FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS: AÇÃO NO ORGANISMO E A CONTAMINAÇÃO AMBIENTAL

ANTI-HYPERTENSION DRUGS: ACTION IN THE ORGANISM AND ENVIRONMENTAL CONTAMINATION

DOSSA, Andressa Batista^{1*}; SILVA, Yara Patricia da².

^{1,2} Universidade de Passo Fundo, Faculdade de Química Bacharelado, Instituto de Ciências Exatas e Geociências, BR 285, São José, CEP99052-900, Passo Fundo – RS, Brasil
(fone: +55 5433168345)

* Autor correspondente
e-mail: 125581@upf.br

Received 12 February 2018; received in revised form 13 May 2018; accepted 14 May 2018

RESUMO

A Hipertensão Arterial Sistêmica é uma patologia ascendente que está sendo tratada cada vez mais através de medicamentos anti-hipertensivos. Os mais utilizados atualmente são: Enalapril, Captopril, Losartana, Propranolol, Atenolol, e, além destes, Furosemida e Hidroclorotiazida são prescritos, sendo utilizados como medicamento secundário. A utilização abusiva destes fármacos poderá gerar a contaminação dos recursos hídricos devido a excreção por meio da urina e a disposição inadequada destes fármacos após o prazo de validade. Além da conscientização ambiental na hora da disposição inadequada, o principal problema está nas estações de tratamento de esgoto, que não dispõem de recursos necessários para controlar a contaminação, sendo que, muitos fármacos ainda não são identificáveis pelos métodos atuais. Alguns estudos já confirmam essa contaminação, porém as pesquisas são recentes.

Palavras-chave: *pressão alta, Captopril, Enalapril, Atenolol, Losartana.*

ABSTRACT

Systemic Arterial Hypertension is an ascending pathology that is being treated more and more through antihypertensive drugs. The most commonly used are: Enalapril, Captopril, Losartan, Propranolol, Atenolol, and in addition, Furosemide and Hydrochlorothiazide are prescribed and are used as a secondary medicine. The abusive use may lead to contamination of water resources due to urine excretion and improper disposal of these drugs after the expiration date. In addition to environmental awareness at the time of inadequate disposal, the main problem is in sewage treatment plants that do not have the necessary resources to control contamination, and many drugs are not yet identifiable by current methods. Some studies have already confirmed this contamination, but research is recent.

Keywords: *high blood pressure, Captopril, Enalapril, Atenolol, Losartan.*

INTRODUÇÃO

Em todo mundo, fármacos, tais como antibióticos, hormônios, anestésicos, antipênicos, meios de contraste de raios-X, antiinflamatórios, entre outros, podem ser encontrados no esgoto doméstico, em águas superficiais e de subsolo (BILA; DEZOTTI, 2003).

Os cursos de água, após receberem uma carga de água poluidora, sofrem modificações em suas características (FERREIRA, 2003). Desse modo, de acordo com Aquino, Brandt e Chernicharo (2013), as estações de tratamento de esgoto (ETE) normalmente empregam processos biológicos como principal tecnologia e, em poucos casos, utilizam técnicas complementares de tratamento. A legislação deixa lacunas quanto ao manejo de resíduos de medicamentos, não incluindo aspectos fundamentais para o seu descarte, o que repercute nos regulamentos que também não são específicos quanto ao tratamento mais indicado para resíduos de medicamentos em função de suas propriedades químicas (SILVA *et al.*, 2015).

Os medicamentos são produzidos para que sejam persistentes, o que significa que podem manter sua estrutura química tempo suficiente grande para que exerçam seu trabalho terapêutico, por tanto, uma vez que entram no corpo d'água, ainda persistem (PEÑATE *et al.*, 2009).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um problema que afeta a maioria da população com mais de 40 anos nesses últimos anos, podendo ser minimizada com a prática de atividades físicas propostas pelo médico, mas na maioria dos casos ocorre a utilização de medicamentos. Em consequência do significativo aumento do número de casos da HAS, a utilização de medicamentos para minimizar os efeitos desta doença cardiovascular está sendo cada vez maior.

Tal consumo elevado de medicamentos gera uma preocupação quanto às consequências da entrada dos resíduos de fármacos no ambiente, uma vez que esses compostos são intrinsecamente bioativos e, portanto, capazes de causar efeitos potenciais em sistemas vivos (GINEBREDA *et al.*, 2010).

A grande preocupação em relação à presença de medicamentos na água está relacionada com os potenciais efeitos adversos

para a saúde humana, animal e de organismos aquáticos (JOÃO, 2011), como a resistência, que é o mecanismo pelo qual a bactéria pode diminuir a ação dos agentes antimicrobianos de forma natural ou adquirida; dentro das causas mais frequentes está a utilização indiscriminada destes agentes em pacientes humanos (CALDERÓN, 2012).

Por ser a HAS uma doença cardiovascular agressiva e muito comum, serão apresentados aspectos históricos e toxicológicos.

Além disso, levando em consideração a degradação dos medicamentos para o controle da respectiva patologia, serão apresentados os efeitos no meio ambiente, assim como suas técnicas de detecção e tratamento desses fármacos em processos desenvolvidos em níveis de laboratório que ainda não foram aplicados.

DESENVOLVIMENTO

1.1. Informações sobre a patologia

No final da década de 1970 foram publicados os primeiros estudos brasileiros sobre epidemiologia da Hipertensão Arterial (HA) no Brasil (LESSA, 2001). Segundo o Caderno de Atenção Básica sobre HAS, publicado pelo Ministério da Saúde em 2006, a Hipertensão Arterial Sistêmica é a mais frequente das doenças cardiovasculares.

Segundo Hall (2011), a pressão sanguínea representa a força exercida pelo sangue contra qualquer unidade de área da parede vascular. Quando a pressão sanguínea diminui, ocorre vasodilatação (aumento do diâmetro dos vasos sanguíneos), e quando a pressão aumenta, ocorre vasoconstrição (diminuição do diâmetro dos vasos sanguíneos), de tal modo que o fluxo sanguíneo permanece constante numa larga variação da pressão arterial (TAVARES; KOHLMANN JR., 1998).

O mecanismo da pressão arterial se dá pelo sangue que flui de regiões de maior pressão para a de menor pressão; quanto maior a diferença de pressão, maior o fluxo sanguíneo. A contração dos ventrículos gera a pressão arterial (PA), a pressão hidrostática exercida pelo sangue nas paredes de um vaso sanguíneo. A PA é determinada pelo débito cardíaco, volume de sangue e resistência vascular. A PA é mais alta na aorta e nas grandes artérias sistêmicas; em um adulto jovem, em repouso, a PA sobe para aproximadamente 110 mmHg, durante a

sístole (contração ventricular), e desce para aproximadamente 70 mmHg, durante a diástole (relaxamento ventricular). Pressão arterial sistólica é a pressão mais alta obtida nas artérias, durante a sístole, e pressão arterial diastólica é a pressão mais baixa, durante a diástole. À medida que o sangue deixa a aorta e flui pela circulação sistêmica, sua pressão diminui progressivamente, conforme aumenta a distância do ventrículo esquerdo (Figura 1) (TORTORA; DERRICKSON, 2010).

Segundo Erichsen *et al.* (2009), se não tratada, a hipertensão arterial elevada aumenta o risco de doença coronariana, além de acidente vascular cerebral, insuficiência renal e insuficiência cardíaca. Quando há associação com obesidade, tabagismo, ou diabetes melito, esse risco aumenta significativamente. **1.2 Classificação e sintomas**

A hipertensão arterial pode ser classificada segundo sua causa de base, primária, também conhecida como essencial ou secundária (CORRÊA, 2006).

Segundo Clark *et al.*, embora a hipertensão possa ocorrer secundariamente a outras doenças, mais de 90% dos pacientes apresentam hipertensão essencial, uma alteração de origem desconhecida que afeta os mecanismos de regulação da pressão arterial. A existência de hipertensão na família aumenta a probabilidade de que o indivíduo terá uma pressão arterial maior do que a normal e desenvolverá doença hipertensiva” (2013).

Além da hipertensão ser um fator genético (hipertensão primária), ainda segundo Clark *et al.* (2013), a incidência de hipertensão essencial é quatro vezes maior entre negros do que entre brancos e ocorre mais frequentemente em homens de meia idade do que em mulheres de meia idade e a prevalência aumenta com a idade e a obesidade.

Sobre a hipertensão ser mais alta nos negros, segundo Pires e Mussi (2012), pesquisas com pessoas autodeclaradas da raça/cor negra justificam-se por razões biológicas e socioculturais associadas à prevalência da doença. Ainda, de acordo com Pires e Mussi, investigações que analisaram as associações das iniquidades em saúde segundo raça/cor da pele no Brasil apontam para a elevada ocorrência de adoecimento e morte na população afrodescendente, se justificando pela sua condição socioeconômica desprivilegiada.

Convém salientar que, o supracitado grupo racial apresenta uma característica no seu perfil genético que determina um funcionamento irregular no mecanismo de captação celular de sódio e cálcio, bem como em seu transporte renal, podendo ser atribuído à presença de um gene economizador de sódio que leva ao influxo celular de sódio e ao efluxo celular de cálcio, possibilitando o aumento sustentado da pressão arterial e, por conseguinte o aparecimento da HAS” (2012).

A hipertensão arterial em idosos, segundo Gontijo (2012), o uso de medicamentos em idosos merece atenção, pois, com o avanço da idade, diminui a massa muscular corporal, e ficam comprometidos o metabolismo hepático e a excreção renal. Isso leva à dificuldade de eliminação dos metabólitos e à produção de reações adversas.

A hipertensão secundária tem uma etiologia específica. É importante considerar as causas específicas em cada caso (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014). Segundo o Caderno de Atenção Básica (2006), as causas podem ser: uso de hormônios exógenos; hipertensão gestacional; queimadura, abstinência alcoólica, pós-parada cardíaca, abuso de álcool, nicotina, drogas imunossupressoras, intoxicação por metais pesados, dentre outros.

Atualmente a Hipertensão Arterial é um precursor com alta incidência para várias patologias, principalmente por se tratar de uma doença silenciosa e que, muitas vezes, é diagnosticada a partir do surgimento de sinais e sintomas tardios (MICHELI; BITARELLO, 2008). De acordo com uma pesquisa realizada por Pérez, Magna e Viana (2003), em Ribeirão Preto – São Paulo, os principais sintomas são: dor de cabeça, dor na nuca, dor no corpo, tontura e cansaço.

Na maioria das vezes, a hipertensão arterial é diagnosticada ao se constatar valor pressórico elevado em uma consulta médica casual. O diagnóstico é baseado, no mínimo, em duas medidas adequadas em, pelo menos, duas visitas em dias distintos (CORRÊA, 2006).

1.3 Tratamento e dieta

Segundo o Caderno de Atenção Básica, editado pelo Ministério da Saúde, é preciso ter em mente que a manutenção da motivação do paciente em não abandonar o tratamento é talvez uma das batalhas mais árduas que profissionais de saúde enfrentam em relação ao

paciente hipertenso. Para complicar ainda mais a situação, é importante lembrar que um grande contingente de pacientes hipertensos também apresenta outras comorbidades, como diabetes, dislipidemia e obesidade, o que traz implicações importantes em termos de gerenciamento das ações terapêuticas necessárias para o controle de um aglomerado de condições crônicas, cujo tratamento exige perseverança, motivação e educação continuada (2006).

O objetivo primordial do tratamento da hipertensão é a redução da morbidade e da mortalidade cardiovascular do paciente hipertenso, aumentadas em decorrência dos altos níveis tensionais (sistólica acima de 140 mmHg e/ou diastólica acima de 90 mmHg) (RAMOS; CASALI, 2012).

Várias são as formas de se estimar a adesão ao tratamento. Dentre elas destacam-se a frequência às consultas e o comportamento frente ao uso dos fármacos prescritos (DOSSE *et al.*, 2009).

Segundo Farjado (2006), o tratamento não-farmacológico inclui mudanças no estilo de vida e a adoção de hábitos mais saudáveis. Várias estratégias podem ser traçadas para conseguir que os pacientes atinjam essas mudanças no estilo de vida, dentre elas as atividades de grupo, uma abordagem por equipe interdisciplinar: médicos, enfermeiros, nutricionistas, psicólogos, dentre outros, e as atividades educativas.

Na mudança do estilo de vida, segundo Appel *et al.* (2006), Clark *et al.* (2013) e Bundchen (2013), deve-se cuidar da alimentação, como:

a) a redução de sal na comida (cloreto de sódio) e o aumento da ingestão de íons potássio: de acordo com Hall (2011), quando ocorre excesso de íons sódio no líquido extracelular, a osmolalidade do líquido aumenta, o que estimula o centro da sede no encéfalo, fazendo com que a pessoa beba mais água para normalizar a concentração extracelular do íon, aumentando o volume do líquido extracelular do mesmo. Se não aumentar a capacidade vascular ao mesmo tempo, pode gerar o aumento considerável da pressão arterial. O aumento da ingestão de íons potássio é essencial para manter a pressão arterial normal, pois ele é responsável pela condução elétrica no sistema nervoso. Segundo Haddy, Vanhoutte e Feletou (2006), o potássio atua como um vasodilatador. Ambos os cátions

são transportados pela enzima bomba sódio-potássio, também conhecida como bomba de sódio-potássio-adenosina-trifosfatase (Na-K-ATPase), e que, conforme Shriver (2008) *et al.*, dois íons potássio são excretados da célula pela ligação com o ATP (do citoplasma) e pela conversão da enzima para o estado onde se ligam três íons sódio, ligando-se em seguida a dois íons potássio, que, com a liberação do grupo fosfato causa liberação de potássio no citoplasma e o ciclo recomeça, como na Figura 2. A bomba Na-K transforma a energia química decorrente da hidrólise do ATP numa distribuição assimétrica dos íons sódio e potássio. Por essa razão, o sódio se torna mais concentrado no exterior, enquanto o citoplasma apresenta alta concentração de potássio. Esses gradientes de concentração são usados como fonte de energia para que se processem os fenômenos da despolarização e da repolarização das células excitáveis (GARCIA, 2002).

b) diminuição da ingestão de gordura saturada: consequentemente se ingere baixas doses de gordura saturada (SHILS *et al.*, 2003);

c) diminuição da ingestão de álcool: a ingestão de álcool está relacionada com o sistema nervoso central, aumentando a atividade do sistema nervoso simpático, se consumido com excesso. O problema do álcool está em sua biotransformação em produtos tóxicos. (BISHOP; FODY; SCHOEFF, 2006; BLANCO, 2013; HANSEN apud. SHILLS, 2013; KACHANI, 2013 e SHILS *et al.*, 2003). Como mostra a Figura 3, a oxidação do etanol para acetaldeído é catalisada pelo sistema microssomal de oxidação de etanol (SMOE) ou pela álcool-desidrogenase (ADH). Essa via utiliza o NAD⁺ (dinucleotídeo de nicotinamida-adenina) comoceptor de íon hidrogênio, que é reduzido a NADH representando o primeiro passo do metabolismo do etanol. A maior parte da energia do etanol é produzida pela oxidação de acetaldeído para dióxido de carbono e água. O segundo produto da oxidação do etanol é o ácido etanoico, produzido através da enzima aldeído desidrogenase (ALDH). O acetaldeído prejudica diversos transportes mitocondriais e a fosforilação oxidativa mitocôndria, que, segundo Lehninger, Nelson e Cox (2002) é o estágio final do metabolismo produtor de energia. O ácido etanoico aumenta a contratilidade miocárdica, o fluxo sanguíneo coronariano e o débito cardíaco.

d) manter um peso saudável: a resistência ao fluxo de sangue por um vaso é

diretamente proporcional ao comprimento do vaso sanguíneo. Quanto mais longo o vaso sanguíneo, maior a resistência. Pessoas obesas frequentemente tem hipertensão porque os vasos sanguíneos adicionais, no tecido adiposo, aumentam o comprimento total dos vasos sanguíneos. Estima-se que 650 km de vasos sanguíneos adicionais se desenvolvam para cada quilo extra de gordura (TORTORA; DERRICKSON, 2010);

- e) evitar o estresse;
- f) praticar exercícios físicos.

2.1. Classes de medicamentos para o controle da HAS

Além das atividades físicas e mudança na alimentação, não se pode deixar de lado o tratamento com medicamentos destinados a este fim. Há várias classes de medicamentos para hipertensão arterial, sendo prescrita a que melhor se adapta no paciente.

2.1.1 Diuréticos

Os diuréticos aumentam o fluxo urinário e a excreção dos íons sódio, potássio e bicarbonato, e são utilizados para ajustar o volume e/ou a composição das soluções corporais em várias situações clínicas que incluem hipertensão, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, síndrome nefrótica e cirrose (JACKSON, 2005). De acordo com Tortora e Derrickson (2010), qualquer aumento no volume sanguíneo, como a retenção de água no corpo, tende a aumentar a pressão sanguínea. Geralmente são associados com algum de outra classe, para melhores resultados. Eles agem antes da porção final do túbulo contornado distal (BATLOUNI, 2009), conforme a Figura 4.

A urina é formada no glomérulo, onde é submetida à ultrafiltração, tornando-se isenta de componentes celulares não filtráveis, como hemácias, leucócitos e proteínas plasmáticas. Durante sua passagem pelo lúmen do néfron este fluido praticamente aprateado é submetido a diversas alterações na sua composição; alguns de seus componentes são reabsorvidos quase que integralmente para o interior dos vasos sanguíneos renais, como água e vários eletrólitos (íons potássio, sódio, cloreto e bicarbonato) (KOROLKOVA; BURCKHALTER, 1988).

Os diuréticos são divididos em três classes: de alça, tiazídicos, e poupadores de potássio.

2.1.1.1 Diuréticos de alça

São utilizados para tratamento da HAS quando associado com insuficiência renal ou insuficiência cardíaca sistólica (COUTO, 1998). Os diuréticos de alça inibem a reabsorção de íons sódio e íons cloreto, agindo sobre íons sódio, potássio e cloreto, co-transportando no membro ascendente espesso da alça de Henle (Figura 4) do rim competindo para o local de ligação de cloreto (HALL, 2011). A membrana da alça de Henle tem pouca permeabilidade em água (EATON e POOLER, 2006), e, segundo Clark *et al.* (2013), a osmolaridade aumenta ao longo da porção descendente da alça de Henle, em decorrência do mecanismo de contracorrente, que praticamente triplica a concentração de íons sódio e íons cloreto, como mostra a Figura 5. O mais conhecido é o Furosemida.

2.1.1.2 Diuréticos tiazídicos

Inibem a reabsorção dos íons sódio e cloreto, principalmente no túbulo contorcido distal (MORA, 2015). Segundo Batlouni, juntamente com os β -bloqueadores, diuréticos tiazídicos foram os fármacos mais utilizados no tratamento da hipertensão arterial, nos últimos 40 anos, com eficácia comprovada na redução da morbidade e da mortalidade relacionadas à doença. São medicamentos de baixo custo e boa tolerabilidade e apresentam efeitos potencializadores para os demais anti-hipertensivos (2009).

De acordo com Clark *et al.* (2013), eles diminuem a pressão arterial inicialmente por aumentar a excreção de íons sódio e água, ocorrendo uma redução do volume extracelular, consequentemente diminuindo a hipertensão arterial. Os diuréticos poupadores de potássio são utilizados associadamente com os tiazídicos para repor o potássio excretado, um exemplo é o Hidroclorotiazida.

2.1.1.3 Poupadores de potássio

Apresentam pequena eficácia diurética, mas, quando associados aos tiazídicos e aos diuréticos de alça, são úteis na prevenção e no tratamento de hipopotassemia (deficiência de íons potássio). Seu uso em pacientes com redução da função renal poderá acarretar em hiperpotassemia (alta concentração de íons potássio) (BRASIL, 2010). Conforme Clark *et al.* (2013), eles atuam no túbulo coletor inibindo a reabsorção de íons sódio e a excreção de íons potássio.

2.1.2 Inibidores adrenérgicos

Também conhecido como simpaticolítico (ligado ao sistema nervoso), de acordo com Korolkovas e Burckhalter (1988), inibem seletivamente determinadas respostas do estímulo simpático, que regula a pressão arterial por meio de um mecanismo de barorreflexo (TAVARES; PLAVINIK, 1998). Segundo Hall, o reflexo barorreceptor é o mais conhecido dos mecanismos nervosos de controle da pressão arterial. Basicamente, esse reflexo é desencadeado por receptores de estiramento, referidos como barorreceptores ou pressorreceptores, localizados em pontos específicos das paredes de diversas grandes artérias sistêmicas. O aumento da pressão arterial estira os barorreceptores, fazendo com que transmitam sinais para o sistema nervoso central. Sinais de “feedback” são enviados de volta para o sistema nervoso autônomo para a circulação, reduzindo a pressão arterial até seu nível normal” (2011).

Os sinais dos barorreceptores do arco da aorta e demais locais são transmitidos através de nervos para a região bulbar do tronco encefálico (HALL, 2011), como mostram as Figuras 6 e 7. Além disso, esta classe de anti-hipertensivos é subdividida em três classes: ação central, α -bloqueadores e β -bloqueadores.

2.1.2.1 Ação central

Determinam uma importante redução no efluxo simpático e, portanto, na atividade desse sistema na periferia e, conseqüentemente, da pressão arterial. Determinam também aumento na atividade do sistema nervoso parassimpático, com conseqüente redução na frequência cardíaca (KOHLMANN JR., 2001).

Os sistemas parassimpático e simpático constituem a parte periférica do sistema nervoso e tem ação oposta. O simpático é responsável por aumentar a frequência cardíaca enquanto o parassimpático diminui este efeito (TORTORA; DERRICKSON, 2010).

2.1.2.2 α -bloqueadores

Em referência a estes medicamentos, Clark *et al.* (2013) afirma que estes fármacos bloqueiam o sistema do receptor adrenérgico α que faz com que o sistema simpático não

funcione como o esperado e com o bloqueio desses receptores reduz o tônus simpático dos vasos sanguíneos, resultando em menor resistência vascular periférica que induz a taquicardia reflexa resultante da redução da pressão arterial. De acordo com as IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, podem, com o tempo, tendo que usar maiores dosagens, pois as iniciais podem não funcionar a longo prazo (BRASIL, 2010).

2.1.2.3 β -bloqueadores

Segundo Clarck *et al.*, os bloqueadores β -adrenérgicos diminuem a demanda de oxigênio do miocárdio reduzindo a frequência e a força de contração do coração. Eles suprimem a ativação do coração bloqueando os receptores β_1 e reduzem o trabalho do coração diminuindo a frequência, a contratilidade e o débito cardíaco e a pressão arterial. Com os β -bloqueadores, a demanda de oxigênio pelo miocárdio se reduz durante o exercício e o repouso” (2013).

Dentre os β -bloqueadores, os mais utilizados são o Atenolol e o Propranolol.

2.1.3 Vasodilatadores diretos

Segundo o Caderno de Atenção à Saúde Básica (2006), os vasodilatadores diretos são utilizados tanto para o tratamento quanto para emergências hipertensivas. Atuam sobre o músculo liso vascular e/ou sobre o endotélio vascular adjacente para diminuir o tônus vascular. Eles atuam, em sua maioria, ao reduzir a contratilidade dos complexos actina-miosina nas células musculares lisas vasculares (GOLAN *et al.*, 2009). De acordo com os autores Junqueira e Carneiro (2013) actina e miosina são proteínas que compõem o músculo esquelético. A actina, que atua como cofator, interage com a miosina que é responsável pela hidrólise do ATP (energia) para liberar a energia para a contração muscular.

2.1.4 Bloqueadores dos canais de cálcio

Essas drogas desempenham ações distintas sobre o sistema cardiovascular, podendo ser mais específicas e potentes na musculatura vascular arterial sistêmica, coronariana e miocárdica, ou no sistema de condução sanguínea cardíaca. Promovem regressão da hipertrofia ventricular esquerda e

melhoram o desempenho diastólico do ventrículo esquerdo (OIGMAN E FRITSCH, 1998).

Segundo Moreira, Constantino e Norberto, os íons Ca^{2+} desempenham um papel vital em muitos processos biológicos; eles fazem a ligação entre a estimulação elétrica e a contração e secreção celulares, ativam uma série de células excitáveis, participam no controle, armazenamento e utilização de energia pela célula e são ainda importantes a nível da homeostase e do metabolismo do osso” (1990).

Quando uma fibra muscular lisa ou uma fibra muscular cardíaca é despolarizada, as alterações de voltagem produzidas na membrana celular abrem os canais permitindo que o cálcio extracelular entre e inicie a contração muscular (POLÓNIA; GUIMARÃES, 1989). Por outro lado, quando uma fibra muscular lisa é estimulada pela noradrenalina (ou por alguns outros agonistas), uma quantidade significativa do cálcio que aparece no citosol provém de depósitos intracelulares, de onde é retirado (POLÓNIA; GUIMARÃES, 1989).

2.1.5 Inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), bloqueadores do receptor AT₁, da angiotensina (II) (ARA II ou BRA) e inibidor direto da renina

A aldosterona é um mineral corticoide (hormônio do sistema endócrino) que regula a homeostasia dos íons sódio e íons potássio, ajustando a pressão arterial e o volume sanguíneo (TORTORA; DERRICKSON, 2010). Quando a hipertensão arterial diminui, há a excreção da renina.

Segundo Hall, A renina é uma enzima que é sintetizada e armazenada na forma inativa chamada pró-renina nas células justaglomerulares (células JG) dos rins, que se situam nas paredes das arteríolas aferentes imediatamente proximais aos glomérulos. Quando a pressão arterial cai, reações intrínsecas dos rins fazem com que muitas das moléculas de pró-renina nas células JG sejam clivadas, liberando a renina” (2011).

A liberação de renina pelo córtex renal no sangue é estimulada pela redução da pressão arterial renal, estimulação renal simpática e diminuição do aporte de sódio ou aumento da concentração de sódio no túbulo renal distal (BENOWITZ, 2014).

A renina age na proteína plasmática

angiotensinogênio (ou substrato de renina), convertendo-a a angiotensina I, que é um peptídeo com dez aminoácidos, e que a seguir é clivada com o auxílio da enzima peptidildipeptidase, que hidrolisa a angiotensina I em angiotensina II, com oito peptídeos. É nesta enzima que os inibidores da ECA atuam (BHATTACHARYA; ALPER, 2009; HALL, 2011; TORTORA; DERRICKSON, 2010; JACKSON, 2003; BENOWITZ, 2014).

A angiotensina II, em contato com receptores, é responsável por inúmeras ações, inclusive elevação dos níveis da pressão arterial por vasoconstrição secundária à ação direta na camada muscular da parede vascular, aumentando a contratilidade miocárdica, estimulando a liberação da aldosterona nas adrenais, provocando retenção hídrica, também estimulando a secreção de catecolaminas e da ação do sistema simpático (VARGAS FILHO, 2007).

De acordo com Ramos e Casali (2012), o bloqueio dos receptores AT₁ por antagonismo inibe a contração da musculatura lisa vascular causada pela angiotensina II assim como previne e revertem todos os seus demais efeitos conhecidos. Como consequência, ocorre vasodilatação, excreção de sódio e diminuição da atividade noradrenérgica.

Segundo Bhattacharya e Alper (2009), inibição do AT₁ pode resultar em relaxamento das células musculares lisas vasculares e, portanto, em diminuição da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial. Ele também é o responsável por liberar íons cálcio. Inibidores da renina estão sendo utilizados quando há hipertensão resistente, ou seja, quando houver predomínio de um aumento da atividade do sistema renina-angiotensina, e cujo bloqueio não tenha sido completo com outros inibidores, como ECA e ARA II (BORTOLOTTI; MALACHIAS, 2009).

A Figura 8 mostra o mecanismo vasoconstritor da renina-angiotensina para o controle da pressão arterial.

Os medicamentos mais utilizados são: Captopril, Enalapril (inibidores da ECA) e Losartana (bloqueadores do receptor AT₁).

3.1 Breve conceito sobre farmacologia

Thomas (2007) afirmou que para um fármaco ser eficiente no tratamento da

determinada patologia, ele deve ser solúvel em lipídios e em água. A solubilidade do fármaco vai depender da estrutura química, assim como sua polaridade: polar ou apolar, e as estruturas ligantes. Assim, polar é dissolvido pelo seu semelhante (água) e apolar pelos lipídeos. A solubilidade também vai depender do seu pH, determinante pelo pH do fármaco, dando a preferência para as bases fracas, pois formas não ionizadas atravessam mais facilmente as membranas celulares. O pH vai depender da constante de ionização (pKa) do local da absorção (Clark *et al.*, 2013).

De acordo com Wilkinson (2003), os fármacos lipossolúveis são reabsorvidos e voltam para a circulação sistêmica durante a passagem através dos túbulos renais. O metabolismo hidrofílico é fundamental para a eliminação desses compostos e, em alguns casos, são gerados metabólitos com atividade biológica potente ou propriedades tóxicas, causando potencial ecotoxicológico.

O metabolismo dos fármacos é essencial para a eliminação pela urina. Há dois tipos: fase I e fase II (WILKINSON, 2013; VON ZASTROW, 2014; RANG *et al.*, 2007):

a) Fase I: os metabólitos dos fármacos são muitas vezes mais reativos que o fármaco original, mas, em outros casos, perdem a perda da atividade farmacológica. São ligados com o grupo hidroxila, por exemplo. Caso sejam muito polares, podem ser excretados de imediato. Se não forem eliminados, tornam-se ativos.

b) Fase II: se o fármaco não é excretado na Fase I, ele é enviado para a Fase II para se ligar com conjugados, e assim são inativos e eliminados.

3.2 Contaminação por medicamentos para hipertensão nos efluentes e esgotos sanitários

Com a Farmácia Popular, a população consegue os medicamentos mais facilmente, podendo assim tratar a patologia determinada, como a hipertensão arterial. Com o aumento do número de casos de HAS e o acesso aos medicamentos para tratamento da patologia, a concentração desses fármacos, bem como a dos seus metabólitos aumentaram nos recursos hídricos podendo vir a gerar efeitos ecotoxicológicos, como do meio ambiente por meio dos princípios ativos de determinados medicamentos (CIM- RS, 2011).

De acordo com Archelaet *al*, podemos definir poluição como toda e qualquer forma de alteração das propriedades naturais, quer sejam físicas, químicas ou biológicas, que venha a ocorrer no meio ambiente. Dessa forma, devemos distinguir poluição de contaminação, pois esta representa um risco em potencial à natureza, sendo, portanto, mais pernicioso ao meio ambiente e à saúde humana” (2003).

A contaminação de efluentes e esgotos sanitários por fármacos preocupa pela grande quantidade de medicamentos e concentrações em todos os países. Segundo João (2011), apenas no Reino Unido, estudos realizados revelaram a presença de fármacos em concentrações maiores que um micrograma por litro no meio aquático.

A contaminação medicamentosa tem como consequência efeitos que ainda não são muito bem conhecidos, entretanto, a grande preocupação em relação à sua presença, na água, são os potenciais efeitos adversos para a saúde humana, animal e de organismos aquáticos (JOÃO, 2011).

O conhecimento da eficiência de remoção dos compostos farmacêuticos nos sistemas atuais de tratamento de efluentes e de esgoto sanitário é de grande importância, pois no futuro podem ser necessárias adaptações, ou mesmo a implantação de sistemas de tratamento complementares e mais eficazes para a remoção de fármacos do ambiente (BROOKS *et al.*, 2002).

No entanto, não há nenhum padrão estabelecido pelos órgãos ambientais para a concentração de fármacos nos efluentes e no esgoto sanitário. Com isso é necessário conhecer os padrões ecotoxicológicos, para poder relacioná-los às concentrações presentes nos efluentes (VON WOLFF, 2011), como o Artigo 18 da Resolução nº 430 do Conama (BRASIL, 2011), que determina que o efluente gerado não deverá causar ou possuir potencial para causar efeitos tóxicos aos organismos aquáticos no corpo receptor, assim como o tratamento realizado na ETE.

Muitas vezes o não cumprimento desta resolução é pelo fato de não ter um método de tratamento desenvolvido para a remoção do fármaco, ou até mesmo adaptações para o método existente, já que os métodos utilizados muitas vezes são incapazes de remover o fármaco (BILA e DEZOTTI, 2003).

Os medicamentos mais utilizados pela

população são: Furosemida, Hidroclorotiazida, Atenolol, Propranolol, Captopril, Enalapril e Losartana. Na Tabela 1 estão as propriedades químicas dos medicamentos e na Figura 9, suas respectivas fórmulas estruturais.

O tratamento de esgoto é essencial para a conservação da saúde humana e do meio ambiente, entretanto, nem todas as substâncias são removidas nos processos convencionais de tratamento, e assim são lançados nos corpos receptores (COLAÇO; ZAMORA; GOMES, 2014).

De acordo com Brandt (2012), as condições operacionais e configurações das diversas unidades do tratamento podem influenciar nos mecanismos, como fotodegradação, volatilização e transformações químicas e biológicas dos compostos, deixando-os livres para atacar o meio ambiente.

As ETEs normalmente empregam o tratamento biológico e, em poucos casos, uma forma de tratamento avançado. As unidades de tratamento são projetadas para reduzir a carga de poluentes orgânicos e, eventualmente, nutrientes e patógenos. Entretanto, as ETEs não são projetadas especificadamente para remover microcontaminantes (BRANDT, 2012).

3.3 Os efluentes contaminados por fármacos

Segundo Bila e Dezotti, recentemente, o monitoramento de fármacos residuais no meio ambiente vem ganhando grande interesse devido ao fato de muitas dessas substâncias serem frequentemente encontradas em efluentes de Estações de Tratamento de Esgoto (ETEs) e águas naturais, em concentrações na faixa de $\mu\text{g L}^{-1}$ e ng L^{-1} (2003).

Cada ano é detectado um novo medicamento não diluído em água. Quando há apenas um único fármaco com baixas concentrações, não há muito risco à saúde. Mas, se há exposição prolongada, mesmo sendo em baixas concentrações, o risco não pode ser ignorado (PEÑATE, 2009). Alguns fármacos eliminados do organismo podem sofrer biodegradação pelos microrganismos nas ETEs e retornar à forma original (forma inalterada) (TAMBOSI *et al.*, 2010). Os contaminantes emergentes são encontrados em baixas concentrações, na ordem de nanograma por litro (ng L^{-1}) e estão presentes em diversas matrizes ambientais como águas superficiais e

subterrâneas, sedimentos e alimentos. As técnicas analíticas têm sido empregadas para a detecção e quantificação destes contaminantes, estão as separações como as cromatográficas (OSAWA, 2013).

Os fármacos não degradados em ETEs são lançados em corpos hídricos, causando a poluição do mesmo, e o lodo gerado é lançado como adubo em campos agrícolas, causando a poluição do solo e, conseqüentemente, águas superficiais e, quando introduzidos no ambiente eles podem afetar os animais e atingir órgãos, tecidos, células ou biomoléculas com funções semelhantes à dos humanos (ROSA, 2008).

Os processos, como coagulação, filtração, ozônio, oxidação avançada nanofiltração e osmose reversa são utilizados para a remoção de pelo menos 50% dos fármacos em água (OMS, 2011).

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A Furosemida, pertencente a classe de diuréticos atuantes na alça de Henle e o Hidroclorotiazida, da classe de diuréticos tiazídicos, ambos pouco solúveis em água e fotodegradáveis (SANTOS, 2012), foram detectados nos efluentes italianos. Uma pesquisa feita por Zucatto, Castiglioni e Fanelli (2005) em estações de tratamento de esgoto de algumas cidades da Itália, foram detectados uma concentração de furosemida de aproximadamente 600 ng L^{-1} e 450 ng L^{-1} respectivamente, detectado por Cromatografia líquida com espectrômetro de massa (LC-MS). Pascoe, Karntanut e Muller (2003) demonstraram, por meio de um estudo realizado com a exposição crônica do acnidário *Hydravulgaris*, que não houve concentração letal (CL) por parte da furosemida, através da análise por espectroscopia-UV. Não houve informações sobre a Hidroclorotiazida.

Os medicamentos Atenolol e Propranolol, da classe inibidores adrenérgicos, mais especificamente sendo β -bloqueadores também foram testados em seres aquáticos. Oliveira *et al.* (2012) constatou que houve CL por parte do Atenolol em torno de $271,99 \text{ mg L}^{-1}$ em peixes utilizados no experimento e que a mortalidade provavelmente não seja pelo mecanismo de ação do fármaco, mas sim ao desequilíbrio osmótico causado pela elevada concentração do fármaco. Na Baía de Todos os Santos (Brasil), foi

identificado na água, por Beretta *et al.* (2014), altas concentrações de vários medicamentos, incluindo Atenolol na concentração de $9,84 \text{ ng g}^{-1}$, analisado por LC-MS. Um estudo realizado por Hugget *et al.* (2002), propranolol foi o fármaco mais tóxico entre os β -bloqueadores testados, causando a redução do número dos ovos produzidos pelos peixes utilizados no experimento e, conforme Fent, Weston e Caminada (2006), concluiu-se que também provoca alterações no sistema cardiovascular. Captopril, Enalapril e Losartana fazem parte do sistema ligado: angiotensina I e II e renina. O Captopril é um fármaco pouco estudado (FREITAS, 2014), pois segundo o Inmetro (2012), sua persistência na água é baixa, com baixo potencial de bioacumulação, mas pode apresentar toxicidade. O estudo realizado por Salgado *et al.* (2010), encontrou Captopril em águas residuais em Portugal na faixa de 32 ng L^{-1} e $1,32 \text{ ng L}^{-1}$, sendo a faixa mínima e máxima respectivamente. Valdés *et al.* (2014) avaliou o potencial toxicológico de Enalapril no rio Suquia, na Argentina, por LC-MS. O valor encontrado de concentração deste fármaco foi de $0,6 \text{ ng L}^{-1}$ e $8,8 \text{ ng L}^{-1}$ sendo respectivamente o valor máximo e mínimo, porém não foi avaliado potencial de bioacumulação. O Enalapril se degrada em enalaprilato e é eliminado pela urina pelas duas formas, porém não foi encontrado estudo de toxicologia em ambientes aquáticos (ANVISA, 2015; MAGUERANO, 2013; CHIARELLO, 2014). Com relação a Losartana, Yamamoto *et al.* (2012) em um experimento realizado com crustáceos, observou efeito agudo causado foi na concentração média de $175,26 \text{ mg L}^{-1}$ e o efeito crônico na concentração de 100 mg L^{-1} , e, de acordo com outro experimento realizado por Yamamoto *et al.* (2014), 70 mg L^{-1} foi o efeito crônico observado em ouriço-do-mar.

Sendo assim, suponha-se que a quantidade de fármacos ingerido podem variar de acordo com a região pesquisada (OMS, 2011).

CONCLUSÕES:

Os anti-hipertensivos são um dos medicamentos mais utilizados pela população. São vários os tipos de ação no organismo, e o medicamento escolhido vai depender do tipo de hipertensão e da adaptação do paciente. O uso de diuréticos é realizado quando há retenção de sais, como sódio,

potássio e bicarbonato, aumentando a HAS. O Hidroclorotiazida (tiazídico) e o Furosemida (de alça) são dois dos medicamentos mais utilizados desse tipo, normalmente em associação com β -bloqueadores. Porém, o Furosemida é utilizado quando há insuficiência renal ou cardíaca.

Os anti-hipertensivos inibidores adrenérgicos são relacionados com o sistema nervoso central, onde a pressão arterial é controlada através de um mecanismo de barorreflexo, responsável pela circulação. Assim que é percebido um aumento da circulação, é enviado uma resposta ao sistema nervoso autônomo para a diminuição do fluxo de sangue. Os fármacos mais utilizados dessa classe são o Atenolol e Propranolol, ambos β -bloqueadores.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina e os bloqueadores do receptor AT_1 da angiotensina (II), atuam na renina, que é a responsável pela produção da angiotensina I e angiotensina II, responsável pelo aumento da pressão arterial. O uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina é responsável por não converter a angiotensina I em angiotensina II, inibindo a enzima. Dois medicamentos mais utilizados dessa classe são Captopril e Enalapril. Os bloqueadores do receptor AT_1 da angiotensina (II) agem na angiotensina II, bloqueando-a.

Como o uso desses medicamentos são frequentes, é possível que a carga poluidora aumente o ambiente aquático e, consequentemente, podendo causar danos ao meio ambiente. Como os estudos sobre o comportamento do ambiente aquático exposto aos medicamentos e seus metabólitos são recentes, encontrou-se pouca bibliografia para a presente revisão. Os fármacos mencionados nessa revisão são os mais utilizados pela população, variando em cada região. Furosemida, Hidroclorotiazida, Captopril e Enalapril não apresentaram informações toxicológicas para o estudo. Porém, Atenolol, Propranolol e Losartana foram encontrados problemas, como bioacumulação, toxicidade e concentração letal para o ambiente aquático. As técnicas de detecção em concentrações mais baixas estão sendo aprimoradas, assim como estudos sendo realizados para verificar a toxicidade, e assim tratar os efluentes de forma mais eficaz.

REFERÊNCIAS:

1. APPEL, L. J.; BRANDS, M. W.; DANIELS, S.

- R.; KARANJA, N.; ELMER, P. J.; SACKS, F. M. **Dietary Approaches to Prevent and Treat Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension**, v. 47, n. 02, p.296-308, jan. 2006. Disponível em: <<http://hyper.ahajournals.org/content/47/2/296>>. Acesso em: 06 Jul. 2016.
2. AQUINO, S. F. de; BRANDT, E. M. F.; CHERNICHARO, C. A. de L. **Remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgoto: revisão da literatura**. Engenharia Sanitária Ambiental, v. 18, n. 03, p.187-204, jul/set. 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-41522013000300187&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 16 Maio 2016.
3. ARCHELA, E.; CARRARO, A.; FERNANDES, F.; BARROS, O. N. F.; ARCHELA, R. S. **Considerações sobre a geração de efluentes líquidos em centros urbanos**. Revista Geografia, Londrina, n. 01, vol. 12, p.517-525, Jan/Jun.2013. Disponível em: <<http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/geografia/article/view/6711/6055>>. Acesso em: 16 Maio 2016.
4. BATLOUNI, M. **Diuréticos**. Revista Brasileira de Hipertensão, v. 16, n. 04, p. 211-214, 2009. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/16-4/05-diureticos.pdf>>. Acesso em: 08 Ago. 2016.
5. BELISÁRIO, M.; BORGES, P. S.; GALAZZI, R. M.; DEL PIERO, P. B.; ZORZAL, P. B.; RIBEIRO, A. V. F. N.; RIBEIRO, J. N. **O emprego de resíduos naturais no tratamento de efluentes contaminados por fármacos poluentes**. Revista Científica Internacional, v. 02, n. 10, nov./ dez. 2009. Disponível em: <<http://www2.interscienceplace.org/ojs/index.php/interscienceplace/article/view/102/98>>. Acesso em 18 Set. 2016.
6. BENOWITZ, N. L. Agentes anti-hipertensivos. In: KATZUNG, B.G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. Acesso em: 06 Ago. 2016.
7. BERETTA, M.; BRITTO, V.; TAVARES, T. M.; SILVA, S. M. T.; PLETSH, A. L. **Occurrence of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in marine sediments in the Todos os Santos Bay and the north coast of Salvador, Bahia, Brazil**. Journal Of Soils And Sediments, v. 14, n. 07, p.1278- 1286, 8 abr. 2014. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s11368-014-0884-6>>. Acesso em: 15 Nov. 2016.
8. BHATTACHARYA, M.; ALPER, S. L. **Farmacologia da contratilidade cardíaca**. In: GOLAN, D. E.; TASHJIAN JR., A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. (org). **Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2 ed. Guanabara Koogan, 2009. Acesso em 06 Ago. 2016.
9. BILA, D. M.; DEZOTTI, M. **Fármacos no meio ambiente**. Química Nova, v. 26, n. 04, p.523-530, fev. 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422003000400015>. Acesso em 15 Abr. 2016.
10. BISHOP, M. L.; FODY, E. P.; SCHOEFF, L. E. **Química Clínica: princípios, procedimentos y correlaciones**. Traduzido por Francisco Sánchez Frago e Carina Amador Vázquez. 5 ed. México: McGraw Hill, 2006, 732 p. Acesso em: 10 Jul. 2016.
11. BLANCO, A. **Química Biológica**, 8. ed. Ed. El Ateneo, 2013. 610 p. Acesso em: 10 Jul. 2016.
12. BORTOLOTO, L. A.; MALACHIAS, M. V. B. **Novos medicamentos na hipertensão resistente**. Revista Brasileira de Hipertensão, v. 16, n. 01, p. 13-15, 2009. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/16-supl1/06-medicamentos.pdf>>. Acesso em: 7 Ago 2016.
13. BRANDT, E. M. F. **Avaliação da remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em sistemas simplificados de tratamento de esgoto (reatores UASB seguidos de pós tratamento)**, 2012. Dissertação de Mestrado de curso (Mestre em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos). Universidade Federal de Minas Gerais. Disponível em: <<http://www.smarh.eng.ufmg.br/defesas/1000M.PDF>>. Acesso em: 09 Nov. 2016.

14. BRASIL, **Lei 430/2011**. Conselho Nacional do Meio Ambiente. Disponível em: <<http://www.mma.gov.br/port/conama/legiabre.cfm?codlegi=646>>. Acesso em 80 Ago. 2016.
15. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Anvisa. **Laboratório Sandoz. Maleato de Enalapril**, 2015. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/formVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11518962016&pIdAnexo=3038541>. Acesso em: 15 nov 2016.
16. BRASIL. **Caderno de Atenção Básica: Hipertensão Arterial Sistêmica**. Ministério da Saúde, Brasília, n. 15, 2006. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/8-4/epidemiologia.pdf>>. Acesso em 30 Abr. 2016.
17. BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**, v. 02, 5 ed. 2010. Acesso em: 01 Nov de 2016.
18. BRASIL. **VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão**. Revista Brasileira de Hipertensão, v. 17, n. 01, 2010. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz_hipertensao_associados.pdf>. Acesso em: 05 Maio 2016.
19. BROOKS, B. W. TURNER, P. K.; STANLEY, J. K.; WESTON, J. J.; GLIDEWELL, E. A.; FORAN, C. M.; SLATTERY, M.; LA POINT, T. W.; HUGGET, D. B. **Water borne and sediment toxicity of fluoxetine to select organisms**. *Chemosphere*, v. 52, n. 01, p.135-142, Jul. 2003. Disponível em: <<http://europemc.org/abstract/med/12729696>>. Acesso em: 15 Nov. 2016.
20. BUNDCHEN D. C.; SCHENKEL, I. C.; SANTOS, R. Z.; CARVALHO, T. **Exercício Físico controla a pressão arterial e melhora a qualidade de vida**. Revista Brasileira de Medicina e Esporte, v. 19, n. 02, p. 91- 95, mar/abr. 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-86922013000200003>. Acesso em: 06 Jul. 2016.
21. CALDERÓN, L. G. R. **Resistance of Salmonella to conventional antimicrobials for their treatment**. Revista CES Medicina Veterinaria y Zootecnia, Medellín, v. 7, n. 01, p. 115-127, jan/jun. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1900-96072012000100010>. Acesso em 4 Maio 2016.
22. CENTA, M. C. **Gestão do sistema de resíduos sólidos - medicamentos: estudo de caso em Boa Vista do Buricá**. Trabalho de conclusão de curso (Especialização em Gestão em Saúde)- Curso de Administração, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2012. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/67737>>. Acesso em 4 Maio 2016.
23. CHIARELLO, M. **Análise dos fármacos Enalapril, Metformina, Paracetamol, Tetraciclina e seus produtos de degradação por UHPLC- MS/MS após processo de tratamento biológico associado a membranas em efluente hospitalar**, 2014. Dissertação de Mestrado de curso (Mestre em Engenharia de Processos e Tecnologia) – Curso de Engenharia, Universidade de Caxias do Sul. Disponível em: <<https://repositorio.ucs.br/xmlui/handle/11338/817>>. Acesso em: 11 Nov. 2016.
24. CIM-RS. Centro de Informações sobre Medicamentos do Rio Grande do Sul. **Descarte de Medicamentos**, n. 02, maio, 2011. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/boletimcimrs/descarteboletim.pdf>>. Acesso em: 11 Nov. 2016.
25. CLARK, M. A. **Farmacologia Ilustrada**. Tradução de Augusto Langeloth. 5 ed. Porto Alegre: ArtMed, 2013, 612 p. Acesso em 10 Jul. 2016.
26. COLAÇO, R.; PERALTA-ZAMORA, P. G.; GOMES, E. C. **Poluição por resíduos contendo compostos farmacêuticamente ativos: aspectos ambientais, geração a partir dos esgotos domésticos e a situação do Brasil**, Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, p. 539-548, 2014. Acesso em: 06 Ago. 2016.
27. CORRÊA, T. D., NAMURA, J. J.; SILVA, C. A. P.; CASTRO, M. G.; MENECHINI, A.; FERREIRA, C. **Hipertensão Arterial Sistêmica: atualidades sobre sua epidemiologia, diagnóstico e tratamento**. Arquivo Médico ABC, São Paulo, v. 32, n. 02, p. 91-101, 2006. Disponível em:

<<https://www.portalnepas.org.br/amabc/article/view/260>>. Acesso em: 30 Abril 2016.

28. COUTO, A. A. de. **Farmacologia cardiovascular: aplicada à clínica**. Riode Janeiro:Revinter, 2 ed. 1998. 315 p. Acesso em: 05 Jul. 2016.
29. DOSSE, C.; CESARINO, C. B.; MARTIN, J. F. V.; CASTEDO, M. C. A. **Fatores associados à não adesão dos pacientes ao tratamento de Hipertensão Arterial**. Revista Latino-Americana de Enfermagem, v. 17, n. 2, mar/abr. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rlae/v17n2/pt_10.pdf>. Acesso em: 6 Jul. 2016.
30. EATON, D. C.; POOLER, J. P.; BARROS, E. (Rev.). **Fisiologia renal de Vander**. 6 ed. Porto Alegre: ARTMED, 2006. 254 p. Acesso em: 01 Ago 2016.
31. ERICHSEN, M. M. LOVAS, K.; SKINNINGSRUD B.; WOLFF, A. B.; UNDLIN, D. E.; SVARTBERG, J.; FOUGNER, K. J.; BERG, T. J.; BOLLERSLEV, J.; MELLA, B.; CARLSON, J. A.; ERLICH, H.; HUSEBYE, E. S. **Clinical, Immunological, and Genetic Features of Autoimmune Primary Adrenal Insufficiency: Observations from a Norwegian Registry**. The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 94, n. 12, p.4882-4890, dez. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858318>>. Acesso em: 13 Maio 2016.
32. FARJADO, C. **A importância da abordagem não-farmacológica da hipertensão arterial na Atenção Primária à Saúde**. Revista Brasileira de Medicina de família e comunidade, v. 01, n. 04, p. 107-118, jan/mar. 2006. Disponível em: <<https://www.rbmf.org.br/rbmfc/article/view/30>>. Acesso em: 6 Jul. 2016.
33. FENT, K; A WESTON,; CAMINADA, D. **Ecotoxicology of human pharmaceuticals. aquatic toxicology**, v. 76, n. 02, p.122-159, 10 fev. 2006. Elsevier BV. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16257063>>. Acesso em: 15 Nov. 2016.
34. FERREIRA, J. A. M. **Tratamento de Efluentes**. In: VII Encontro Nacional Sobre Métodos dos Laboratórios da Embrapa, 2003, Jaguariúna, v. 01, p. 1-26. Disponível em: <<http://www.cnpsa.embrapa.br/met/images/arquivos/08MET/Palestras/tratamentoeffluentes.pdf>>. Acesso em: 01 Jun. 2016.
35. FREITAS, J. R. L. **Caracterização dos produtos de degradação do Captopril por espectrometria de massas de alta resolução e avaliação da toxicidade após a fotocatalise heterogênea (TiO₂/UV-C)**, 2014. Dissertação de Mestrado de curso (Mestre em Engenharia Ambiental) – Curso de Engenharia Ambiental, Universidade Federal de Ouro Preto. Disponível em: <http://www.repositorio.ufop.br/bitstream/123456789/4212/1/DISSERTACAO_Caracteriza%C3%A7%C3%A3oProdutosDegrada%C3%A7%C3%A3o.pdf>. Acesso em: 15 Nov. 2016.
36. GARCIA, E. A. C. **Biofísica**. São Paulo: Sarvier, 2002. 387 p. Acesso em: 06 Jul. 2016.
37. GINEBRED, A. MUÑOS, I.; ALDA, M. L.; BRIX, R.; DOVAL, J. L.; BARCELÓ, D. **Environmental risk assessment of pharmaceuticals in rivers: Relation ships between hazard indexes and aquatic macroinvertebrate diversity indexes in the Llobregat River (NE Spain)**. EnvironmentInternational, v. 36, n. 02, p.153-162, fev. 2010. EnvironmentInternational, v. 36, n. 02, p.153-162, fev. 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com.ez116.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0160412009002098>>. Acesso em: 17 Abr. 2016.
38. GONTIJO, M. de F.; RIBEIRO, A. Q.; KLEIN, C. H.; ROZENFELD, S.; ACURCIO, F. A. **Uso de anti-hipertensivos e antidiabéticos por idosos: inquérito em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil**. Caderno Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 28, n. 07, p. 1337-1346, jul, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012000700012>. Acesso em 28 Abr. 2016.
39. HADDY, F. J.; VANHOUTTE, P. M.; FELETOU, M. **Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. AJP: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 290, n. 3, p.46-52, 29 set. 2005. American Physiological Society. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16467502>>. Acesso em: 30 Jul. 2016.

40. HALL, J. E. **Guyton e Hall: Tratado de Fisiologia Médica**. Tradução de Alcides Marinho Junior *et al.* 12 ed. Porto Alegre: Elsevier, 2011, 1115 p. Acesso em: 05 Jul. 2016.
41. HUGGETT, D. B.; BROOKS, B. W.; PETERSON, P.; FORAN, C. M.; SCHLENK, D. **Toxicity of Select Beta Adrenergic Receptor-Blocking Pharmaceuticals (B-Blockers) on Aquatic Organisms**. *Archives Of Environmental Contamination And Toxicology*, v. 43, n. 2, p.229-235, 17 out. 2001. Springer Nature. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s00244-002-1182-7>>. Acesso em: 11 Nov. 2016.
42. INMETRO. **Ficha de informações de segurança de produtos químicos (FISPQ): Captopril**. 2012. Disponível em: <http://www.inmetro.gov.br/metcientifica/MRC/0743_2012.pdf>. Acesso em: 11 Nov. 2016.
43. JACKSON, E. K. **Diuréticos**. In: **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. Traduzido por: Carla de Mello Vorsatz. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 10 ed. 2003. 1614 p. Acesso em: 04 Ago. 2016.
44. JOÃO, W. S. J. **Descarte de Medicamentos**. *Pharmacia Brasileira*, v. 82, n. 13, p.14-16, jun/ago. 2011. Disponível em: <http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/132/014a016_artigo_dr_walter.pdf>. Acesso em: 18 Set. 2016.
45. JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. 538 p. Acesso em: 06 Ago. 2016.
46. KACHANI, A. T.; BRASILIANO, S.; HOCHGRAF, P. B. **O impacto do consumo alcoólico no ganho de peso**. *Revista Psiquiatria Clínica*, v. 39, n. 01, p. 21-24, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832008000700006>. Acesso em: 07 Jul 2016.
47. KOHLMANN JR. O. **O sistema nervoso simpático e a terapêutica da hipertensão arterial**. Sociedade Brasileira de Hipertensão, n. 3, 2001. Disponível em: <<http://www.sbh.org.br/revistas/2000/num3/parte8.pdf>>. Acesso em: 06 Ago 2016.
48. KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 1988. Acesso em 08 Ago 2016.
49. LEHNINGER, A. L.; COX, M. M.; NELSON, D. L. **Lehninger: princípios de bioquímica**. 3 ed. São Paulo: Sarvier, 2012. 975 p. Acesso em: 24 Ago 2016.
50. LEONETI, A. B., PRADO, E. L., OLIVEIRA, S. B. W. B. **Saneamento básico no Brasil: considerações sobre investimentos e sustentabilidade para o século XXI**. *Revista de Administração Pública*, Rio de Janeiro, v. 45, n. 02, p. 331-379, mar/abr. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-76122011000200003>. Acesso em: 08 Ago. 2016.
51. LESSA, I. **Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil**. *Revista Brasileira Hipertensiva*, v. 08, n. 04, p. 383- 392, out/dez. 2001. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/8-4/epidemiologia.pdf>>. Acesso em 8 Ago. 2016.
52. MAGUREANU, M.; DOBRIN, D.; MANDACHE, N. B.; BRADU, C.; MEDVEDOVICI, A.; PARVULESCO, V. I. **The Mechanism of Plasma Destruction of Enalapril and Related Metabolites in Water**. *Plasma Processes and Polymers*, v. 10, n. 05, p.459-468, mar. 2013. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppa.p.201200146/abstract>>. Acesso em: 15 Nov. 2016.
53. MICHELI, T.; BITARELLO, D. A. **O enfermeiro, na atenção básica, ao lidar com hipertensão como fator de risco para insuficiência renal crônica**. *Revista de Iniciação Científica da FFC*, v. 9, n. 3, p. 329-337, 2008. Disponível em: <<http://www2.marilia.unesp.br/revistas/index.php/ric/article/view/226>>. Acesso em: 28 Abr. de 2016.
54. MORA, R. M. **Diuréticos**. *Formación Médica*

- continuada en Atención Primaria, v. 22, n. 01, p. 29-36, 2015. Disponível em: <<http://www.fmc.es/es/diureticos/articulo/90372877/#.WEBFxoYrLIU>>. Acesso em: 08 Ago. 2016.
55. MOREIRA, R.; CONSTANTINO, L.; NORBERTO, F. **Bloqueadores de cálcio**. Sociedade Portuguesa de Química, v. 42, p. 95-98, 1990. Disponível em: <<http://www.spq.pt/magazines/BSPQ/567/article/3000504/pdf>>. Acesso em: 15 Ago. 2016.
 56. OIGMAN, W.; FRITSH, M. T. **Antagonistas de canais de cálcio**. HiperAtivo, v. 5, n. 02, p. 104-109, abr/jun. 1998. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/5-2/antagonistas.pdf>>. Acesso em: 06 Ago. 2016.
 57. OLIVEIRA, L. L. D.; RAMOS, R. C.; MINILLO, A.; ROCHA, O. **Avaliação da toxicidade aguda do fármaco Atenolol para invertebrados de água doce**. In: XII Congresso Brasileiro de Ecotoxicologia, 2012, Porto de Galinhas, p. 740. Disponível em: <http://www.infoteca.inf.br/ecotox/smarty/templatess/arquivos_template/upload_arquivos/acervo/docs/809.pdf>. Acesso em: 15 nov 2016.
 58. OMS, World Health Organization. **Guia da qualidade da água**. 4. ed., 2011. Acesso em: 04 set 2016.
 59. OSAWA, R. A. **Determinação de fármacos anti-hipertensivos na bacia do Alto Iguaçu**, 2013. Dissertação de Mestrado de curso (Mestre em Engenharia de Recursos Hídricos e Ambiental) – Curso de Engenharia, Universidade Federal do Paraná. Disponível em: <<http://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/34686>>. Acesso em: 15 Nov. 2016.
 60. PASCOE, D.; KARNTANUT, W.; MÜLLER, C. T. **Do pharmaceuticals affect freshwater invertebrates? A study with the cnidarian Hydravulgaris**. Chemosphere, v. 51, n. 06, p.521-528, maio 2003. Elsevier BV. Acesso em: 15 Nov. 2016.
 61. PEÑATE, I. Q.; HAZA, U. J. J.; WILHELM, A. M.; DELMAS, H. **Contaminación de las aguas con productos farmacéuticos. Estrategias para enfrentar la problemática**. Revista CenicCiencias Biológicas, Havana, v. 40, n. 03, p.173-179, set/dez. 2009. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181221662005>>. Acesso em: 15 Abr. 2016.
 62. PINTO, G. M. F.; SILVA, K. R.; PEREIRA, R. F. A. B. **Estudo do descarte residencial de medicamentos vencidos na região de Paulínia (SP)**, Brasil. Engenharia Sanitária e Ambiental, v. 19, n. 3, p.219-224, jul/set. 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-41522014000300219>. Acesso em: 20 Ago. 2016.
 63. PIRES, C. G. da S.; MUSSI, F. C. **Crenças em saúde sobre a dieta: uma perspectiva de pessoas negras hipertensas**. Revista Escola Enfermagem USP, São Paulo, v. 46, n. 3, p. 580-589, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342012000300008>.
 64. POLÓNIA, J. J.; GUIMARÃES, S. **Fisiofarmacologia dos inibidores da entrada de cálcio e perspectivas terapêuticas**. ActasBioquímica, v. 01, p. 143-150, 1989. Disponível em: <<https://www.google.com.br/search?q=FISIOFARMACOLOGIA+DOS+INIBIDORES+DA+ENTRADA+DE+CÁLCIO+E+PERSPECTIVAS+TERAPEUTICAS+J.J.+Polónia+e+S.+Guimarães&oeq=FISIOFARMACOLOGIA+DOS+INIBIDORES+DA+ENTRADA+DE+CÁLCIO+E+PERSPECTIVAS+TERAPEUTICAS+J.J.+Polónia+e+S.+Guimarães&aqs=chrome..69i57.173366j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8>>. Acesso em: 30 Ago 2016.
 65. POMARES, S. **Blog de un químico**. Disponível em: <<https://blogdeunbioquimico.wordpress.com/2013/08/18/que-ocurre-cuando-se-ingiere-alcohol/>>. Acesso em: 08 Set. 2016.
 66. RAMOS, D. C.; CASALI, A. C. G. **Antagonistas dos receptores da angiotensina II: uma revisão de classe**. Revista Saúde e Desenvolvimento, v. 01, n. 02, p. 80-94, jul/dez. 2012. Disponível em: <<http://www.grupouninter.com.br/revistasau/index.php/saudeDesenvolvimento/article/view/129>>. Acesso em: 10 Jul. 2016.

67. RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Rang & Dale Farmacologia**. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007, 829 p. Acesso em: 6 Ago. 2016.
68. ROSA, G. A. B. **Estudo dos efeitos do fármaco Propranolol para Ceriodaphnia Silvestrii (cladocera, crustácea) com ênfase em efeitos nas populações**, 2008. Dissertação de Mestrado de curso (Mestre em Ciências na área de Tecnologia Nuclear-Materiais). Universidade de São Paulo. Disponível em: <http://pelicano.ipen.br/PosG30/TextoCompleto/Gustavo%20Almeida%20Borges%20Rosa_M.pdf>. Acesso em: 11 Nov. 2016.
69. SALGADO, R.; NORONHA, J. P.; OEHMEN, A.; CARVALHO, G.; REIS, M. A. M. **Analysis of 65 pharmaceuticals and personal care products in 5 wastewater treatment plants in Portugal using a simplified analytical methodology**. Water Science & Technology, v. 62, n. 12, p.2862-2871, dez.2010. Disponível em: <<http://wst.iwaponline.com/content/62/12/2862>>. Acesso em: 15 Nov. 2016.
70. SANTOS, V. L. P. **Estabilidade e tempo de vida útil de fármacos e medicamentos**, 2012. Dissertação de Mestrado de curso (Mestre em Ciências Farmacêuticas) – Curso de Farmácia, Universidade Fernando Pessoa. Disponível em: <http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3755/3/PG_VanessaSantos.pdf>. Acesso em: 11 Nov. 2016.
71. SHILS, M. E. ROSS, A. C.; CABALLERO, B.; COUSINS, R. J.; TUCKER, K. L.; ZIEGLER, T. R. **Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença**. 9 ed. São Paulo: Manole, 2003. Acesso em: 07 Ago. 2016.
72. SHRIVER, D. F.; ATKINS, P. W. Shriver e Atkins: **Química Inorgânica**. Tradução de Roberto de Barros Faria. 4 ed. Porto Alegre: Bookman, 2008, 848 p. Acesso em: 10 Jul. 2016.
73. SILVA, C. J. A. da; PESSOA, C. M. M.; BEZERRA, L. A.; ROCHA, N. D. S.; MALTA, D. J. N. **Descarte Consciente de Medicamentos: Uma Responsabilidade Compartilhada**. Ciências Biológicas e da Saúde, Recife, v. 02, n. 02, p.21-30, Dez. 2015. Disponível em: <<https://periodicos.set.edu.br/index.php/facipe-saude/article/view/3061/1672>>. Acesso em: 15 Abr. 2016.
74. TAMBOSI, J. L. **Remoção de fármacos e avaliação de seus produtos de degradação através de tecnologias avançadas de tratamento**, 2008. Tese de Doutorado de curso (Doutor em Engenharia Química) – Curso de Engenharia Química, Universidade Federal de Santa Catarina. Acesso em 05 Jul. 2016.
75. TAVARES, A.; KOHLMANN JR., O. **Tratamento da Crise Hipertensiva**. HiperAtivo, v. 5, n. 2, p. 120-125, abr/jun. 1998. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/5-2/tratamento.pdf>>. Acesso em: 30 Abr. 2016.
76. _____, A.; PLAVNIK, F. L. **Inibidores do sistema simpático**. HiperAtivo, v. 5, n. 02, p. 91-96, abr/jun. 1998. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/5-2/inibidores.pdf>>. Acesso em: 09 Set. 2016.
77. THOMAS, G. **Fundamentals of Medicinal Biochemistry**. 2 ed. Inglaterra: Wiley, 2007. Acesso em: 30 Ago 2016.
78. TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Princípios de Anatomia e Fisiologia**. Tradução de Alexandre Lins Werneck. 12ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010, 1231 p. Acesso em: 11 Jul. 2016.
79. VALDÉS, M. E.; AMÉ, M. V.; BISTONI, M. L. A.; WUNDERLIN, D. A. **Occurrence and bioaccumulation of pharmaceuticals in a fish species inhabiting the Suquia River basin (Córdoba, Argentina)**. Science Of The Total Environment, v. 472, p.389-396, fev. 2014. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969713013004>>. Acesso em: 11 Nov. 2016.

80. VON WOLFF, M. A. **Avaliação Ecotoxicológica do Antidepressivo Cloridrato de Fluoxetina**, 2011. Dissertação de Mestrado de curso (Mestre em Tecnologia) – Curso de Tecnologia, Universidade Estadual de Campinas, 2011. Disponível em: <<http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/?code=000790442&fd=y>>. Acesso em: 11 Maio 2016.
81. VON ZASTROW, M. **Receptores de fármacos e farmacodinâmica**. In: KATZUNG, B.G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. *Farmacologia básica e clínica*. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. Acesso em: 15 Nov. 2016.
82. WILKINSON, G. R. **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. Traduzido por: Carla de Mello Vorsatz. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 10 ed. 2003. 1614 p. Acesso em: 4 Ago. 2016.
83. YAMAMOTO, N. S.; PEREIRA, C. D. S.; CORTEZ, F. S.; PUSCEDDU, F. H.; SANTOS, A. R.; TOMA, W.; GUIMARÃES, L. L. **Avaliação dos efeitos biológicos adversos dos fármacos anti-hipertensivos Losartan e Valsartan em ouriço-do-mar *Lytechinus variegatus***. UnisantaBio Science, Santos, v. 03, n. 01, p. 27-32, 2014. Disponível em: <<http://periodicos.unisanta.br/index.php/bio/article/download/196/199>>. Acesso em: 15 Nov. 2016.
84. _____. **Avaliação dos efeitos biológicos do fármaco Losartan em microcrustáceos *Daphnia similis* e *Ceriodaphnia dubia***. UnisantaBio Science, Santos, v. 1, n. 02, p. 49-53. Disponível em: <<http://periodicos.unisanta.br/index.php/bio/article/download/59/25>>. Acesso em: 15 Nov. 2016.
85. ZUCCATO, E.; CASTIGLIONI, S.; FANELLI, R. **Identification of the pharmaceuticals for human use contaminating the Italian aquatic environment**. Journal Of Hazardous Materials, v. 122, n. 3, p.205-209, jul. 2005. Elsevier BV. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304389405000919>>. Acesso em: 11 Nov. 2016.

Tabela 1. Propriedades físico-químicas dos medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão arterial. Fonte: Tavares; Kohlman Jr., 1998; Hall, 2011; Farmacopeia Brasileira, 2010.

Nome comercial e fórmula molecular	Nomenclatura IUPAC	Tempo de meia-vida	Solubilidade
Furosemida $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$	MM=330,74 g mol ⁻¹ Ácido 5-(aminossulfonil)-4- cloro-2-[(2-furanilmetil)amino]- benzoico	1,5 h	praticamente insolúvel em água, solúvel em metanol, ligeiramente solúvel em etanol, pouco solúvel em éter etílico e praticamente insolúvel em clorofórmio
Hidroclorotiazida $C_7H_8ClN_3O_4S_2$	MM=297,74 g mol ⁻¹ 1,1-Dióxido de 6-cloro-3,4- diidro-2H-1,2,4benzotiadiazina-7- sulfonamida	2,5 h	muito pouco solúvel em água e pouco solúvel em etanol
Atenolol $C_{14}H_{22}N_2O_3$	MM= 266,34 g mol ⁻¹ 4-[2-Hidroxi-3-[(1-metiletil)amino)amino]propoxi]benzenoacetamida	3 a 5 h	muito pouco solúvel em água, facilmente solúvel em metanol, solúvel em ácido acético glacial e etanol, pouco solúvel em cloreto de metileno
Propranolol $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$	MM= 295,80 g mol ⁻¹ Cloridrato de 1-[(1- metiletil)amino]-3-(1-naftalenoxi)-2-propranolol (1:1)	3 a 5 h	solúvel em água e etanol, pouco solúvel em clorofórmio, insolúvel em éter etílico
Captopril $C_9H_{15}NO_3S$	MM= 217,29 g mol ⁻¹ (S)-1-(3-Mercapto-2-metil- 1-oxopropil)-L-prolina	4 a 6 h	solúvel em água, facilmente solúvel em metanol e cloreto de metileno. Solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos
Enalapril $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$	MM= 492,52 g mol ⁻¹ (2Z)-2-butenodioato de N- [(1S)-1-(etoxicarbonil)-3- fenilpropil]-L-alanil-L- prolina (1:1)	11 h	ligeiramente solúvel em água, facilmente solúvel em metanol e ligeiramente solúvel em cloreto de metileno. Solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos
Losartana $C_{22}H_{22}ClKN_6O$	MM= 461,00 g mol ⁻¹ sal de potássio de 2-butil- 4-cloro-1-[[2'-(2H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]4-il]metil]- 1H-imidazol-5-metanol (1:1)	3 a 4 h	solúvel em água e etanol, praticamente insolúvel em acetato de etila e clorofórmio

Figura 1. Representação do mecanismo da pressão arterial. Fonte: Tortora e Derrickson (2010).

Figura 2. Mecanismo da bomba sódio-potássio. Fonte: adaptado Shriver (2008).

Figura 3. Representação da reação alcoólica. Fonte: adaptado Pomares, 2013.

Figura 4. Representação anatômica do rim. Fonte: Junqueira e Carneiro, 2013.

Figura 5. Variação na concentração de sal no rim. Fonte: Tortora e Derrickson, 2010.

Figura 6. Representação da anatomia da região cardiovascular e caixa encefálica. Fonte: Tortora e Derrickson, 2010.

Figura 7. Representação da caixa encefálica. Fonte: Tortora e Derrickson, 2010.

Figura 8. Mecanismo vasoconstritor da renina-angiotensina para o controle da pressão arterial. Fonte: Hall, 2011.

Figura 9. Fórmulas estruturais dos fármacos. Fonte: Farmacopeia brasileira, 2010.