

# Inibidores do sistema simpático

AGOSTINHO TAVARES, FRIDA LIANE PLAVNIK

*Nesta breve revisão, discutimos o uso terapêutico de uma grande família de anti-hipertensivos: os inibidores do sistema nervoso simpático. Essa família de hipotensores consiste basicamente dos alfa<sub>2</sub>-agonistas, os beta-bloqueadores, os bloqueadores dos receptores alfa<sub>1</sub> e o mais novo membro, a moxonidina, considerado um alfa<sub>2</sub>-agonista de segunda geração. Além das ações anti-hipertensivas, também discuti-*

*mos outros aspectos farmacológicos dessas drogas, o que poderá ajudar os clínicos a tratar condições co-mórbidas.*

*Palavras chave: hipertensão, tratamento, inibidores do sistema nervoso simpático.*

**HiperAtivo 1998;2:91-6**

*Disciplina de Nefrologia, Escola Paulista de Medicina — UNIFESP e Hospital do Rim e Hipertensão — Fundação Oswaldo Ramos*

*Endereço para correspondência:*

*Rua Botucatu, 740 — CEP 04023-062 — São Paulo — SP*

## INTRODUÇÃO

Compreendemos por inibidores do sistema simpático (anteriormente denominados simpatolíticos) os fármacos que inibem a transmissão adrenérgica, em qualquer ponto, desde o sistema nervoso central até a célula efetora localizada na periferia (Figura 1). Esses compostos podem ser classificados de acordo com o local onde ocorre a inibição do sistema simpático. Assim, temos os que agem essencialmente no sistema nervoso central, os agonistas dos receptores alfa<sub>2</sub>, os antagonistas dos receptores beta, que agem tanto no sistema nervoso central como na periferia, os bloqueadores dos receptores adrenérgicos nos gânglios (ganglioplégicos) e neurônios pós-ganglionares, e finalmente, os que bloqueiam o fluxo simpático essencialmente na periferia.

Para melhor entendimento da ação farmacológica desses medicamentos, é importante lembrar que o sistema simpático regula a pressão arterial, momento a momento, por meio de um mecanismo de barorreflexo (Figura 2). A partir do sistema nervoso central, emergem neurônios da área vasomotora, que são tonicamente ativos, mantendo o efluxo simpático permanente. Barorreceptores localizados nas artérias carótidas e na croça da aorta são estimulados pela distensão da parede do vaso, em função de aumento da pressão sanguínea. Essa ativação dos barorreceptores inibe o efluxo simpático na área vasomotora central, fazendo com que a pressão arterial dimi-

nua. Inversamente, quando na posição ortostática, por exemplo, os barorreceptores sentem a menor distensão da parede arterial, proveniente do maior represamento de sangue nas veias, abaixo do nível do coração. Imediatamente, a inibição barorreceptora libera o efluxo simpático no sistema nervoso central, que, através das terminações nervosas, aumenta a resistência periférica e o débito cardíaco (tanto por estimulação direta, como pela ação constritora nos vasos de capacitância, que aumentam o retorno sanguíneo para o coração). Desse modo, há uma elevação pressórica com restabelecimento da situação de equilíbrio. Esse mecanismo barorreflexo é acionado toda vez que a pressão sanguínea aumenta ou diminui, independentemente do fator causal. Os inibidores do sistema simpático, então, sempre agem, embora em locais distintos, no sentido de impedir que a neurotransmissão adrenérgica chegue à célula efetora (vasos, coração, rins, etc.), impedindo a elevação da pressão arterial.

Nesta breve revisão, optamos por não descrever os ganglioplégicos e os que agem nos neurônios pós-ganglionares (trimetafan, guanetidina, reserpina, etc.), devido ao crescente desuso dessas drogas em todo o mundo. Acrescentaremos, todavia, a moxonidina, que, à semelhança dos agonistas alfa<sub>2</sub>, impede o efluxo simpático nas áreas centrais e, adicionalmente, estimulam os receptores imidazolínicos. A moxonidina e outros similares são também conhecidos como agonistas alfa<sub>2</sub> de segunda geração.

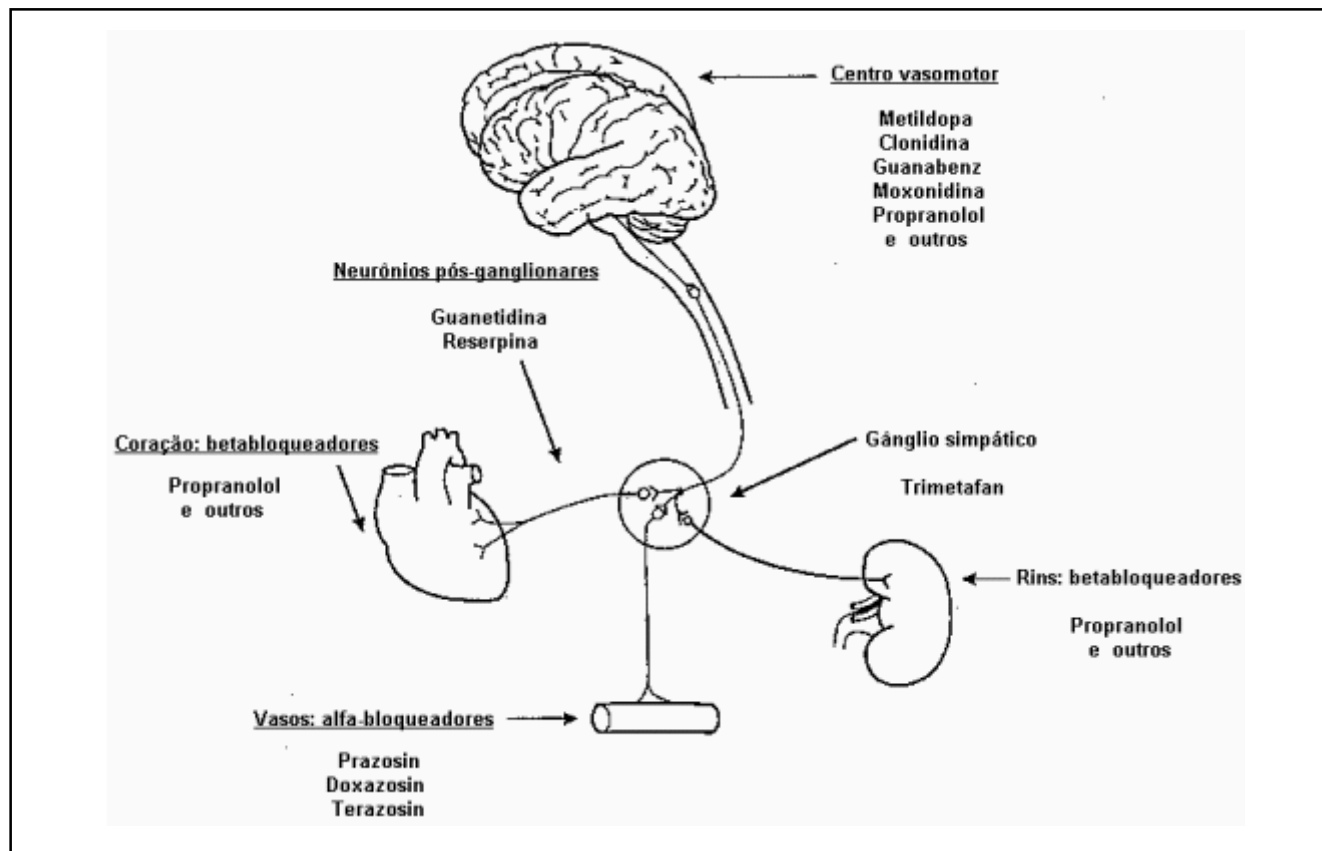


Figura 1. Sítios de ação anti-hipertensiva dos principais inibidores do sistema simpático.

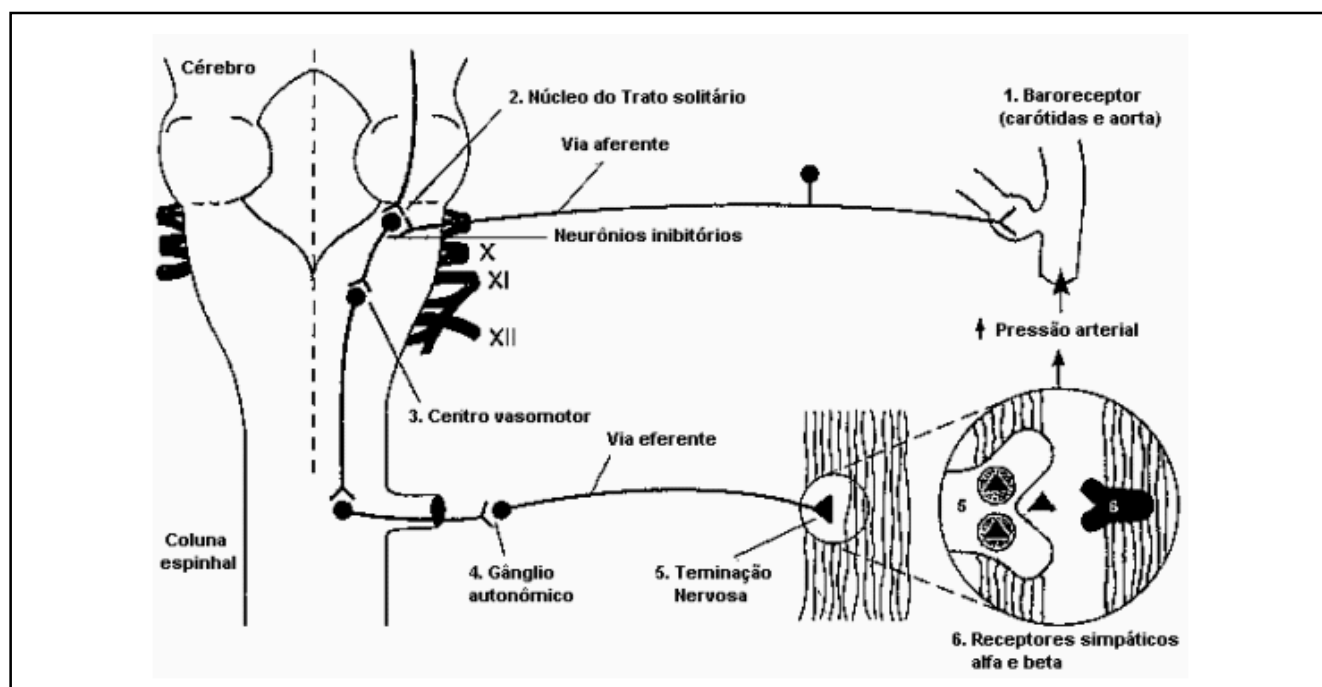


Figura 2. Arco barorreflexo.

## INIBIDORES DE AÇÃO CENTRAL

Os compostos de ação central inibem o efluxo simpático nos centros vasomotores cerebrais, principalmente por impedir a liberação de norepinefrina nas sinapses nervosas.

### Metildopa, clonidina, guanabanzo e moxonidina

A metildopa (L-alfa-metil-3,4-dihidroxi-fenilalanina) é um análogo da L-dopa que é convertida a alfa-metildopamina e posteriormente a alfa-metilnorepinefrina. A alfa-metilnorepinefrina, assim como a norepinefrina, age como potente agonista dos receptores  $\alpha_2$ . Esse agonismo aos receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos pré-sinápticos inibe a liberação de norepinefrina, o que ulteriormente impede a transmissão nervosa, diminuindo o efluxo simpático para a periferia.<sup>(1)</sup>

A clonidina, um derivado imidazolínico, apresentou efeito anti-hipertensivo, quando foi testada como descongestionante nasal tópico. Após a administração endovenosa da clonidina, observou-se rápida elevação da pressão arterial, seguida de queda pressórica muito mais prolongada. Essa ação hipertensora inicial ocorre devido à estimulação periférica dos receptores adrenérgicos. Ao passar a barreira hematoencefálica, a clonidina age na medula cerebral pelo mesmo mecanismo de ação da metildopa. A clonidina também se liga aos receptores imidazolínicos, os quais também podem mediar a ação hipotensora.<sup>(2)</sup>

Guanabanzo é outro composto que apresenta forte agonismo pelos receptores  $\alpha_2$ , mas não apresenta vantagens em relação à metildopa e à clonidina.

A moxonidina, apesar de também apresentar agonismo aos receptores  $\alpha_2$ , exibe maior afinidade com os sítios de ligação dos receptores imidazolínicos do subtipo  $I_1$ . Este particular confere a essa droga menos efeitos indesejáveis que a clonidina.<sup>(3, 4)</sup>

O principal uso terapêutico dos agonistas  $\alpha_2$  é no tratamento da hipertensão arterial. Diminuem a pressão arterial por reduzir a resistência periférica vascular e podem alterar a frequência e o débito cardíacos. Apresentam meia-vida curta, tornando necessário mais de uma tomada diária, e são excretados, em grande parte, por via renal. Isso obriga o médico a ajustar a dose diária naqueles pacientes com função renal reduzida. Não interferem com o metabolismo glicídico ou lipídico e apresentam a habilidade de reverter a hipertrofia cardíaca.

Além da ação hipotensora, a clonidina apresenta outras ações no sistema nervoso central. Há quem a utilize como pré-anestésico, devido a seu poder sedativo. Recomenda-se o uso de clonidina no tratamento dos usuários de tabaco e opióides, devido à exacerbação do efluxo simpático que ocorre após a retirada, principalmente dos opióides. A metildopa, por não atravessar a barreira placentária, é amplamente usada na hipertensão durante a gravidez.

Devido a seus inúmeros efeitos colaterais, esses fármacos vêm sendo cada vez menos prescritos nos últimos anos. Os principais efeitos adversos referem-se ao sistema nervoso central. Sedação, boca seca, desânimo e perda de concentração são freqüentes e mais intensos no início do tratamento. Com o tratamento mais prolongado, ginecomastia, galactorréia, pesadelos, impotência sexual e hipotensão postural não são incomuns. A metildopa pode levar à positividade no teste de Coombs, anemia hemolítica, hepatite e febre. A descontinuação do uso, geralmente, reverte esses efeitos. A clonidina apresenta aumento exagerado da pressão arterial (efeito rebote), quando da interrupção abrupta do tratamento. O uso concomitante de antidepressivos tricíclicos pode diminuir o efeito hipotensor da clonidina. Devido ao efeito sedativo desses medicamentos, recomenda-se cautela com o uso concomitante de benzodiazepínicos e hipnóticos.

A dose diária habitual da metildopa está entre 500 mg e 2.000 mg; doses mais elevadas do que essas não apresentam benefício algum em reduzir a pressão arterial e aumentam muito a chance de desenvolver ou intensificar seus efeitos colaterais. A dose terapêutica habitual para clonidina varia entre 0,2 mg e 1,2 mg ao dia. A dose inicial para a moxonidina é de 0,2 mg e a dose máxima é em torno de 0,6 mg ao dia. Devemos lembrar, ainda, que todos esses medicamentos promovem retenção hídrica e salina, e o uso concomitante de diuréticos é sempre recomendável.

## BETABLOQUEADORES

Esse grupo de drogas diminui o efluxo simpático por antagonizar a ação das catecolaminas nos receptores beta no sistema nervoso central e na periferia.

Essencialmente, existem três classes de betabloqueadores: os que bloqueiam os receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$  inespecificamente, aqueles que bloqueiam preferencialmente os receptores  $\beta_1$ , aos  $\beta_2$  e aqueles que apresentam atividade simpatomimética intrínseca (Tabela I). Há, no entanto, outra classe de betabloqueadores, que apresenta antagonismo  $\alpha_1$  concomitante.

### Beta-bloqueadores inespecíficos (propranolol, nadolol, etc.)

O propranolol é o protótipo dos betabloqueadores inespecíficos e, inicialmente, diminui a pressão arterial por diminuir o débito cardíaco. A longo prazo, o débito cardíaco retorna ao normal e a resistência periférica total diminui, mantendo a pressão arterial baixa. A menor resistência periférica é atribuída ao bloqueio dos receptores beta no sistema nervoso central e à menor secreção de renina pelos rins, uma vez que a inervação adrenérgica para o aparelho justaglomerular ocorre por estimulação dos receptores  $\beta_1$ .

O propranolol tem meia-vida de 3 a 5 horas e sua dose inicial, para o tratamento da hipertensão, é de 80 mg em do-

Tabela I. Propriedades farmacológicas dos betabloqueadores.

Nome genérico	Seletividade	Atividade agonista	Solubilidade lipídica	Meia-vida	Ação anestésica local
Acebutolol	Beta <sub>1</sub>	Sim	Baixa	3-4 horas	Sim
Atenolol	Beta <sub>1</sub>	Não	Baixa	6-9 horas	Não
Carvedilol*	Nenhuma	Não	Moderada	7-10 horas	Não
Labetalol*	Nenhuma	Sim	Moderada	5 horas	Sim
Metoprolol	Beta <sub>1</sub>	Não	Moderada	3-4 horas	Sim
Nadolol	Nenhuma	Não	Baixa	14-24 horas	Não
Pindolol	Nenhuma	Sim	Alta	5 horas	Não
Propranolol	Nenhuma	Não	Alta	3-6 horas	Sim
Sotulol	Nenhuma	Não	Baixa	12 horas	Não
Timolol	Nenhuma	Não	Moderada	4-5 horas	Não

\* Bloqueio alfa<sub>1</sub> concomitante.

ses fracionadas. A dose máxima pode atingir 480 mg diários. O nadolol, ao contrário, apresenta meia-vida de 10 a 20 horas e a dose terapêutica varia de 20 mg a 80 mg ao dia.

O nadolol, em particular, é excretado exclusivamente pelos rins, de tal modo que os indivíduos com perda de função renal devem ter sua posologia ajustada.

Os betabloqueadores, em geral, têm indicações terapêuticas na hipertensão arterial, na angina e nas arritmias ventriculares e supraventriculares. Além disso, apresentam ações coadjuvantes, que permitem indicá-los no tratamento da cefaléia vascular, no controle dos sintomas do hipertireoidismo (tremores, taquicardia, etc.), no tremor essencial, na abstinência do álcool, nas manifestações de ansiedade e no glaucoma. Parece ainda que diminuem a pressão sanguínea no sistema portal, reduzindo a incidência de sangramento de varizes esofageanas. Mais recentemente, tem-se demonstrado que o uso de betabloqueadores imediatamente após o infarto diminui a reincidência desse evento.

No tratamento da hipertensão arterial, os betabloqueadores diminuem a pressão arterial de forma sustentada e a maioria deles pode ser prescrita em dose única diária (Tabela 1).<sup>(5)</sup>

Os efeitos adversos relacionados a esse grupo de medicamentos referem-se ao bloqueio beta-adrenérgico. O bloqueio no sistema nervoso central pode causar sedação, distúrbios do sono e depressão. Tem sido relatado que os betabloqueadores com menor lipossolubilidade apresentam menor incidência de efeitos colaterais centrais (Tabela 1).

O uso de betabloqueadores não-específicos piora o quadro clínico da doença pulmonar obstrutiva preexistente. Isso faz com que os betabloqueadores sejam contra-indicados nessa condição clínica. Outras condições clínicas onde o uso dos betabloqueadores é contra-indicado são doença vascular peri-

férica e insuficiência cardíaca congestiva, em função da depressão na contratilidade e na condução miocárdicas. Indivíduos que tomam betabloqueadores em associação com antagonista de cálcio (verapamil) podem desenvolver hipotensão, bradicardia, insuficiência cardíaca e distúrbios de condução. Esses efeitos indesejáveis podem ocorrer mesmo com o uso de betabloqueadores de uso tópico (oftálmico) e verapamil.

A interrupção aguda do uso crônico de betabloqueadores em indivíduos com doença cardíaca isquêmica pode resultar em piora dramática da doença. Sugere-se que haja "up-regulation" do número de receptores, que, com a interrupção do tratamento, estariam todos "receptivos" à ação das catecolaminas. Até que se esclareça essa situação, deve-se adotar a descontinuação gradativa.

Os betabloqueadores ainda podem mascarar crises de hipoglicemia, especialmente em pacientes diabéticos insulino-dependentes, bem como sinais clínicos de hipertireoidismo.

Finalmente, os betabloqueadores podem diminuir o rendimento físico, principalmente em atletas, e alterar o metabolismo glicídico e lipídico, aumentando triglicerídeos e diminuindo o HDL.

#### **Betabloqueadores cardiosseletivos (metoprolol, atenolol, etc.)**

Esses betabloqueadores são praticamente equivalentes ao propranolol em relação ao bloqueio dos receptores beta<sub>1</sub>. No entanto, são 50 a 100 vezes menos potentes do que o propranolol quando bloqueiam os receptores beta<sub>2</sub>. Essa relativa cardiosseletividade pode ser vantajosa quando se tratar de pacientes com asma, diabetes, ou insuficiência vascular periférica.<sup>(6)</sup> Devemos lembrar, todavia, que a cardiosseletividade não é completa para nenhum dos betabloqueadores; assim, com

dosagens maiores, os efeitos colaterais assemelham-se muito aos do propranolol.

O atenolol apresenta meia-vida longa e possibilita a administração em dose única diária. As dosagens habituais para o metoprolol variam entre 100 mg e 450 mg ao dia e para o atenolol, entre 50 mg e 100 mg ao dia.

### **Betabloqueadores com atividade simpatomimética intrínseca (pindolol, acebutolol, etc.)**

Esses betabloqueadores possuem atividade agonista parcial. Assim, diminuem a pressão arterial por reduzir a resistência vascular periférica e deprimem menos o débito e a frequência cardíaca do que os outros betabloqueadores, por estimular, mais do que bloquear, os receptores  $\beta_2$ .

Essa particularidade pode ser vantajosa para pacientes com insuficiência cardíaca, bradiarritmias, ou insuficiência vascular periférica. Aqui, também, a atividade agonista aos receptores  $\beta_2$  não é completa e única, de tal modo que a titulação desses medicamentos deve ser cautelosa, pois dosagens maiores podem induzir bloqueio  $\beta_2$  não desprezível.

A dose inicial para o pindolol é de 10 mg/dia e para o acebutolol, de 40 mg/dia.

### **Betabloqueadores com antagonismo $\alpha_1$ (labetalol, carvedilol)**

O labetalol é uma mistura racêmica de quatro isômeros. Dois deles (SS e RS) são inativos, o terceiro (SR) é um potente alfabloqueador e o último (RR) é um potente betabloqueador. É dito que o isômero beta é um antagonista não-seletivo com atividade agonista aos receptores  $\beta_2$ . Apesar de o isômero SR bloquear potentemente os receptores  $\alpha_1$ , o labetalol bloqueia predominantemente os receptores beta, na razão de 3:1 em relação aos receptores  $\alpha_1$ .<sup>(7)</sup>

A pressão arterial diminui com o labetalol devido à redução da resistência periférica total, sem alterações significantes da frequência cardíaca e do débito cardíaco. Devido ao bloqueio concomitante beta e  $\alpha_1$ , o labetalol é indicado no tratamento da hipertensão do feocromocitoma e nas emergências hipertensivas.

A dosagem diária do labetalol varia entre 200 mg e 2.400 mg ao dia e é injetado, em bolo (20 mg a 80 mg), para o tratamento das emergências hipertensivas.

O carvedilol apresenta, basicamente, as mesmas propriedades do labetalol e possui, juntamente com o labetalol, os mesmos efeitos colaterais e contra-indicações do propranolol. A meia-vida do carvedilol é de 7 a 10 horas e a dose inicial para o tratamento da hipertensão arterial é de 6,25 mg duas

vezes ao dia, sendo a dose máxima recomendada de 50 mg ao dia. A titulação da dose deve ser feita em 1 a 2 semanas a partir do início da terapia.

### **BLOQUEADORES $\alpha_1$**

Os fármacos desse grupo diminuem a pressão arterial por meio do bloqueio dos receptores  $\alpha_1$  nas arteríolas e vênulas. Em consequência, espera-se maior redução pressórica quando na posição ortostática. A alta seletividade apresentada pelos receptores  $\alpha_1$  parece explicar a menor taquicardia causada por esses agentes quando comparados à fentolamina, um alfabloqueador não-seletivo.

A retenção hídrica e salina ocorre quando esses agentes são usados como monoterapia.

### **Prazosin, doxazosin e terazosin**

O prazosin é rapidamente absorvido pelo intestino e inteiramente eliminado pelo metabolismo hepático, tendo meia-vida de 3 a 4 horas, embora o efeito hipotensor seja mais prolongado. Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva apresentam níveis plasmáticos mais elevados, provavelmente em função de metabolismo hepático menor de "primeira passagem", o que lhe confere meia-vida de 12 horas. O doxazosin, por sua vez, apresenta meia-vida de 22 horas. A dose inicial preconizada de prazosin é de 1,0 mg, três vezes ao dia, para prevenir a hipotensão postural, que ocorre frequentemente na primeira dose (fenômeno da primeira dose). As recentes formulações de liberação lenta previnem o fenômeno da primeira dose. A dose máxima de prazosin é de 20 mg ao dia. Em relação ao doxazosin e ao terazosin, suas meias-vidas longas permitem o uso de dose única diária. A dose habitual para o doxazosin é de 1 a 4 mg/dia, enquanto para o terazosin é de 5 a 20 mg/dia.

Com o tratamento a longo prazo, os  $\alpha_1$  bloqueadores desenvolvem taquifilaxia, necessitando a adição de outros anti-hipertensivos, especialmente diuréticos.

Além da hipotensão postural, comumente descrita na primeira dose, e da taquifilaxia, os efeitos colaterais mais descritos com o tratamento a longo prazo são: tonturas, cefaléia e taquicardia. Ao contrário dos betabloqueadores e dos diuréticos, os bloqueadores  $\alpha_1$  melhoram o perfil lipídico dos pacientes hipertensos.<sup>(8)</sup>

Uma ação coadjuvante benéfica dos bloqueadores  $\alpha_1$  é o relaxamento da musculatura do assoalho prostático, favorecendo o esvaziamento da bexiga nos pacientes com hiperplasia prostática benigna.

## Sympathetic nervous system inhibitors

AGOSTINHO TAVARES, FRIDA LIANE PLAVNIK

*In this short review we discuss the therapeutic use of a great family of antihypertensive drugs: the sympathetic nervous system inhibitors. Basically, this family consist of alpha2 agonists, beta-blockers, alpha1-blockers and the newest moxonidine, considered as a second generation alpha2-agonist. Besides the antihypertensive actions of this drugs, we also discuss other pharmacologic aspects which may help clinicians to treat co-morbidity deseases.*

*Key words: hypertension, treatment, sympathetic nervous system inhibitors.*

*HiperAtivo 1998;2:91-6*

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frohlich ED. Methyldopa: mechanisms and treatment 25 years later. Arch Intern Med 1980;140:954.
2. Lowenstein J. Clonidine. Ann Intern Med 1980;92:74.
3. Atlas D, Diamant S, Zonnenschein R. Is the imidazoline site a unique receptor? A correlation with clonidine-displacing substance activity. Am J Hypertens 1992;5:83S.
4. Ernsberger P, et al. Moxonidine, a centrally acting antihypertensive agent, is a selective ligant for I<sub>1</sub>-imidazoline sites. J Pharmacol Exp Ther 1993;264:172.
5. Materson BJ, et al. Single-drug therapy for hypertension in men: a comparison of six antihypertensive agents with placebo. N Engl J Med 1993;328:914.
6. Dahlof B, et al. Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 1991;338:1281.
7. Michelson EL, Frishman WH. Labetalol: an alpha-and beta-adrenoceptor blocking drug. Ann Intern Med 1983;99:553.
8. Leren P, et al. Effect of propranolol and prazosin on blood lipids: The Oslo study. Lancet 1980;2:4.