonistas do cálcio diferem entre si com respeito a algumas propriedades farmacológicas. Verapamil e diltiazem tem atividade antiarrítmica, maior potencial depressor da contratilidade miocárdica e não aumentam a frequência cardíaca, podendo diminuí-la. Os agentes diidropiridínicos são vasodilatadores mais potentes, provocando aumento reflexo da frequência cardíaca, especialmente os de meia-vida mais curta (FUCHS, 2010).

O anlodipino, um antagonista dos canais de cálcio, derivado diidropiridínico, é um importante hipotensor graças à sua potente ação vasodilatadora arterial; tem efeitos natriurético, antiproliferativos e antiateroscleróticos. Essa classe de anti-hipertensivos, entretanto, não promove vasodilatação venosa, equiparável ao efeito arterial, gera um desequilíbrio de forças hidrostáticas no capilar periférico, facilita o extravasamento de líquidos para o espaço intersticial, o que possibilita, em razão da força gravitacional, a formação de edema de membros inferiores (KOHLMANN *et al.*, 2006).

Uma alternativa para reduzir ou mesmo prevenir o edema de membros inferiores induzido pelo antagonista dos canais de cálcio é a utilização associada de um medicamento que também promova venodilatação. À semelhança dos inibidores da ECA, os bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II como a losartana promovem vasodilatação tanto arterial quanto venosa, equilibrando a pressão hidrostática no capilar periférico e, desse modo, diminuindo o extravasamento de líquidos para o interstício (KOHLMANN *et al.*, 2006).

Desse modo, o emprego associado desses dois anti-hipertensivos pode, além de potencializar a redução da pressão arterial, proporcionar menor incidência de edema de membros inferiores decorrente da menor dose de anlodipino empregada e do efeito venodilatador da losartana (KOHLMANN *et al.*, 2006).

Os antagonistas dos canais de cálcio (ACa++) e os inibidores da enzima conversora de angiotensina I (IECA) estão dentre os anti-hipertensivos preferenciais

para o tratamento da hipertensão arterial em portadores de doença coronariana (DAC) porque protegem os órgãos-alvo com baixa incidência de reações adversas. Têm discreta influência no perfil metabólico e previnem fenômenos tróficos, como a hipertrofia muscular do ventrículo esquerdo e vascular. Por outro lado, os  $ACa^{++}$  diidropiridínicos promovem importante vasodilatação arterial e também são amplamente utilizados como antianginosos. Quando se trata de pacientes hipertensos com DAC, os derivados diidropiridínicos são uma opção importante (RIENZO *et al.*, 2009).

Efeitos adversos dos antagonistas dos canais de cálcio: edema de tornozelo. Sobre os receptores de progesterona e andrógenos em tecido que não o rim, podem resultar em ginecomastia, distúrbios menstruais e atrofia testicular (RANG *et al.*, 2007).

A maioria dos efeitos indesejáveis dos antagonistas de cálcio é uma extensão das suas ações farmacológicas principais. As diidropiridinas (anlodipino) causam edema no tornozelo relacionado com a dilatação arteriolar e com o aumento da permeabilidade das vênulas pós-capilares. O verapamil pode causar constipação, provavelmente em razão dos efeitos sobre os canais de cálcio nos nervos gastrointestinais ou no músculo liso (RANG *et al.*, 2007).

Edema de membros inferiores tem sido descrito como um efeito adverso freqüente dessa classe de anti-hipertensivos e que por muitas vezes é tido como causa de abandono de tratamento (KOHLMANN *et al.*, 2006).

Uma maneira de se minimizar esse efeito é o emprego de doses menores desse antagonista de cálcio, uma vez que existe relação entre a dose empregada e a freqüência e intensidade dos eventos adversos. Entretanto, a experiência clínica demonstra que redução da dose desse hipotensor para metade acarreta perda de pelos menos 20% do efeito hipotensor proporcionado pela dose plena, dificultando assim a obtenção da meta de controle da pressão arterial (KOHLMANN *et al.*, 2006).

#### **4.1.2.1 Anlodipino**

##### **Farmacocinética:**

##### **Absorção**

- Pico de concentração de doses orais: 6 a 12 horas.
- Biodisponibilidade: varia, mas geralmente é de 60% a 65%.

- Alimento: não afeta na absorção.

### Metabolismo

- Fígado: 90% convertido em metabólitos inativos.

### Meia-vida de eliminação

- Aproximadamente 30 a 60 horas.
- Função renal comprometida: 56 horas.

## Interação Medicamento x Medicamento (16)

**Tabela 7: Interações medicamentosas do anlodipino**

ANLODIPINO			
Interações Medicamentosas			
Medicamento	Gravidade	Início	Pode resultar em
Amiodarona	Alta	Rápido	Bradycardia, bloqueio atrioventricular
Cetoconazol	Moderada	Tardio	Aumento da concentração sérica de anlodipino e toxicidade (hipotensão, dor de cabeça, edema periférico)
Clopidogrel	Moderada	Não especificado	Diminuição da resposta ao clopidogrel
Diltiazem	Moderada	Tardio	Aumento de concentração de anlodipino
Fluconazol	Moderada	Tardio	Aumento da concentração sérica de anlodipino e toxicidade
Imatinibe	Moderada	Tardio	Aumento do risco de toxicidade do imatinibe
Indinavir	Moderada	Não especificado	diminuição da concentração plasmática do bloqueador de canal de cálcio
Itraconazol	Moderada	Tardio	Aumento da concentração sérica de anlodipino e toxicidade
Ritonavir	Moderada	Tardio	Diminuição da concentração sérica de anlodipino e potencial de toxicidade
Sinvastatina	Alta	Rápido	Exposição à sinvastatina e aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise
Interação Medicamento x Alimento: Sem interação			
Interação Medicamento x Etanol: Sem interação			
Interação Medicamento x Tabaco: Sem interação			

### Interação Medicamento x Gestação

- Gravidez – anlodipino: MODERADA.

Estudos em animais mostram efeitos adversos e não existem estudos adequados e bem controlados em gestantes.

### Interação Medicamento x Lactação

- Lactação – anlodipino: ALTA.

Risco infantil não pode ser descartado. Consenso entre especialistas é inconclusivo ou insuficiente para determinar o risco do bebê quando anlodipino é

administrado durante a amamentação. Pesar os benefícios potenciais do tratamento contra os riscos potenciais antes de prescrever anlodipina durante amamentação.

Anlodipino: ingerir com ou sem alimento (FONSECA, 2005).

#### 4.1.2.2. Verapamil

##### Farmacocinética:

##### Absorção

- É 90% absorvido pelo trato gastrointestinal, mas está sujeito a metabolismo de primeira passagem considerável no fígado, e a biodisponibilidade é de apenas cerca de 20%.

##### Metabolismo

- Hepático.
- Norverapamil: ativo.

##### Meia-vida de Eliminação

- Norverapamil: 6 a 10 horas.
- Doença hepática: 14 a 16 horas.

#### Interação Medicamento x Medicamento (44)

**Tabela 8: Interações medicamentosas do verapamil**

VERAPAMIL			
Interações Medicamentosas			
Medicamento	Gravidade	Início	Pode resultar em
Amiodarona	Alta	Rápido	Bradicardia, bloqueio atrioventricular
Aspirina	Moderada	Tardio	Aumento do risco de sangramento
Bloqueador $\beta$ adrenérgico	Alta	Rápido	Hipotensão, bradicardia
Bupivacaína	Alta	Rápido	Aumento do risco de bloqueio cardíaco
Buspirona	Moderada	Rápido	Aumento do risco de efeitos da buspirona
Carbamazepina	Moderada	Tardio	Aumento das concentrações plasmáticas da carbamazepina e aumento de risco de toxicidade à carbamazepina
Claritromicina	Moderada	Tardio	Aumento dos níveis plasmáticos de verapamil e aumento do risco de hipotensão e bradicardia.
Clonidina	Alta	Não especificado	Aumento da incidência de bradicardia sinusal
Colchicina	Alta	Não especificado	Aumento da concentração plasmática de colchicina e aumento do risco de toxicidade
Digitoxina	Moderada	Tardio	Aumento da concentração sérica de digitoxina e risco de toxicidade digitálica
Digoxina	Alta	Tardio	Aumento da concentração sérica de digoxina e risco de toxicidade a digitálicos

Eritromicina	Alta	Não especificado	Aumento do risco de cardiotoxicidade (bradicardia, hipotensão, parada cardíaca)
Fenitoína	Moderada	Tardio	Redução da eficácia do verapamil
Fenobarbital	Moderada	Tardio	Diminuição da eficácia do verapamil
Indinavir	Moderada	Não especificado	Aumento da concentração plasmática de bloqueador de canal de cálcio
Itraconazol	Moderada	Tardio	Aumento da concentração sérica de verapamil e toxicidade (tontura, dor de cabeça, rubor, edema periférico, arritmias cardíacas)
Lítio	Moderada	Tardio	Perda de controle da mania, neurotoxicidade, bradicardia
Lovastatina	Alta	Tardio	Aumento da concentração plasmática de lovastatina e aumento da concentração plasmática de verapamil
Midazolam	Moderada	Rápido	Aumento/prolongamento da sedação
Oxcarbazepina	Moderada	Tardio	Potencial perda de eficácia da oxcarbazepina
Quinidina	Moderada	Rápido	Hipotensão e possível toxicidade à quinidina
Ritonavir	Moderada	Tardio	Aumento da concentração sérica de verapamil e toxicidade
Sinvastatina	Alta	Rápido	aumento da exposição à sinvastatina e risco aumentado de miopatia e rabdomiólise
Interação Medicamento x Alimento: Suco de pomelo e cafeína			
Interação Medicamento x Etanol: Sim			
Interação Medicamento x Tabaco: Sem interação			

### **Interação Medicamento x Alimento**

- Suco de pomelo – verapamil: MODERADA.

Pode resultar em aumento do risco de efeitos adversos do verapamil (rubor, edema, hipotensão, isquemia miocárdica).

- Cafeína – verapamil: MODERADA.

Pode resultar na diminuição da concentração sérica de cafeína e aprimora a estimulação do Sistema Nervoso Central.

### **Interação Medicamento x Etanol**

- Etanol – verapamil: MODERADA, excelente documentação.

Pode resultar em intoxicação por etanol (funcionamento psicomotor).

### **Interação Medicamento x Gestação**

- Gravidez – verapamil: MODERADA

Estudos em animais mostraram efeitos adversos, mas os estudos adequados e bem controlados em gestantes não demonstraram risco para o feto.

### **Interação Medicamento x Lactação**

- Lactação – verapamil: BAIXA

Verapamil é compatível com a amamentação.

#### 4.1.3 Inibidores da enzima conversora da angiotensina

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) impedem a conversão de angiotensina I em angiotensina II, que é um vasoconstritor potente, atenuando assim seus efeitos. Podem ser usados em qualquer etapa do esquema terapêutico, incluindo a primeira como monoterapia (PELLIZZARO E PANCHENIAK, 2003).

Usos clínicos dos inibidores da enzima conversora da angiotensina:

- Hipertensão;
- Insuficiência cardíaca;
- Após infarto do miocárdio (especialmente quando houver disfunção ventricular);
- Nas pessoas com alto risco de cardiopatia isquêmica;
- Nefropatia diabética;
- Insuficiência renal progressiva (RANG *et al.*, 2007).

Os IECA promovem redução de eventos coronarianos após infarto do miocárdio, na miocardiopatia isquêmica e, *nos últimos anos*, os estudos mostraram redução de eventos cardiovasculares em pacientes com doença coronariana estável, em especial nos diabéticos. A principal reação adversa deste anti-hipertensivo é a tosse (RIENZO *et al.*, 2009).

O captopril foi inicialmente usado em doses que, em retrospectiva, eram excessivas. Nestas doses elevadas, causava rashes, distúrbios da gustação, neutropenia e proteinúria maciça. Outros inibidores da ECA que não possuem um grupo sulfidril não causam esses efeitos (RANG *et al.*, 2007).

O enalapril contém o radical carboxil. Portanto, não apresenta o grupo sulfidril, que é considerado responsável por alguns dos efeitos adversos do captopril (RIBEIRO, 2008).

##### 4.1.3.1 Captopril

O captopril foi introduzido para uso clínico na hipertensão arterial nos anos 80. Com a utilização dos IECA, em estudos experimentais e ensaios clínicos, foi

demonstrada a redução da hipertrofia vascular e miocárdica, e a baixa incidência de efeitos colaterais. Assim, foi comprovado que o bloqueio da conversão da angiotensina I para II está associado à regressão da lesão dos órgãos-alvo da hipertensão arterial (SANTELLO E MION, 1998).

A associação de captopril, o mais conhecido IECA, à hidroclorotiazida, em dose baixa, o mais prescrito diurético tiazídico, oferece vantagens características do anti-hipertensivo ideal, como, controle da pressão arterial (PA), redução da mortalidade cardiovascular, proteção cardíaca e renal, custo acessível e baixa incidência de efeitos colaterais (SANTELLO E MION, 1998).

### Farmacocinética:

#### Absorção

- Cerca de 60 a 75% da dose de captopril é absorvida pelo trato gastrointestinal.
- Oral: tempo para o pico de concentração cerca de 1 hora.
- Efeito dos alimentos: reduz a absorção em cerca de 30 a 40%.

#### Meia-vida de Eliminação

- Menos de 3 horas.

### Interação Medicamento x Medicamento (16)

**Tabela 9: Interações medicamentosas do captopril**

CAPTOPRIL			
Interações Medicamentosas			
Medicamento	Gravidade	Início	Pode resultar em
Alisquireno	Moderada	Não especificado	Hipercalcemia
Alopurinol	Alta	Tardio	Reações de hipersensibilidade (erupções cutâneas)
Antiinflamatórios não-esteroidais	Moderada	Não especificado	Diminuição da eficácia anti-hipertensiva
Aspirina	Moderada	Rápido	Diminuição da eficácia de captopril
Azatioprina	Alta	Tardio	Mielossupressão
Bupivacaína	Moderada	Tardio	Bradycardia e hipotensão com perda de consciência
Capsaicina	Moderada	Rápido	Aumento do risco de tosse
Clorpromazina	Moderada	Rápido	Hipotensão
Diuréticos de Alça	Moderada	Rápido	Hipotensão postural (primeira dose)
Diuréticos Poupadores de Potássio	Alta	Tardio	Hipercalcemia
Diuréticos Tiazídicos	Moderada	Rápido	Hipotensão postural (primeira dose)

Interferon ALFA A2	Alta	Tardio	Anormalidades hematológicas (trombocitopenia, granulocitopenia)
Interação Medicamento x Alimento: Sim			
Interação Medicamento x Etanol: Sem interação			
Interação Medicamento x Tabaco: Sem interação			

### **Interação Medicamento x Alimento**

- Alimento – captopril: BAIXA.  
Pode resultar em diminuição da concentração de captopril.

### **Interação Medicamento x Gestaçã**

- Gravidez – captopril: ALTA.  
Estudos em gestantes demonstraram risco para o feto. No entanto, os benefícios da terapia podem superar o risco potencial.

### **Interação Medicamento x Lactaçã**

- Lactaçã – captopril: BAIXA.  
Captopril é compatível com a amamentaçã.  
Captopril: ingerir longe das refeições – uma hora antes ou duas horas após (FONSECA, 2005).

#### **4.1.3.2 Enalapril**

##### **Farmacocinética:**

##### **Absorçã**

- Enalapril é um pró-fármaco deficientemente absorvido oralmente. Cerca de 60% da dose oral de enalapril é absorvida pelo trato gastrointestinal e o pico de concentraçã plasmática ocorre dentro de 1 hora.
- Enalapril (pró-fármaco), Efeito do alimento: não influenciado pelo alimento.

##### **Metabolismo**

- Enalapril (pró-fármaco); hidrólise.
- Metabólito ativo: enalaprilato (fármaco ativo).

##### **Meia-Vida de Eliminaçã**

- Enalaprilato (fármaco ativo): 11 h.

### **Interação Medicamento x Medicamento (18)**

**Tabela 10: Interações medicamentosas do enalapril**

ENALAPRIL			
Interações Medicamentosas			
Medicamento	Gravidade	Início	Pode resultar em
Alisquireno	Moderada	Não especificado	Hipercalemia
Antiinflamatórios não-esteroidais	Moderada	Não especificado	Diminuição da eficácia anti-hipertensiva
Aspirina	Moderada	Rápido	Diminuição da eficácia de enalapril
Azatioprina	Alta	Tardio	Mielossupressão
Bupivacaína	Moderada	Tardio	Bradycardia e hipotensão com perda de consciência
Capsaicina	Moderada	Rápido	Aumento do risco de tosse
Clomipramina	Moderada	Tardio	Toxicidade da clomipramina (confusão, insônia e irritabilidade)
Diuréticos de Alça	Moderada	Rápido	Hipotensão postural (primeira dose)
Diuréticos Poupadores de Potássio	Alta	Tardio	Hipercalemia
Diuréticos Tiazídicos	Moderada	Rápido	Hipotensão postural (primeira dose)
Interferon ALFA A2	Alta	Tardio	Anormalidades hematológicas (trombocitopenia, granulocitopenia).
Metformina	Moderada	Tardio	Acidose láctica hipercalêmica
Potássio	Alta	Tardio	Hipercalemia
Trimetropima	Moderada	Tardio	Hipercalemia
Interação Medicamento x Alimento: Sem interação			
Interação Medicamento x Etanol: Sem interação			
Interação Medicamento x Cigarro: Sem interação			

**Interação Medicamento x Gestação**

- Gravidez – enalapril: ALTA.

Estudos em gestantes demonstraram risco para o feto. No entanto, os benefícios da terapia podem superar o risco potencial.

**Interação Medicamento x Lactação**

- Lactação – enalapril: BAIXA.

Enalapril é compatível com a amamentação.

Enalapril: Diferentemente do captopril, a presença de alimentos não altera significativamente a biodisponibilidade do enalapril (RIBEIRO E MUSCARÁ, 2001).

#### 4.1.4 Bloqueadores adrenérgicos

Bloqueadores adrenérgicos: são drogas que bloqueiam a transmissão simpática, diminuindo a sua atividade pressora. Exemplos: atenolol, metoprolol, propranolol (FUCHS, 2010; PELLIZZARO, 2003).

Os antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos são menos tolerados que os inibidores da ECA ou antagonistas de AT1, e as evidências que sustentam seu uso de rotina são menos fortes do que para outras classes de anti-hipertensivos. São úteis para hipertensos com alguma indicação adicional para um bloqueio beta, como angina ou insuficiência cardíaca (RANG *et al.*, 2007).

Usos clínicos dos antagonistas de receptores beta-adrenérgicos:

- Angina de peito;
- Infarto do miocárdio;
- Arritmias;
- Insuficiência cardíaca;
- Hipertensão (RANG *et al.*, 2007).

Os pacientes com hipertensão mostram uma queda gradual da pressão arterial, que leva alguns dias para se desenvolver plenamente. O mecanismo é complexo e consiste em:

- Redução do débito cardíaco;
- Redução da liberação de renina pelas células justaglomerulares do rim;
- Ação central, reduzindo a atividade simpática (RANG *et al.*, 2007).

Antagonistas de receptores beta-adrenérgicos:

- Não-seletivos entre receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$ -adrenérgicos: propranolol;
- Seletivos para receptores  $\beta_1$ : atenolol. (RANG *et al.*, 2007).

Os principais efeitos adversos dos antagonistas de receptores  $\beta$ -adrenérgicos resultam de sua capacidade de bloquear esses receptores:

Broncoconstrição: Pode ocorrer com o uso de antagonistas Beta não seletivos. É pouco importante quanto há ausência de doença nas vias aéreas, mas em pacientes asmáticos o efeito pode ser dramático e ameaçar a vida. É também clinicamente importante em pacientes com outras formas de doença pulmonar obstrutiva (p. ex., bronquite crônica, enfisema).

Depressão cardíaca: Pode ocorrer depressão cardíaca, levando a sinais de insuficiência cardíaca, particularmente em idosos. Pacientes insuficientes tratados com antagonistas de receptores  $\beta$  frequentemente pioram nas primeiras semanas antes que o efeito benéfico se manifeste.

Bradycardia: Este efeito colateral pode levar a bloqueio cardíaco potencialmente fatal e pode ocorrer em pacientes com doença coronariana, particularmente se estiverem sendo tratados com fármacos antiarrítmicos que comprometem a condução cardíaca.

Hipoglicemia: A liberação de glicose em resposta à adrenalina é um recurso de segurança que pode ser importante em pacientes diabéticos e em outros indivíduos propensos a crises hipoglicêmicas. A resposta simpática à hipoglicemia produz sintomas (especialmente taquicardia) que alertam os pacientes da necessidade urgente de carboidratos. Os antagonistas de receptores  $\beta$ -adrenérgicos reduzem esses sintomas, de modo que a hipoglicemia incipiente tem mais probabilidade de não ser percebida pelo paciente. O uso de antagonistas de receptores  $\beta$  geralmente deve ser evitado em pacientes com diabetes mal controlado. Há uma vantagem teórica de usar agentes  $\beta_1$ -seletivos, porque a liberação de glicose pelo fígado é controlada pelos receptores  $\beta_2$ .

Fadiga: Provavelmente é devida à redução do débito cardíaco e da perfusão muscular durante o exercício. Trata-se de uma queixa frequente dos pacientes que usam fármacos bloqueadores de receptores  $\beta$ -adrenérgicos.

Extremidades frias: Resultam provavelmente de uma perda da vasodilatação mediada pelos receptores  $\beta$  nos vasos cutâneos, constituindo um efeito secundário comum. Teoricamente, é menos provável que os fármacos  $\beta_1$ -seletivos produzam esse efeito, mas ainda não está claro como isto ocorre na prática (RANG *et al.*, 2007).

#### **4.1.4.1 Bloqueadores beta seletivos**

##### **4.1.4.1.1 Atenolol**

Atenolol é empregado como fármaco de primeira escolha no tratamento de doenças cardiovasculares, por ser um fármaco cardiosseletivo e de longa duração de ação. Administrado oralmente, o atenolol mostra-se efetivo no tratamento de angina *pectoris* e outras doenças coronarianas isquêmicas, reduzindo a gravidade e a frequência de ataques isquêmicos, o consumo de nitroglicerina e melhorando a

função cardiovascular durante o exercício. Além disso, este agente beta-bloqueador pode ser administrado com segurança, devido ao alto índice terapêutico (LEITE *et al.*, 2006).

### Farmacocinética:

#### Absorção

- Cerca de 50% da dose oral é absorvida.
- Oral: pico de concentração de 2 a 4 horas.

#### Metabolismo

- Hepático; pouco ou não metabolizado.

#### Meia-vida de Eliminação

- Aproximadamente de 6 a 7 horas.

### Interação Medicamento x Medicamento (14)

**Tabela 11: Interações medicamentosas do atenolol**

ATENOLOL			
Interações Medicamentosas			
Medicamento	Gravidade	Início	Pode resultar em
Amiodarona	Alta	Rápido	Bradicardia, hipotensão ou parada cardíaca
Antidiabéticos	Moderada	Tardio	Hipoglicemia, hiperglicemia ou hipertensão
Antiinflamatórios não-esteroidais	Moderada	Tardio	Diminuição do efeito anti-hipertensivo
Bloqueador adrenérgico $\alpha$ -1	Moderada	Rápido	Resposta hipotensora exagerada à primeira dose do bloqueador alfa
Bloqueador de cálcio diidropiridínico	Moderada	Rápido	Hipotensão e/ou bradicardia
Digoxina	Moderada	Tardio	Bloqueio atrioventricular e possível toxicidade à digoxina
Diltiazem	Alta	Rápido	Aumento do risco de hipotensão, bradicardia, distúrbios da condução atrioventricular
Quinidina	Moderada	Rápido	Bradicardia e hipotensão
Verapamil	Alta	Rápido	Hipotensão, bradicardia
Interação Medicamento x Alimento: Sem interação			
Interação Medicamento x Etanol: Sem interação			
Interação Medicamento x Tabaco: Sem interação			

### Interação Medicamento x Gestação

- Gestação – atenolol: ALTA.

Pode representar um risco para o feto. Porém, os benefícios da terapia podem superar o risco potencial.

### Interação Medicamento x Lactação

- Lactação – atenolol: ALTA.

Deve ser administrado com precaução no período de amamentação.

Atenolol: administrar sempre no mesmo horário (FONSECA, 2005).

#### 4.1.4.1.2 Tartarato de metoprolol

- Ação principal: antagonista  $\beta_1$ ;
- Usos/função: angina, hipertensão, arritmias;

Nota: Atenolol é similar, com tempo de meia-vida mais longa (RANG *et al.*, 2007).

#### Farmacocinética:

##### Absorção

- Rapidamente e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal, mas está sujeito a metabolismo de primeira passagem considerável, com uma biodisponibilidade de cerca de 50%.

- As concentrações plasmáticas variam muito e ocorrem cerca de 1,5 a 2 horas após uma única dose oral.

##### Metabolismo

- Hepático: 50% sofre metabolismo de primeira passagem.

##### Meia-Vida de Eliminação

- Aproximadamente de 3 a 7 horas.

#### Interação Medicamento x Medicamento (34)

**Tabela 12: Interações medicamentosas do tartarato de metoprolol**

TARTARATO DE METOPROLOL			
Interações Medicamentosas			
Medicamento	Gravidade	Início	Pode resultar em
Amiodarona	Alta	Rápido	Bradicardia, hipotensão ou parada cardíaca
Antidiabéticos	Moderada	Tardio	Hipoglicemia, hiperglicemia ou hipertensão
Antiinflamatórios não-esteroidais	Moderada	Tardio	Aumento do efeito anti-hipertensivo
Bupropiona	Moderada	Tardio	Aumento da concentração plasmática de metoprolol
Bloqueador de cálcio diidropiridínico	Moderada	Rápido	Hipotensão e/ou bradicardia
Citalopram	Moderada	Tardio	Aumento das concentrações plasmáticas de metoprolol e possível perda da cardiosseletividade do metoprolol
Difenidramina	Moderada	Tardio	Aumento da concentração plasmática de metoprolol

Digoxina	Moderada	Tardio	Aumento do risco de reações adversas ao metoprolol (falta de ar, bradicardia, hipotensão, insuficiência cardíaca aguda)
Diltiazem	Alta	Rápido	Aumento do risco de hipotensão, bradicardia, distúrbios da condução atrioventricular
Fenobarbital	Moderada	Tardio	Diminuição da eficácia do metoprolol
Fluoxetina	Moderada	Tardio	Aumento do risco de reações adversas ao metoprolol
Hidralazina	Moderada	Tardio	Toxicidade ao metoprolol (bradicardia, fadiga, falta de ar)
Hidroxicloroquina	Moderada	Tardio	Aumento da concentração plasmática de metoprolol
Lidocaína	Alta	Tardio	Toxicidade à lidocaína (ansiedade, depressão do miocárdio, parada cardíaca)
Paroxetina	Moderada	Tardio	Aumento do risco de reações adversas ao metoprolol
Quinidina	Moderada	Tardio	Bradicardia, fadiga, falta de ar
Ritonavir	Moderada	Tardio	Aumento da concentração sérica de metoprolol e toxicidade
Venlafaxina	Alta	Não especificado	Redução da concentração plasmática de metoprolol, mas diminui a eficácia do metoprolol em reduzir a pressão arterial
Verapamil	Alta	Rápido	Hipotensão, bradicardia
Interação Medicamento x Alimento: Sim			
Interação Medicamento x Etanol: Sem interação			
Interação Medicamento x Tabaco: Sem interação			

### Interação Medicamento x Alimento

- Alimento – metoprolol: MODERADA.

Pode resultar em aumento das concentrações de metoprolol.

### Interação Medicamento x Gestaçã

- Gestaçã – metoprolol: MODERADA.

Estudos em animais demonstraram efeitos adversos. Não existem estudos adequados e bem controlados em gestantes.

### Interação Medicamento x Lactaçã

- Lactaçã – metoprolol: BAIXA.

Metoprolol uso é compatível com a amamentaçã.

Metoprolol: administrar sempre na mesma hora do dia (FONSECA, 2005).

Ingerir durante ou logo após as refeições (Drugdex – Micromedex Healthcare Series. V.2.0).

#### 4.1.4.2 Bloqueadores beta não seletivos

##### 4.1.4.2.1 Propranolol

- Açã principal: Antagonista  $\beta$  (não-seletivo);

- Usos/função: angina, hipertensão, arritmias cardíacas, tremor de ansiedade, glaucoma (RANG *et al.*, 2007).

### Farmacocinética:

#### Absorção

- É quase completamente absorvido pelo trato gastrointestinal.
- O pico de concentração plasmático ocorre cerca de 1 a 2 horas após a dose oral.

#### Metabolismo

- Hepático.

#### Meia-Vida de Eliminação

- Oral e IV: aproximadamente 4 horas.

### Interação Medicamento x Medicamento (36)

**Tabela 13: Interações medicamentosas do propranolol**

PROPRANOLOL			
Interações Medicamentosas			
Medicamento	Gravidade	Início	Pode resultar em
Amiodarona	Alta	Rápido	Bradicardia, hipotensão ou parada cardíaca
Antiácidos	Moderada	Rápido	Diminuição da biodisponibilidade do propranolol
Antidiabéticos	Moderada	Tardio	Hipoglicemia, hiperglicemia ou hipertensão
Antiinflamatórios não-esteroidais	Moderada	Tardio	Aumento do efeito anti-hipertensivo
Bloqueador adrenérgico $\alpha$ -1	Moderada	Rápido	Resposta hipotensora exagerada à primeira dose do bloqueador alfa.
Bloqueador de cálcio diidropiridínico	Moderada	Rápido	Hipotensão e/ou bradicardia
Bupivacaína	Alta	Não especificado	Aumento da toxicidade à bupivacaína
Cimetidina	Moderada	Rápido	Bradicardia, hipotensão
Clorpromazina	Moderada	Tardio	Toxicidade à clorpromazina (sedação, efeitos extrapiramidais, delírio, convulsões)
Digoxina	Moderada	Tardio	Bloqueio atrioventricular e possível toxicidade à digoxina
Diltiazem	Alta	Rápido	Aumento do risco de hipotensão, bradicardia, distúrbios da condução atrioventricular.
Ergotamina	Moderada	Tardio	Isquemia periférica
Fenilefrina	Moderada	Rápido	Aumento da pressão sanguínea
Haloperidol	Alta	Rápido	Aumento do risco de hipotensão e parada cardíaca
Lidocaína	Alta	Rápido	Aumento da toxicidade à lidocaína
Quinidina	Moderada	Rápido	Hipotensão, bradicardia, arritmia e falência cardíaca

Sertralina	Moderada	Tardio	Aumento do risco de dor no peito
Tioridazina	Contra-indicado	Tardio	aumento do risco de toxicidade a tioridazina, cardiotoxicidade
Verapamil	Alta	Rápido	Hipotensão, bradicardia
Interação Medicamento x Alimento: Sim			
Interação Medicamento x Etanol: Sim			
Interação Medicamento x Tabaco: Sem interação			

### **Interação Medicamento x Alimento**

- Alimento – propranolol: MODERADA.

Pode resultar em aumento da concentração de propranolol.

### **Interação Medicamento x Etanol**

- Etanol – propranolol: BAIXA.

Pode resultar em aumento ou diminuição dos níveis plasmáticos de propranolol.

### **Interação Medicamento x Gestação**

- Gravidez – propranolol: MODERADA.

Estudos em animais demonstraram efeitos adversos. Não existem estudos adequados e bem controlados em gestantes.

### **Interação Medicamento x Lactação**

- Lactação – propranolol: BAIXA.

Propranolol é compatível com a amamentação.

Propranolol: biodisponibilidade aumentada quando ingerida com alimentos (FONSECA, 2005).

## **4.1.4.3 Agonista alfa-2 seletivo**

### **4.1.4.3.1 Metildopa**

- Ação principal: precursor de falso transmissor (metilnoradrenalina), que é um agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico potente, assim causando uma forte retroalimentação inibitória pré-sináptica (bem como ações centrais) (RANG *et al.*, 2007).

- Usos: hipertensão durante e gravidez, em razão da falta de efeitos adversos documentados sobre o bebê (contrariamente aos inibidores da ECA, losartanas e antagonistas dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos de escolha, que são contra-indicados durante a gravidez) (WHO, 2002; RANG *et al.*, 2007; ROSA *et al.*, 2004).

- Efeitos adversos: hipotensão, sonolência, diarreia, impotência, reações de hipersensibilidade;

- Aspectos farmacológicos: Absorvida lentamente por via oral. Eliminada inalterada ou como conjugado.  $t_{1/2}$  plasmático aproximadamente 6 horas (RANG *et al.*, 2007).

Hipertensão na gravidez é definida como uma pressão sanguínea diastólica de 90 mmHg ou mais. A farmacoterapia para hipertensão crônica durante a gestação é ainda controversa. Se a pressão diastólica é maior que 95 mmHg, Metildopa é o medicamento mais seguro. B-bloqueadores devem ser utilizados com cautela no início da gestação, pois estes podem retardar o crescimento do feto; porém, são efetivos e seguros no terceiro trimestre de gravidez. Inibidores da ECA são contraindicados uma vez que podem prejudicar a função renal e o controle da pressão sanguínea do feto e do recém-nascido. (WHO, 2002).

### Farmacocinética:

#### Absorção

- Após dose oral, é variável e incompletamente absorvido.
- A biodisponibilidade média relatada tem sido de 50%

#### Metabolismo

- Sistêmico: extensivamente hepático; Metabólito: mono-O-sulfate

#### Meia-Vida de Eliminação

• A eliminação é bifásica com uma meia-vida de cerca de 1,7 horas na fase inicial, a segunda fase é mais prolongada. Depuração está diminuída e a meia-vida prolongada na insuficiência renal.

### Interação Medicamento x Medicamento (9)

**Tabela 14: Interações medicamentosas do metildopa**

METILDOPA			
Interações Medicamentosas			
Medicamento	Gravidade	Início	Pode resultar em
Bisoprolol	Moderada	Rápido	Exagerada resposta anti-hipertensiva, taquicardia, ou arritmia durante estresse psicológico ou exposição a catecolaminas exógenas
Ferro	Moderada	Tardio	Diminuição da eficácia do metildopa
Haloperidol	Moderada	Tardio	Toxicidade do sistema nervoso central (demência) ou parkinsonismo reversível
Inibidores da Monoamino	Contraindicado	Rápido	Crise hipertensiva (dor de cabeça, palpitação)

oxidase			
Pseudoefedrina	Alta	Rápido	Perda do controle da pressão sanguínea
Timolol	Moderada	Rápido	Exagerada resposta anti-hipertensiva, taquicardia, ou arritmia durante estresse psicológico ou exposição a catecolaminas exógenas
Sotalol	Moderada	Rápido	Exagerada resposta anti-hipertensiva, taquicardia, ou arritmia durante estresse psicológico ou exposição a catecolaminas exógenas
Interação Medicamento x Alimento: Sem interação			
Interação Medicamento x Etanol: Sem interação			
Interação Medicamento x Tabaco: Sem interação			

#### **Interação Medicamento x Gestação:**

- Gravidez – metildopa: MODERADA.

Estudos em animais mostraram efeitos adversos, mas os estudos adequados e bem controlados em gestantes não demonstraram risco para o feto.

#### **Interação Medicamento x Lactação:**

- Lactação – metildopa: BAIXA.

Metildopa é compatível com a amamentação.

Ingerir o medicamento sempre no mesmo horário do dia (FONSECA, 2005).

## **4.2 Resultados do Levantamento das Prescrições**

Foram analisadas todas as prescrições dispensadas no mês de agosto de 2011 em uma Farmácia Distrital de Porto Alegre.

As prescrições foram digitadas em um banco de dados (modelo no Anexo A) separadas pelos dias em que os medicamentos foram dispensados. Conforme horário de funcionamento da farmácia, de segunda à sexta-feira, foram analisados 23 dias do mês de agosto.

Inicialmente, foram separadas e contabilizadas as prescrições que não apresentaram anti-hipertensivos. Após, foram digitados os anti-hipertensivos prescritos, incluindo tanto os disponibilizados pela farmácia distrital quanto os que o paciente necessita adquirir de outra maneira. Além disso, foram utilizados como dados o motivo para a não dispensação de alguns anti-hipertensivos. Estes se encontravam na Farmácia Distrital, porém, conforme orientações presentes na Instrução Normativa nº 04/2007 da Secretaria Municipal de Saúde, não estavam prescritos corretamente para serem dispensados pela farmácia distrital. Esta

Instrução Normativa foi publicada no Diário Oficial de Porto Alegre, em novembro de 2007.

#### 4.2.1 Prevalência das prescrições quanto à presença de anti-hipertensivos

Foram analisadas 7.346 prescrições. Destas, 4.071 não apresentavam anti-hipertensivos prescritos (55%), enquanto que em 3.275 constavam anti-hipertensivos (45%).

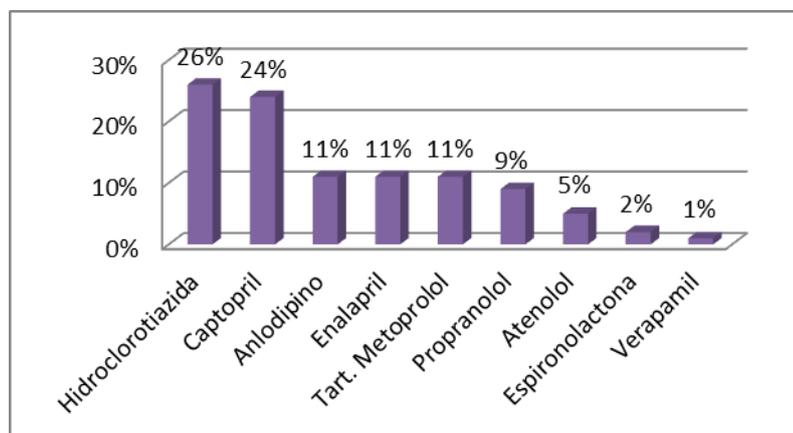
#### 4.2.2. Análise das prescrições contendo fármacos anti-hipertensivos

Na análise das prescrições que apresentaram medicamentos para hipertensão arterial foram computados 6.093 fármacos antihipertensivos. Destes, foram efetivamente dispensados na farmácia um total de 5.524 medicamentos (91%) enquanto 569 medicamentos (9%) não foram disponibilizados para o paciente.

Na análise dos anti-hipertensivos disponibilizados pela Farmácia Distrital, foram obtidos os seguintes resultados: 1.449 prescrições continham hidroclorotiazida, 1.305 com captopril, 629 continham anlodipino, 581 com enalapril, 589 com tartarato de metoprolol, 514 continham propranolol, 279 com atenolol, 100 apresentaram espironolactona e 78 com verapamil.

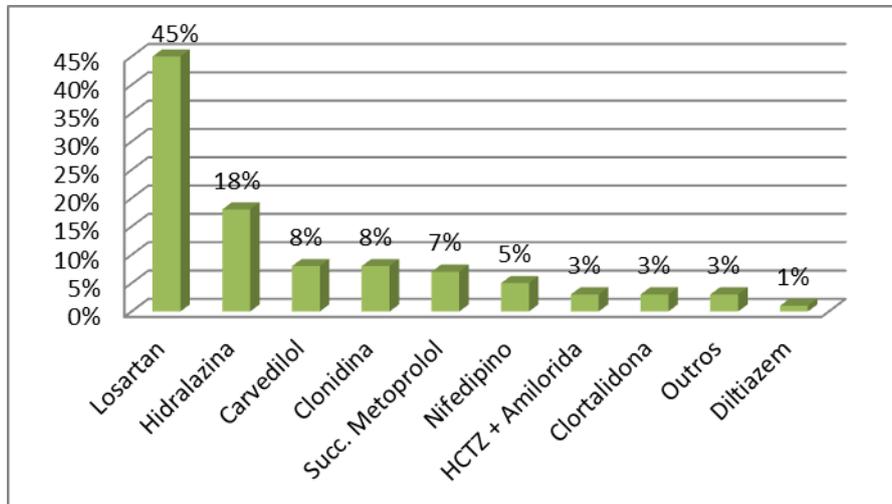
Na Figura 2, está representada a porcentagem dos anti-hipertensivos prescritos que foram disponibilizados pela farmácia distrital.

OBS: Algumas receitas continham mais de um fármaco anti-hipertensivo prescrito.



**Figura 2: Porcentagem de anti-hipertensivos prescritos e dispensados numa Farmácia Distrital de Porto Alegre.**

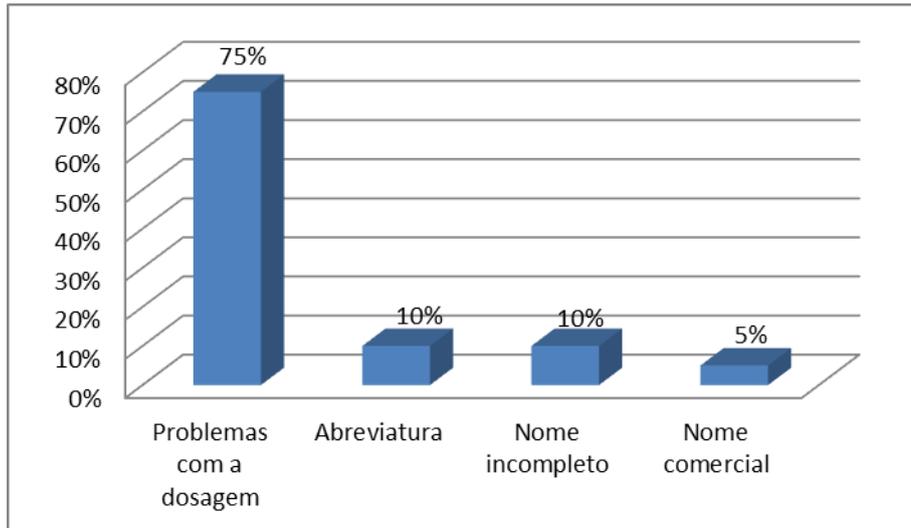
Os fármacos anti-hipertensivos prescritos que não foram disponibilizados aos pacientes pela farmácia distrital estão citados na Figura 3.



**Figura 3: Anti-hipertensivos prescritos e não disponibilizados pela Farmácia Distrital de Porto Alegre**

Os anti-hipertensivos que corresponderam a menos de 1% nas prescrições foram classificados no gráfico como outros, totalizando 3%. São eles: associação de clortalidona e amilorida (0,5%), ramipril (0,5%), valsartan (0,5%), nebivolol (0,35%), nitrendipino (0,17%), telmisartan (0,17%), candesartan (0,17%), bisoprolol (0,17%), indapamida (0,17%), associação de propranolol e hidroclorotiazida (0,17%) e lisinopril (0,17%).

Segundo a Instrução Normativa nº 04/2007 da Secretaria Municipal de Saúde (SMS), a qual determina exigências para dispensação de medicamentos pelo SUS, foi catalogado o número de medicamentos e os respectivos motivos para a não dispensação do anti-hipertensivo ao paciente que foi à Farmácia Distrital. Desta forma, foi observado que 325 prescrições não apresentavam a dosagem correspondente à disponibilizada pela farmácia distrital, 43 prescrições apresentavam o nome incompleto do fármaco, 42 prescrições com o nome do anti-hipertensivo abreviado e 23 medicamentos prescritos pelo nome comercial (Figura 4).



**Figura 4: Razões para não dispensação de fármacos numa farmácia Distrital de Porto Alegre.**

Todas as abreviaturas encontradas corresponderam à hidroclorotiazida, que foi prescrita apenas como HCTZ. Em relação à dosagem podem-se observar na tabela 15 os fármacos que foram prescritos numa dosagem diferente daquela disponível na farmácia.

**Tabela 15: Fármacos prescritos e não dispensados em uma farmácia distrital de Porto Alegre e suas respectivas dosagens**

Fármaco	Dose disponível na Farmácia Distrital	Dose(s) prescrita (s) não dispensada(s)
anlodipino	10 mg	2,5 mg e 5 mg
atenolol	25 mg	50 mg e 100 mg;
captopril	25 mg	50 mg
enalapril	10 mg	5 mg e 20 mg
espironolactona	25 mg	50 mg e 100 mg
hidroclorotiazida	25 mg	50 mg
propranolol	40 mg	80 mg
tartarato de metoprolol	100 mg	25 mg e 50 mg
verapamil	80 mg	40 mg

O único representante da categoria com o nome incompleto na prescrição foi o tartarato de metoprolol. Este foi encontrado prescrito apenas como metoprolol, o que impossibilita saber a qual apresentação o médico está se referindo, ao tartarato ou ao succinato.

Prescritos com o nome comercial foram encontrados os seguintes fármacos: hidroclorotiazida, enalapril, espironolactona, anlodipino, atenolol e tartarato de metoprolol. Sendo assim, de acordo com a Normativa da SMS, não foram dispensados aos pacientes.

### **4.3 Guia Prático Sobre os Cuidados na Administração dos Medicamentos Anti-hipertensivos**

Foi elaborado um guia prático (Anexo B) para ser entregue à equipe multiprofissional do Centro de Saúde, o qual foi formulado a partir do levantamento bibliográfico sobre os anti-hipertensivos disponibilizados pela Farmácia Distrital e ainda considerando-se os fármacos de maior incidência de prescrição e dispensação relacionados nesta pesquisa.

#### 4. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Este trabalho avaliou os medicamentos prescritos para o tratamento desta doença, utilizando prescrições provenientes de uma Farmácia Distrital de Porto Alegre. A revisão bibliográfica foi realizada tendo em vista os medicamentos anti-hipertensivos disponibilizados na Farmácia Distrital de Porto Alegre. Foi dado um enfoque nos mecanismos de ação e as interações (medicamentosas, com etanol ou cigarro), principalmente por serem consideradas informações relevantes para a formulação do Guia. Cabe salientar o elevado número de interações medicamentosas descritas na literatura; porém, neste trabalho só foram incluídas as interações com fármacos comercializados no Brasil. Tais interações foram escolhidas, tendo em vista as mais comumente encontradas na dispensação dos anti-hipertensivos para os pacientes da rede pública, para compor o guia prático. Durante o mês de agosto, a Farmácia Distrital dispensou medicamentos presentes em 7.346 prescrições. Deste total, uma elevada porcentagem contemplava anti-hipertensivos (45%), evidenciando que a hipertensão arterial sistêmica e as doenças cardiovasculares são problemas relevantes de saúde pública, como citado no Formulário Terapêutico Nacional (2010) e de acordo com Bisson (2007), elevando o custo médico-social. Vale ressaltar que estes medicamentos não são utilizados apenas para hipertensão arterial, mas também para o tratamento de outras doenças cardiovasculares, como insuficiência cardíaca, arritmias, prevenção de angina, após infarto do miocárdio, nas pessoas com alto risco de cardiopatia isquêmica, entre outras. Entretanto, durante a pesquisa não foi possível determinar a indicação terapêutica das prescrições dos fármacos analisados.

Na análise dos anti-hipertensivos prescritos que são disponibilizados pela Farmácia Distrital, destacaram-se hidroclorotiazida e captopril. Tais resultados estão de acordo com o estudo de Mion e colaboradores (2001), o qual demonstra que os medicamentos mais prescritos pelos médicos foram diuréticos (53%) e inibidor da ECA (24%). A porcentagem observada para o captopril, segundo fármaco mais prescrito, é maior que o dobro de prescrições contendo anlodipino, enalapril e tartarato de metoprolol. De acordo com Fuchs (2010), os diuréticos são a primeira opção, mas na ausência de resposta, associam-se diurético e betabloqueador ou

inibidor da angiotensina. O que está de acordo com o observado nas prescrições dispensadas, tendo como destaque a hidroclorotiazida, presente em 26% das prescrições de anti-hipertensivos e o captopril, em 24%. O enalapril, também inibidor da angiotensina, aparece em terceiro lugar entre os mais prescritos, com 11% de prescrições, expressivamente abaixo do captopril. Entretanto, de acordo com Ribeiro (2008), devido à presença do radical carboxil no enalapril (diferente do sulfidril do captopril) este fármaco não apresenta alguns dos efeitos adversos apresentados por captopril. Ainda, segundo Korolkovas (2006), o enalapril é bem mais tolerado que o captopril, visto que este apresenta o grupo tiólico, o qual é, em parte, responsável pela maior incidência de tosse. De acordo com o Formulário Terapêutico Nacional (2010), o captopril não possui vantagens sobre outros IECA, enquanto o enalapril possui melhor comodidade posológica sendo possível a administração de dose única diária. O captopril sendo o inibidor da ECA mais prescrito, está em desacordo com a RENAME, a qual restringe o seu uso para situações de urgências hipertensivas, sendo recomendado para uso ambulatorial o enalapril. Uma possível explicação para maior incidência de prescrições com captopril apesar das vantagens do enalapril com relação a menor incidência de efeitos adversos pode ser a recente inclusão do enalapril na lista de medicamentos disponibilizados pelo SUS. Este fármaco foi adicionado à lista em fevereiro de 2011 e a análise das prescrições foi realizada em agosto de 2011, sendo necessário, talvez, um tempo maior para atualização dos prescritores em relação aos fármacos anti-hipertensivos dispensados nas farmácias distritais.

Em relação aos beta bloqueadores prescritos, foi evidenciada a alta incidência de prescrição do metoprolol (11%) em relação ao propranolol (9%) e atenolol (5%). Comparando apenas metoprolol com propranolol, Rang e colaboradores (2007) relatam que o primeiro apresenta os mesmos efeitos adversos, porém com menor risco de constrição. Sobre o atenolol, Leite e colaboradores (2006) destacam sua cardiosseletividade, longa duração, segurança e alto índice terapêutico. O atenolol também foi acrescentado recentemente aos medicamentos disponibilizados pelo município.

O verapamil, um bloqueador de canal de cálcio de primeira geração apresentou baixa porcentagem de prescrição (1%). Segundo Ribeiro e Muscará (2001) o verapamil apresenta um rápido início de ação, com curta duração, fazendo-se necessárias múltiplas administrações diárias. Ao contrário do anlodipino que

representa a terceira geração, com maior porcentagem de prescrição (11%), o qual interage com elevada especificidade no sítio ativo dos complexos canais de cálcio e apresenta uma longa duração de ação, podendo ser administrado em dose única diária.

A espironolactona representou 2% das prescrições dos fármacos anti-hipertensivos dispensados. Segundo Anthony e colaboradores (2002), esta não é eficiente como um anti-hipertensivo. Mas de acordo com Rang e colaboradores (2007) a espironolactona tem representado, de certo modo, um ressurgimento no tratamento de hipertensão grave por se perceber que esta costuma estar associada a um excesso de aldosterona circulante. Ainda segundo Anthony e colaboradores (2002), os diuréticos tiazídicos causam perda de potássio, pois causam um aumento indireto nos níveis de aldosterona. Desta forma, a espironolactona pode ser utilizado em associação com os tiazídicos (KOROLKOVAS, 2006) por ser um poupador de potássio.

Segundo Marques e Rascado (2009), um dos princípios gerais para o tratamento medicamentoso da hipertensão arterial é considerar as condições socioeconômicas. Ao recorrer à farmacoterapia, foi observado que 91% dos anti-hipertensivos prescritos são disponibilizados pelo SUS, o que possibilita o acesso aos medicamentos pelos menos favorecidos.

Entre os medicamentos para hipertensão arterial prescritos, mas não disponibilizados pela Farmácia Distrital, losartana foi o mais receitado pelos médicos (45%), sendo, proporcionalmente, mais prescrito que alguns anti-hipertensivos já disponíveis nas farmácias distritais. Ribeiro (2002) relata que este fármaco faz parte da classe dos bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRAII), os quais antagonizam seletivamente os receptores de angiotensina II, subtipo AT1. Os principais receptores de angiotensina II são o subtipo 1 (AT1) e o subtipo 2 (AT2). Esses receptores medeiam as principais ações da Ang II, relevantes na fisiopatologia e manutenção da hipertensão arterial e insuficiência cardíaca, principalmente devido à sua propriedade vasoconstritora e ação trófica nos vasos sanguíneos e coração. Os BRAII são altamente seletivos para os receptores AT1 e não têm atuação nos receptores do subtipo AT2. As funções dos receptores AT2 não estão bem definidas. Ainda de acordo com Ribeiro (2002), o efeito anti-hipertensivo dos BRAII é comparável a outros agentes anti-hipertensivos, como os inibidores da ECA, antagonistas do cálcio e betabloqueadores. Uma grande

vantagem dos BRAII é a sua excelente tolerabilidade. Essa propriedade dos BRAII é muito importante quando considerada a falta de adesão ao tratamento ocasionada pelo aparecimento de efeitos colaterais relacionados a outras classes de anti-hipertensivos. Já segundo Rang e colaboradores (2007), os BRAII se comportam de maneira semelhante aos inibidores da ECA, além de não causarem tosse. No entanto, não se sabe se as vias alternativas da formação de angiotensina II são importantes *in vivo*, mas, se assim for, então os antagonistas dos receptores AT1 poderiam ser mais eficazes que os inibidores da ECA em algumas situações. De acordo com Rang e colaboradores (2007), os medicamentos desta classe são utilizados para hipertensão, especialmente em pacientes jovens (que tem renina mais alta que os mais idosos), pacientes diabéticos hipertensos e hipertensão complicada por hipertrofia ventricular esquerda; também são utilizados na insuficiência cardíaca e nefropatia diabética.

Em novembro de 2007, foi publicada no Diário Oficial de Porto Alegre, um Órgão de divulgação do Município, a Instrução Normativa 4/07, a qual dispõe sobre a obrigatoriedade no cumprimento das Normas e Rotinas de Dispensação, Solicitação de Material, Recebimento, Armazenamento e Controle de Estoque a serem executadas pelos Serviços de Saúde da Secretaria Municipal de Saúde. Foi analisado o cumprimento das seguintes normas e rotinas de dispensação:

Artigo 1º - Orientações Gerais sobre a Dispensação:

a) [...]

b) A receita deve ser emitida em duas vias, com letra legível, contendo nome completo do paciente, endereço, nome do medicamento, dosagem, posologia (indicando a frequência de utilização), duração do tratamento e quantidade, modo de usar, nome do profissional prescriptor, endereço do consultório ou da Instituição (impresso ou através de carimbo legível), assinatura, número de registro profissional no Conselho profissional correspondente, carimbo e data (sem rasura). Somente serão atendidas as prescrições na dosagem, concentração e forma farmacêutica especificadas na receita.

c) [...]

d) A nomenclatura utilizada é obrigatoriamente a Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na sua falta, a Denominação Comum Internacional (DCI), de acordo com a Lei 9.787 de 10 de fevereiro de 1999.

Desta forma, medicamentos prescritos que apresentavam dosagens diferentes da disponibilizada pela farmácia distrital (problema ocorrido com todos os fármacos), estavam abreviados (ocorrido apenas com hidroclorotiazida), com nome incompleto (prescrito apenas como metoprolol) ou nome comercial (encontrados os fármacos:

hidroclorotiazida, enalapril, espironolactona, anlodipino, atenolol e tartarato de metoprolol), não estavam de acordo com esta orientação, e, portanto não foram dispensados. Foram caracterizados neste trabalho como as razões para não dispensação de fármacos, nas quais o paciente saiu prejudicado por não levar o medicamento necessário para seu tratamento, sendo necessário procurar novamente o prescritor para regularizar a prescrição.

O farmacêutico é o último profissional de saúde a ter contato com o paciente, antes de iniciar o uso dos medicamentos. Sendo assim, é evidente a sua importância no auxílio da educação dos pacientes e na melhor adesão ao tratamento.

As informações geradas neste trabalho foram utilizadas a fim de proporcionar maior conhecimento da demanda das prescrições dos anti-hipertensivos e para qualificar a Assistência Farmacêutica prestada à população que utiliza a Farmácia Distrital. Com isso, foi formulado o guia prático em anexo. Este guia será disponibilizado e trabalhado junto aos usuários no grupo de hipertensos, o qual se reúne semanalmente no Centro de Saúde com a presença de profissionais (farmacêutico, médico, assistente social e enfermeiro) com a intenção de alertar o usuário sobre a importância do uso racional do medicamento e de suas possíveis interações, sejam elas medicamentosas, com etanol ou tabaco.

O guia prático foi elaborado em um formato de folder de três dobras que contém informações que foram encontradas no levantamento bibliográfico. Os medicamentos abordados no guia prático foram os mais prescritos disponibilizados pela Farmácia Distrital, com a exclusão da espironolactona e verapamil, tanto pela sua prevalência (apenas 2% e 1%, respectivamente) e pela falta de espaço no guia prático. Primeiramente foi abordada a questão da hipertensão arterial, os valores de hipertensão arterial sistólica e diastólica, acima dos quais, permanentemente aumentados caracterizam tal doença cardiovascular. Foi relatada a importância do reconhecimento dos benefícios que o tratamento pode trazer ao paciente e a necessidade de conhecer informações sobre os medicamentos utilizados para hipertensão arterial. Foi ressaltado que tais medicamentos podem não ser prescritos apenas com esta finalidade, mas também para o tratamento de outras doenças cardiovasculares. Com isso, foram colocados em uma disposição que facilitasse a compreensão do paciente, os medicamentos anti-hipertensivos mais prescritos encontrados neste trabalho. O material contém informações sucintas sobre a classe

ao qual o medicamento pertence e a frequência usual de administração diária. Além disso, procurou-se destacar as interações entre medicamentos e as precauções necessárias durante a utilização dos anti-hipertensivos, como por exemplo, influência do alimento e etanol na absorção e biodisponibilidade, visto que tais dados farmacocinéticos fazem parte da segurança no uso do medicamento que é importante o paciente conhecer. Para finalizar as informações de cada fármaco, foi recomendado o momento ideal de administração deste, como por exemplos, antes, durante ou após a refeição. Para conclusão do guia prático, foi colocada uma observação importante sobre os riscos que os medicamentos podem trazer, que em caso de dúvida sempre procurar o médico e o farmacêutico e exigir sempre a bula.

Inicialmente, serão disponibilizadas cópias do guia prático para a equipe multiprofissional do Centro de Saúde, a fim de o mesmo ser trabalhado no grupo de hipertensos, podendo auxiliar na abordagem sobre o tema e aproximar os pacientes de seu tratamento farmacológico.

A conscientização dos pacientes sobre a importância e conhecimento do seu tratamento é uma ferramenta essencial, a fim de auxiliá-los a buscar uma boa adesão à farmacoterapia.

Enfim, é importante educar o paciente através da entrega responsável da farmacoterapia, pois uma vez instruído ele poderá aumentar sua adesão ao tratamento resultando em uma melhoria dos efeitos terapêuticos e de sua qualidade de vida.

## 5. REFERÊNCIAS

ANTHONY, P. K.; KAUTZ, J.; POWERS, A.; THOMS, R. The Therapy of Hypertension. In: ANTHONY, P. K. *Pharmacology secrets*. Filadélfia: Hanley & Belfus, 2002. p.111-118

ANTHONY, P. K. Diuretics. In: ANTHONY, P. K. *Pharmacology secrets*. Filadélfia: Hanley & Belfus, 2002. p.161-167

BERTELLI, M. S. B.; DETONI, C.; BRESCIANI, D. P.; MOESCH, E. K.; KOCHE, F.; WEISSHEIMER, L.; VIGO, M. G.; KÖCHE, R.; PAGANELLA, V. C.; Espironolactona no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva – frequência de sua utilização em hospital universitário de Caxias do Sul. **Revista AMRIGS**, v. 44, n. 3,4, p.131-133, 2000.

BISSON, M. P. *Farmácia Clínica & Atenção Farmacêutica*. 2 ed. Barueri: Manole, 2007. 371 p.

BRASIL. Instrução Normativa nº 04/2007, de 31 de outubro de 2007. Estabelece a obrigatoriedade no cumprimento das normas e rotinas de dispensação, solicitação de Material, Recebimento, Armazenamento e Controle de Estoque a serem executadas pelos Serviços de Saúde da Secretaria Municipal de Saúde. **Diário Oficial de Porto Alegre**, Porto Alegre, RS, ed. 3144, 5 nov 2007. p. 8-9.

CORREA, T. D.; NAMURA, J. J.; SILVA, C. A. P.; CASTRO, W. G.; MENEZHINI, A.; FERREIRA, C. Hipertensão arterial sistêmica: atualidades sobre sua epidemiologia, diagnóstico e tratamento. **Arquivos Médicos do ABC**, v.31, n. 2, p.91-101, 2005.

Coordenação Nacional de Hipertensão e Diabetes – Ministério da Saúde. Disponível em: <[http://189.28.128.100/dab/docs/geral/prevalencia01\\_2011.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/geral/prevalencia01_2011.pdf)>. Acesso em: 9 de Junho de 2011.

Drugdex – Micromedex Healthcare Series. V.2.0. Ney York: Thomson Healthcare, Inc, 1974-2010. Disponível em:

<<https://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian>>. Acesso em 09/09/2011.

FONSECA, A. L. *Índice Terapêutico Genérico: medicamento genérico, como usar?* Petrópolis: EPUB, 2005. 603 p.

FUCHS, F. D.; FUCHS, F. C. Fármacos anti-hipertensivos. In FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p. 843-861.

HARVEY, R. A.; CHAMPE, P. C. *Farmacologia Ilustrada*. 2. ed. Porto Alegre: ArtMed, 1998. 478 p.

KOHLMANN, O. Jr.; OIGMAN, W. MION, D. Jr.; ROCHA, J. C.; ANT, M. Estudo “LOTHAR”: Avaliação de Eficácia e Tolerabilidade da Combinação Fixa de Anlodipino e Losartana no Tratamento da Hipertensão Arterial Primária. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 86, n. 1, p.39-51, 2006.

KOROLKOVAS, A. *Dicionário Terapêutico Guanabara*. 13 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

LEITE, F. S.; CHIGNALIA, A. Z.; CARMONA, M. J. C.; AULER, J. O. C. Jr.; SANTOS, S. R. J. Disposição cinética do atenolol em pacientes coronarianos submetidos à revascularização do miocárdio. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 2, p.215-221, 2006.

MARIN, N.; LUIZA, V. L.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S.; MACHADO-DOS-SANTOS, S. *Assistência Farmacêutica para gerentes municipais*. Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 2003. 373 p.

MARQUES, L. A. M.; RASCADO, R. R. Atenção Farmacêutica na Hipertensão Arterial. In: MARQUES, L. A. M. *Atenção Farmacêutica em distúrbios Maiores*. São Paulo: Medfarma, 2009. p.117-136.

MARTINS, R. Anti-hipertensivos. In: MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010*. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. p.250-252

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Relação Nacional de Medicamentos essenciais: Rename*. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 250 p.

MION, D. Jr.; PIERIN, A. M. G.; GUIMARÃES, A. Tratamento da Hipertensão Arterial – Respostas de Médicos Brasileiros a Um Inquérito. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.47, n. 3, p.245-254, 2001.

MION, D. Jr.; SILVA, G. V.; ORTEGA, K. C.; NOBRE, F. A importância da medicação anti-hipertensiva na adesão ao tratamento. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 12, n. 1, p.55-58, 2006.

PELLIZZARO, M. C.; PANCHENIAK, E. F. R. Assistência Farmacêutica no tratamento de doenças cardiovasculares e hipertensão. **Infarma**, v.15, n. 9-10, p.69-71, 2003.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. *Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 829 p.

Relação Estadual de Medicamentos da Atenção Básica – REMAB 2005. Disponível em: <<http://www.saude.rs.gov.br/dados/1156361182445REMAB-RS-05.pdf>>. Acesso em: 9 de junho de 2011.

Relação Estadual de Medicamentos Essenciais – REME-RS. Disponível em: <<http://www.saude.rs.gov.br/dados/1156523281955REME-RS%202004.pdf>>. Acesso em: 9 de junho de 2011.

Relação Municipal de Medicamentos essenciais – REMUME 2006. Disponível em: <[http://lproweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/sms/usu\\_doc/remune06.pdf](http://lproweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/sms/usu_doc/remune06.pdf)>. Acesso em: 9 de junho de 2011.

RIBEIRO, C. *Intercalação de ânion enaprilato em hidróxido duplo lamelar recoberto com xilogucana: estudos de liberação in vitro*. 2008. 79 f. Tese (Mestrado em Química) – Departamento de Química, Universidade do Paraná, Curitiba. 2008.

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

RIBEIRO, J. M. Inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores de receptores da angiotensina II no tratamento da hipertensão arterial. **Sociedade Brasileira de Hipertensão**, v. 5, n. 2, p.69-72, 2002.

RIENZO, M.; SARAIVA, J. F. K.; NOGUEIRA, P. R.; GOMES, E. P. S. G.; MORETTI, M. A.; FERREIRA, J. F. M.; ARMAGNAJAM, D.; MANSUR, A. P.; RAMIRES, J. A. F.; CÉSAR, L. A. M. Combinação de Anlodipino e Enalapril em Pacientes Hipertensos com Doença Coronariana. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 92, n. 3, p.183-189, 2009.

ROSA, E. C.; PLAVNIK, F. L.; TAVARES, A. Hipertensão Arterial Sistêmica. **Revista Brasileira de Medicina**, v.61, n. 12, p.5-17, 2004

SANTELLLO, J. L.; MION, D. Jr.; Pesquisadores Associados. Captopril Associado à Hidroclorotiazida no Tratamento da Hipertensão Leve e Moderada. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 71, n. 5, p.713-716, 1998.

WHO Model Formulary. Genebra: WHO, 2002. 515p.

VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Disponível em:  
<[http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz\\_hipertensao\\_associados.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz_hipertensao_associados.pdf)>.  
Acesso em: 9 de junho de 2011.



## ANEXO B - Guia prático sobre os cuidados na administração dos anti-hipertensivos

### HIDROCLOROTIAZIDA

Pertence à classe dos Diuréticos. Em geral, uma administração ao dia.

Pode apresentar interação com outros medicamentos, como: anti-inflamatórios (tais como Ibuprofeno, Nimesulida, Diclofenaco), Carbamazepina, Carbonato de Cálcio, Digoxina, Ginkgo biloba, Litio.

Não apresenta interação com alimento. Recomenda-se administrar pela manhã, junto com a refeição.

### PROPRANOLOL

É um beta-bloqueador não seletivo. Em geral, de duas a três administrações por dia.

Pode apresentar interação com outros medicamentos, como: Antiácidos, Antidiabéticos, Anti-inflamatórios (tais como Ibuprofeno, Nimesulida, Diclofenaco), Clorpromazina, Digoxina, Diltiazem, Haloperidol, Sertralina, Verapamil

Apresenta interação com alimento: podendo resultar em aumento da concentração de propranolol.

Não ingerir com bebida alcoólica.

Recomenda-se administrar junto com a refeição.

### TARTARATO DE METOPROLOL

É um beta-bloqueador seletivo. Em geral, de uma a duas administrações ao dia.

Pode apresentar interação com outros medicamentos, como: Amiodarona, Antidiabéticos, Anti-inflamatórios (tais como Ibuprofeno, Nimesulida, Diclofenaco), Fluoxetina, Fenobarbital, Diltiazem, Verapamil.

Apresenta interação com alimento: podendo resultar em aumento da concentração de metoprolol.

Recomenda-se administrar sempre na mesma hora do dia, durante ou logo após as refeições.

#### OBSERVAÇÃO IMPORTANTE:



*Nunca pare de utilizar os medicamentos prescritos sem orientação do médico. Em caso de dúvida, procure o médico ou o farmacêutico. Exija a bula e evite a automedicação.*

Material elaborado por Aline K. Paliosa, acadêmica em Farmácia.

## MEDICAMENTOS PARA TRATAR A HIPERTENSÃO ARTERIAL



**Guia Prático com informações ao Paciente sobre alguns medicamentos disponibilizados na Farmácia Distrital para tratar da Pressão Alta.**

## ANEXO B (Continuação) – Guia prático sobre os cuidados na administração dos anti-hipertensivos

## HIPERTENSÃO ARTERIAL

É a pressão sanguínea permanentemente aumentada, superior a 140/90 mmHg.



Quando seu médico prescreve algum medicamento para manter controlada a sua pressão arterial, é importante reconhecer os benefícios que este tratamento pode lhe trazer.

Porém, é necessário conhecer algumas informações\* sobre este medicamento.

A seguir, seguem alguns medicamentos para hipertensão arterial mais prescritos na sua Farmácia Distrital:

OBS: Tais medicamentos podem ser prescritos também para o tratamento de outras doenças cardiovasculares.

\*Interação medicamentosa ocorre quando os efeitos de um medicamento são alterados pela presença de outro medicamento, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental.

### ANLODIPINO

É um bloqueador de canais de cálcio. Em geral, uma administração ao dia.

Pode apresentar interação com outros medicamentos, como: Amiodarona, Cetoconazol, Clopidogrel, Diltiazem, Fluconazol, Sinvastatina.

Não apresenta interação com alimento.

Sua administração é possível com ou sem alimento.

### ATENOLOL

É um beta-bloqueador seletivo. Em geral, de uma a duas administrações por dia.

Pode apresentar interação com outros medicamentos, como: Antidiabéticos, Antiinflamatórios (tais como Ibuprofeno, Nimesulida, Diclofenaco, Aspirina), Digoxina, Diltiazem.

Não apresenta interação com alimento.

Recomenda-se administrar sempre na mesma hora do dia.



### CAPTOPRIL

Pertence à classe dos chamados inibidores da ECA. Em geral, de duas a três administrações ao dia.

Pode apresentar interação com outros medicamentos, como: anti-inflamatórios (tais como Ibuprofeno, Nimesulida, Diclofenaco), Alopurinol, Aspirina, Clorpromazina.

Apresenta interação com alimento: pode diminuir sua absorção em até 40% e reduzir a concentração de captopril.

Recomenda-se administrar longe das refeições: 1h antes ou 2h após.



### ENALAPRIL

Assim como o captopril, pertence à classe dos inibidores da ECA.

Pode apresentar interação com outros medicamentos, como: anti-inflamatórios (tais como Ibuprofeno, Nimesulida, Diclofenaco, Aspirina), Metformina, Potássio, Trimetoprima.

Não apresenta interação com alimento.

Recomenda-se administrar antes, durante ou após as refeições.