

# Hipertensão arterial induzida por drogas: como detectar e tratar

Frida Liane Plavnik

## Resumo

A hipertensão arterial de etiologia secundária é decorrente de diversas causas modificáveis, entre elas, a induzida por substâncias ou drogas. Estas podem causar elevações pressóricas agudas, redução da eficácia das drogas anti-hipertensivas ou o agravamento de uma hipertensão preexistente. Entre as substâncias ou drogas mais frequentemente relacionadas com esta condição estão os esteróides, os antidepressivos, as drogas simpatomiméticas, os antiinflamatórios não-hormonais, os esteróides sexuais, as terapias imunossupressoras como a ciclosporina, a eritropoetina, os agentes anestésicos, o álcool e as drogas ilícitas como a cocaína, as anfetaminas e seus derivados. Nem todas as substâncias estão consistentemente relacionadas à elevação da pressão como ocorre

com alguns contraceptivos orais, antiinflamatórios não-hormonais e o álcool. Nestes casos parece haver uma dependência da dose usada e o tempo de acompanhamento. De um modo geral, estas drogas e medicamentos causam elevação da pressão arterial por promover retenção de sódio e água e afetar a resistência vascular renal e extra-renal. Já as drogas ilícitas promovem estimulação simpática importante com quadros graves e risco de vida. O tratamento preconizado na hipertensão induzida por droga é a descontinuação do agente causal sempre que possível. Quando tal conduta não for possível em função da necessidade do tratamento com tal agente, a redução da dose, ou condutas alternativas como o uso em dias alternados de doses ajustadas, retirada temporária do agente causal ou a instituição de tratamento com os agentes anti-hipertensivos habituais está indicada.

**Palavras-chave:** Hipertensão secundária; Drogas ilícitas; Interação medicamentosa.

Recebido: 13/02/02 – Aceito: 15/04/02

Rev Bras Hipertens 9: 185-191, 2002

## Introdução

As causas da hipertensão arterial secundária, que corresponde a 5% da população hipertensa, são numerosas, e entre elas temos a hipertensão arterial causada por drogas, que podem levar a elevações pressóricas, redução da eficácia das drogas anti-hipertensivas ou ao agravamento de uma hipertensão preexistente. Entre elas pode-

mos citar as drogas simpatomiméticas que não necessitam de prescrição médica, os antiinflamatórios não-hormonais, os esteróides sexuais (contidos nos contraceptivos), as terapias imunossupressoras, a eritropoetina, os antidepressivos, os agentes anestésicos e as drogas ilícitas. Considerando que a população está envelhecendo e isto implica o uso de medicamentos para diferentes doenças, a hipertensão

induzida por drogas assume uma acentuada importância.

Da mesma forma que para as outras causas de hipertensão secundária, a hipertensão causada por drogas merece detecção precoce através de uma história clínica minuciosa considerando a faixa etária do paciente. É importante lembrar que adolescentes e adultos jovens em geral negam na história clínica o uso de drogas ilícitas, mas a

### Correspondência:

Frida Liane Plavnik  
Hospital do Rim e Hipertensão – Fundação Oswaldo Ramos  
Rua Borges Lagoa, 960  
CEP 04038-002 – São Paulo, SP  
Tel.: (11) 5087-8039

concomitância de quadros psicológicos depressivos ou de agitação podem fornecer uma pista para tal situação. Além disso, esses agentes representam uma importante causa modificável de hipertensão arterial secundária, sendo fundamental seu reconhecimento pelos clínicos.

O manuseio adequado é fundamental para evitar complicações mais severas como desenvolvimento de crises hipertensivas, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e mesmo morte.

## Drogas usadas na prática clínica associadas com hipertensão

A tabela 1 resume algumas das drogas que podem causar hipertensão.

### Antidepressivos

**Inibidores da monoamina-oxidase** – Os inibidores da monoamina-oxidase (MAO) bloqueiam a deaminação oxidativa de três aminas biogênicas: norepinefrina, dopamina e 5-

hidroxitriptamina (5-HT). Estão indicados na depressão atípica e em quadros depressivos em que outros antidepressivos não foram eficazes. Um dos efeitos adversos desta medicação é a crise hipertensiva (ainda que de ocorrência rara) produzida quando esta droga é usada em associação com uma droga simpatomimética (fenilpropanolamina e dextrometorfano encontrados nos descongestionantes nasais adquiridos sem prescrição médica e antitussígenos) ou alimentos e/ou bebidas que contenham tiramina (como queijos, vinhos, licores), ou ainda em alimentos conservados (molho de soja, caviar, uvas passas etc.).

A crise hipertensiva relacionada aos IMAOs se manifestam por cefaléia pulsátil acompanhada de elevações graves da pressão arterial. O tratamento da crise desencadeada pelos IMAOs em geral compreende o uso de clorpromazina, inicialmente, e o paciente deve ser orientado a procurar auxílio médico imediato para controle da pressão arterial.

**Buspirona** – A buspirona, um alfa-agonista do receptor tipo 1 da serotonina também tem sido relacionada a um aumento nos níveis pressóricos

decorrente de seu metabólito 1,2-pirimidinil piperazina, que é um antagonista do receptor  $\alpha_2$ -adrenérgico. Esta elevação de pressão é descrita não apenas com a buspirona mas com outros agonistas da serotonina.

**Contraceptivos orais** – Desde sua introdução no início dos anos 60, começaram a ser publicados casos na literatura que relacionavam o uso de contraceptivos orais (CO) a aumentos dos níveis pressóricos<sup>1</sup>. O impacto global dos CO sobre a pressão arterial não é conhecido e esta alteração decorrente da dose e do tipo de estrógenos e progesterona usados ainda é controverso<sup>2</sup>.

A presença de hipertensão arterial leve é habitualmente uma contra-indicação relativa para o uso de contraceptivos orais, enquanto nas pacientes com hipertensão arterial mais grave com fatores de risco adicionais para doença cardiovascular ou quando houver lesão em órgãos-alvo é considerada contra-indicação.

Na maioria das mulheres o uso de contraceptivos orais (CO) causa uma ligeira elevação dos níveis pressóricos. A magnitude da elevação pressórica varia de acordo com a população avaliada e a dose do contraceptivo, variando de 3-6 mmHg na sistólica e 2-4 mmHg na diastólica, quando a dose de estrógeno variava de 30-35µg de estrógeno<sup>3,4</sup>.

Em alguns casos, entretanto, o uso de CO pode desencadear o desenvolvimento da hipertensão arterial que se mostra reversível com sua suspensão.

O mecanismo pelo qual os CO causam elevação da pressão arterial deve-se em parte à retenção de sódio causada pelo estrógeno e parte da progesterona sintética contida nos contraceptivos. Além disso, a estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é observada em parte das pacientes que tomam CO por muitos anos. Esta estimulação resulta de aumentos na formação de

**Tabela 1 – Drogas que podem causar elevação dos níveis pressóricos**

Substância	Mecanismo de ação
Inibidores da monoamina-oxidase	Estimulação do sistema nervoso simpático
Simpatomiméticos	
- gotas nasais (fenilefrina)	Estimulação do sistema nervoso simpático
Antidepressivos tricíclicos (imipramina e outros)	Estimulação do sistema nervoso simpático? (inibição da recaptção neuronal de norepinefrina)
Hormônios tireoidianos	Efeito da tiroxina
Contraceptivos orais	Retenção de sódio Estimulação do sistema renina-angiotensina
Agentes antiinflamatórios não-esteróides	Retenção de sódio Inibição da síntese de prostaglandinas
Carbenoxolona, licor	Retenção de sódio
Glicocorticóides	Retenção de sódio, aumento da reatividade vascular à angiotensina II e norepinefrina
Ciclosporina	Estimulação do sistema nervoso simpático retenção de sódio, síntese aumentada e liberação de endotelina (ET-1)?
Eritropoetina	Desconhecido

angiotensinogênio relacionados ao estrógeno. Subseqüentemente o angiotensinogênio é transformado em angiotensina II (AII) com conseqüente estimulação da liberação da aldosterona (aldosteronismo secundário). O diagnóstico de hipertensão causada por CO resulta da normalização dos níveis pressóricos a partir da descontinuação de sua administração. Esta normalização é vista em média 3 meses após a suspensão do CO, embora, em algumas pacientes isto possa ocorrer em até 6 meses<sup>3</sup>. Assim, diante do desenvolvimento da hipertensão com o uso de CO, a conduta a ser usada implica a descontinuação do tratamento. Entretanto, esta descontinuação pode ser dificultada quando não existem outros métodos de contracepção disponíveis para a paciente, quer por falta de tolerância ou por rejeição por parte da paciente ou de seu parceiro. Em alguns destes casos, recomenda-se o monitoramento da pressão arterial com maior freqüência de modo a viabilizar o uso dos CO quando não houver outra alternativa. Entre as drogas anti-hipertensivas recomendadas para uso na vigência de CO estão os diuréticos que atuam sobre a retenção de sódio.

Já, com relação à terapia de reposição hormonal o uso de estrógenos ou estrógenos combinados com progestágenos não constitui uma contra-indicação, pois estas substâncias são, em geral, administradas em baixas doses, podendo ocorrer inclusive uma ligeira redução dos níveis pressóricos. Mesmo assim, recomenda-se o monitoramento da pressão arterial, pois em raros casos observou-se elevação da pressão.

**Carbenoxolona** – O consumo exagerado de licões e o uso de carbenoxolona podem induzir a um quadro denominado de pseudo-aldosteronismo, pois a hipertensão observada cursa com quadros de hipocalemia, sendo um diagnóstico diferencial para

o aldosteronismo primário. Esta alteração deve-se ao efeito mineralocorticoide dos ácidos glicirretínicos contidos nestas substâncias. Este efeito resulta em aumento na reabsorção de sódio e água nos túbulos distais semelhante ao efeito da aldosterona. O diagnóstico envolve uma história clínica bem detalhada em que se faça o questionamento do uso de tais substâncias.

**Glicocorticóides** – A hipertensão causada pelo uso de glicocorticóides exógenos ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes. Nos rins os glicocorticóides exógenos são capazes de intensificar o transporte transepitelial de sódio na presença de inibição enzimática (11 $\beta$ HSD). A reabsorção tubular proximal do sódio pode estar indiretamente aumentada após a exposição crônica aos glicocorticóides. Neste segmento, os glicocorticóides aumentam a expressão do trifosfato de adenosina Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> no lado basolateral da membrana e do trocador Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> no lado apical da membrana das células epiteliais. No tecido vascular o glicocorticoide exógeno magnifica a resposta aos agentes vasoconstritores. Neste tecido os efeitos são indiretos regulando para cima (*up regulation*) a expressão dos receptores a muitos dos vasoconstritores e regulando para baixo (*down regulation*) os efeitos dos potenciais agentes vasodilatadores. Assim, os glicocorticóides têm capacidade para alterar tanto o volume circulante quanto a resistência vascular<sup>5</sup>. Certos agentes como a fenilbutazona, a fludrocortisona e a 9  $\alpha$ -fluoroprednisolona têm atividade mineralocorticoide e quando usadas em doses altas podem causar hipertensão arterial com hipocalemia e alcalose metabólica, além de cursar com níveis suprimidos de renina e aldosterona no plasma. O controle da hipertensão em pacientes que fazem uso de tais substâncias pode ser feito pelo ajuste da dose ou pelo uso de doses diferentes da medicação em dias alternados. O uso crô-

nico de doses baixas por períodos longos de tempo não parecem desencadear a hipertensão arterial.

**Antiinflamatórios não-hormonais (AINHs)** – A exacerbação da hipertensão com o uso de AINHs continua a ser um ponto controverso entre os pesquisadores. Os AINHs podem induzir aumento na pressão arterial ou mesmo interferir na eficácia dos anti-hipertensivos. Em função das diferenças observadas na literatura entre os AINHs e seus efeitos sobre a pressão arterial, no período de 1965 até 1986, foram avaliados os estudos disponíveis e destes, oito mostravam-se metodologicamente corretos e avaliáveis. As conclusões obtidas desta análise foram que a indometacina pode interferir com a eficácia das drogas anti-hipertensivas enquanto o sulindac é o AINH com menor potencial para afetar a resposta anti-hipertensiva quando comparado ao piroxicam, ao naproxeno ou à indometacina<sup>6</sup>. Provavelmente, o principal mecanismo de ação é a inibição da síntese de prostaglandina (PG). Tem-se proposto que a inibição das PGs natriuréticas poderiam explicar os efeitos pressóricos dos AINHs em pacientes hipertensos tratados, mas a retenção de sódio não pode ser a única explicação para tal interação. Já que as PGs intensificam a vasodilatação e atenuam os efeitos vasoconstritores, alguns AINHs podem interagir com o tônus vasodilatador-dependente das PGs nos leitos vasculares renal e extra-renal que medeiam a ação anti-hipertensiva de algumas drogas<sup>7,8</sup>. Apesar de os mecanismos envolvidos no efeito pressor permanecerem especulativos, a retenção de sal e água causada por diversos fatores que ocorrem de forma simultânea junto com o aumento da resistência vascular causada pelo aumento na síntese de endotelina-1 pelo rim são potencialmente importantes.

Um dado importante é que a necessidade de uso de AINHs e anti-hiper-

tensivos aumenta com a idade em 26% e para > 50%, respectivamente, entre os idosos. No geral, 12% a 15% dos idosos usam pelo menos 1 AINH e um agente anti-hipertensivo habitualmente. Numa ampla revisão da literatura realizada por Johnson, pode-se observar a partir de um estudo de caso-controle que entre os idosos usuários de AINHS havia um risco de 1,7 vez maior para iniciar algum agente anti-hipertensivo comparado aos não-usuários de AINHS. Com relação ao nível pressórico, um estudo numa população rural americana mostrou que os usuários de AINHS tinham uma pressão arterial sistólica média de 4,9 mmHg mais alta que os não-usuários. Ainda, dois estudos de meta-análise mostraram que o aumento na pressão arterial média é de 4 a 5 mmHg<sup>9,10</sup>.

Assim, para pacientes que necessitam do uso concomitante de AINHS e tratamento anti-hipertensivo, especialmente idosos, os médicos devem estar cientes do maior efeito pressor da indometacina e do piroxicam comparados com AINHS alternativos, e do potencial de antagonismo relativamente maior dos AINHS sobre o efeito de redução da pressão arterial dos betabloqueadores comparados com outros agentes anti-hipertensivos. Em função de seu mecanismo de ação, os antagonistas de cálcio provavelmente não são afetados pelos AINHS, e eles devem ser escolhidos para o tratamento de pacientes hipertensos, deixando os diuréticos, betabloqueadores e inibidores da ECA como segunda opção quando houver necessidade de uso dos AINHS<sup>7</sup>. Finalmente, a evolução dos níveis pressóricos dos pacientes deve ser monitorada com cautela especialmente no início da terapia com os AINHS<sup>11</sup>.

**Ciclosporina** – A ciclosporina é usada para supressão da resposta imunológica endógena após transplante de órgãos desde 1983. É também usada em diversas doenças auto-

imunes e dermatológicas. A hipertensão é uma doença de ocorrência relativamente comum nos pacientes tratados com ciclosporina, atingindo até 70% dos pacientes transplantados e 20% daqueles que a utilizam para outras doenças auto-imunes. O mecanismo implicado no desenvolvimento da hipertensão é a retenção de sódio, que, por sua vez, é conseqüente à constrição da arteríola aferente com diminuição do fluxo sanguíneo renal e do ritmo de filtração glomerular. A constrição vascular, por sua vez, ocorre por diversos mecanismos, entre os quais, a ativação do sistema nervoso simpático, aumento na formação e liberação de endotelina, aumento da responsividade da vasculatura renal aos agentes vasopressores, alteração na produção local das prostaglandinas e produção alterada arteriolar do óxido nítrico (NO)<sup>12</sup>. Enquanto o vasoespasmo arteriolar é funcional e, portanto, reversível no início da terapia com a ciclosporina, depois de alguns anos ocorrem alterações morfológicas que resultam em nefrosclerose. Nesta fase as alterações patológicas já se mostram irreversíveis.

A conduta terapêutica na hipertensão associada ao uso de ciclosporina visa reduzir a dose da ciclosporina ou a troca da terapia para azatioprina. Caso isto não seja possível, está indicado o uso de antagonistas dos canais de cálcio, que promovem dilatação das arteríolas aferentes, uma possível combinação com agentes bloqueadores alfa/beta-adrenérgicos ou alfa-bloqueadores adrenérgicos de ação central. É importante lembrar que os antagonistas de cálcio aumentam os níveis plasmáticos da ciclosporina. Já o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina é pouco eficaz, por causa da retenção de sódio e do aumento do volume intravascular com conseqüente supressão da secreção de renina. Os diuréticos devem ser usados com cautela por causa do risco

de uremia pré-renal e alterações eletrolíticas<sup>13</sup>.

**Eritropoetina** – A eritropoetina recombinante humana (rhuEPO) é uma droga de uso freqüente em pacientes renais crônicos em procedimento dialítico com anemia. Cerca de 35% dos pacientes que fazem uso de rhuEPO apresentam aumento da resistência vascular periférica e uma leve redução no débito cardíaco com conseqüente elevação dos níveis pressóricos. O aparecimento da hipertensão ocorre em média em 2 a 16 semanas da terapia. Diversos mecanismos têm sido considerados na patogênese da hipertensão induzida pela rhuEPO. Entre eles estão o aumento do hematócrito, com aumento da viscosidade, alteração na produção ou sensibilidade dos agentes vasopressores endógenos, alterações no meio iônico da musculatura lisa dos vasos, desregulação da produção de ou resposta aos fatores vasodilatadores endógenos, uma ação vasopressora direta da eritropoetina, e, por fim, a remodelação arterial através da estimulação do crescimento das células vasculares<sup>14</sup>.

A hipertensão gerada com a terapia com rhuEPO é tratada com as medicações anti-hipertensivas habituais. Antagonistas de cálcio e antagonistas do receptor alfa-adrenérgico são eficazes na redução da pressão arterial, enquanto diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e antagonistas dos receptores AT<sub>1</sub> podem se mostrar menos eficientes na redução da pressão devido ao maior volume sanguíneo e pelo fato de a atividade plasmática de renina e angiotensina II estar suprimida nestes pacientes. Caso as medicações empregadas em conjunto com o procedimento dialítico não sejam suficientes para o controle da pressão, em alguns casos, está indicada a redução da dose ou a suspensão temporária da rhuEPO<sup>15</sup>.

## Drogas ilícitas associadas com hipertensão

O uso de drogas ilícitas constituem um importante problema social com implicações na saúde, especialmente em populações de adolescentes e adultos jovens. O uso da cocaína e outras drogas ilícitas pode causar arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca e convulsões. A tabela 2 mostra as drogas ilícitas associadas com hipertensão arterial.

**Cocaína** – Embora o uso de cocaína não seja uma causa comum de hipertensão crônica, o uso desta droga por qualquer uma das vias (inalação, injeção EV e fumo na sua forma alcalóide [*crack*]) tem implicações agudas muito mais graves e preocupantes. A maioria dos usuários permanecem normotensos, porém o uso crônico pode causar hipertensão aguda em normotensos e pode exacerbar os níveis pressóricos e levar a quadros de hipertensão arterial mais resistente nos pacientes com hipertensão já diagnosticada. Alguns sinais como hipertensão aguda associada a palpitação, vermelhidão do rosto, sudorese e hiperventilação podem representar um episódio agudo do uso da droga e ser confundido com feocromocitoma. Além disso, a cocaína pode se associar à hipertensão persistente relacionada à insuficiência renal e rápida progressão para doença renal terminal, além de cursar com rabdomiólise<sup>16</sup>.

A cocaína é um potente vasoconstritor e pode causar quadros de infarto agudo do miocárdio, arritmias, morte súbita e acidente vascular cerebral<sup>17</sup>. A cocaína causa um importante estreitamento das artérias intra-renais devido à fibrose da íntima. As crises

adrenérgicas podem levar à hipertensão, taquicardia, hipertermia, agitação e convulsões. A toxicidade aguda causada pela cocaína requer reversão imediata das complicações cardiovasculares e neurológicas<sup>18</sup>.

Agudamente a cocaína aumenta a liberação e diminui a captação neuronal da norepinefrina provocando desta forma aumento na frequência cardíaca e na pressão arterial. Esta estimulação simpática aguda ocorre em até 120 minutos após o uso. Este quadro é acompanhado por dor precordial do tipo isquêmico, infarto do miocárdio e morte súbita decorrente da vasoconstricção coronariana. Pode ainda, ocorrer complicações cerebrovasculares como cefaléias vasculares, infarto cerebral, hemorragia subaracnóidea e até mesmo casos de hemorragia intracerebral. Dados da literatura relatam que 27% dos adolescentes e adultos jovens que dão entrada em hospitais com acidente vascular cerebral agudo são usuários de cocaína<sup>20</sup>.

A meia-vida da cocaína é relativamente curta, com cerca de uma hora, o que permite que se o quadro não for muito severo sejam tomadas medidas conservadoras e de observação. Porém, em casos mais graves, em que há uma elevação pressórica importante ou envolvimento cerebral ou cardiovascular devem-se instituir intervenções farmacológicas. Entre elas estão o uso de nitroglicerina para reversão da vasoconstricção coronariana, sendo que seu uso na forma de infusão para redução da pressão arterial não é tão adequado. Outras drogas com propriedades de reversão da vasoconstricção coronariana descritas na literatura são os alfabloqueadores, fentolamina, e os antagonistas dos canais de cálcio,

verapamil<sup>17</sup>. Já o uso de labetalol (alfa e betabloqueador) permite a manutenção do débito cardíaco, a redução da resistência periférica total e a não-diminuição no fluxo sanguíneo periférico. O uso de labetalol por via parenteral é útil quando há necessidade de reduções rápidas da pressão arterial. Além do labetalol para uso parenteral, pode-se hoje lançar mão do carvedilol para uso oral.

O uso de betabloqueadores puros (sem ação alfa concomitante) deve ser evitado em função de um aumento paradoxal na pressão arterial e vasoconstricção coronariana<sup>21</sup>.

O uso de nitroprussiato de sódio pode ser eficaz na redução da pressão arterial, porém, pode piorar a taquicardia. A clonidina pode ser usada como uma alternativa, por via oral, numa dose de ataque de 0,2 mg seguida por 0,1 mg a cada hora. Deve-se ter cuidado, entretanto, com os efeitos colaterais de sedação provocados pela clonidina que em alguns casos pode mascarar o diagnóstico de complicações cerebrais decorrentes da hipertensão.

**Maconha (*Cannabis sativa*)** – O efeito da maconha sobre a pressão arterial se reflete por um aumento na frequência cardíaca e pressão arterial sistólica. O ingrediente ativo da maconha, delta-9-tetraidrocanabinol (THC), age sobre o sistema nervoso central afetando o *turnover* da acetilcolina no hipocampo.

O uso da maconha pode causar aumento na demanda de oxigênio com características semelhantes às provocadas pelo estresse e pode assim complicar condições preexistentes como hipertensão, doença cerebrovascular e aterosclerose coronariana<sup>21</sup>.

**Anfetaminas e derivados (MDMA)** – O uso de anfetaminas e derivados das anfetaminas por via oral (ectasy-MDMA) mimetizam as ações da cocaína. A estimulação simpática pode causar aumento súbito

**Tabela 2 – Drogas ilícitas associadas com hipertensão**

Cocaína
Maconha
Anfetamina
Ectasy (3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA))

da pressão arterial com crise hipertensiva associado a acidente vascular cerebral, vasculite cerebral e aneurisma dissecante da aorta.

O uso de MDMA é capaz de provocar elevações pressóricas tão graves que existem relatos de mortalidade na faixa de 40% apesar dos tratamentos em unidades de terapia intensiva, além de se associar com quadros de insuficiência renal aguda<sup>22</sup>.

O tratamento farmacológico da hipertensão associada ao uso de anfetaminas e derivados é o mesmo que para a cocaína, incluindo o uso de nitroglicerina, fentolamina, verapamil, nitróprussiato, clonidina e labetalol. Os distúrbios psicológicos provocados por MDMA podem ser revertidos, pelo menos em parte com o uso de clorpromazina, um antídoto para a hipertermia e hipertensão geradas por esta droga.

**Álcool** – A associação entre o consumo de álcool e a elevação da pressão arterial é conhecida há muitos anos<sup>23</sup>. Basicamente, os efeitos cardiovasculares do álcool dependem da duração e quantidade de álcool consumida, do tempo desde a última dose e mesmo de fatores étnicos. Estudos têm demonstrado que baixas concentrações de etanol promovem aumento do fluxo sanguíneo coronariano, débito cardíaco e volume sistólico em corações normais, enquanto concentrações mais altas deprimem esses parâmetros hemodinâmicos<sup>24</sup>. Estima-se que 10%

dos pacientes hipertensos tenham exacerbação dos níveis pressóricos quando fazem uso de álcool. O mecanismo exato que leva à hipertensão não é totalmente conhecido, entretanto, descreve-se estimulação do sistema nervoso simpático, aumento na secreção de glicocorticóides, aumento na captação celular de íons cálcio

livres com conseqüente aumento da resistência periférica. A conduta a ser tomada é a descontinuação da ingestão de álcool, especialmente nos indivíduos com ingestão moderada a intensa.

A tabela 3 resume as condutas a serem tomadas em situações de hipertensão arterial desencadeada por medicamentos ou drogas ilícitas.

**Tabela 3 – Controle da hipertensão induzida por medicamentos e drogas ilícitas**

<b>Medicamento/Droga</b>	<b>Conduta</b>
Esteróides	
Glicocorticóides	Descontinuar o tratamento, se não for possível iniciar diurético
Mineralocorticóides	
Contraceptivos	Descontinuar o tratamento, se não for possível iniciar diurético
Drogas que afetam o SNS	
Soluções oftálmicas	Iniciar tratamento com alfabloqueadores ou alfa+beta-bloqueadores (evitar uso isolado de betabloqueadores)
Anoréxicos	Descontinuar o tratamento
Descongestionantes nasais	Iniciar tratamento com alfa+ betabloqueadores
Antidepressivos	
IMAO/tricíclicos/agonistas da serotonina	Iniciar tratamento com alfabloqueadores
Ciclosporina	Descontinuar o tratamento; se não for possível, iniciar tratamento com antagonistas dos canais de cálcio Nota: os antagonistas de cálcio podem aumentar os níveis sanguíneos da ciclosporina
rhu-EPO	Reduzir a dose; se necessário iniciar antagonistas do cálcio ou alfabloqueadores Nota: a diálise associada com a terapia anti-hipertensiva pode ter boa eficácia
Cocaína	Iniciar tratamento: alfabloqueadores
Álcool	Orientar o paciente para ingestão moderada. Se não for possível dadas as características do paciente, orientar suspensão do uso de bebidas alcoólicas

## Abstract

### Drug induced hypertension: how to detect and treat it?

Secondary forms of arterial hypertension occur due to various modifiable causes, among them drugs and substance abuse. These agents may cause acute blood pressure elevation, reduce the efficacy of the anti-hypertensive drugs or exacerbate a preexisting hypertension. Drugs most frequently related to this condition are steroids, sex steroids, anti-depressants, sympathomimetic drugs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and immunosuppressive agents, such as cyclosporine, erythropoietin, anesthetic agents. Besides these pharmacological agents other substances related to drug-induced hypertension are cocaine, amphetamines and its derivatives and alcohol.

Not all drugs are consistently related to blood pressure increase as occurs to oral contraceptives, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and alcohol. In these situations, it seems to be dose dependence and the follow-up period. In general, these substances cause blood pressure elevation due to sodium and water retention and by their effects on renal and extrarenal vascular resistance. Otherwise, illicit drugs promote a major sympathetic stimulation evolving with more severe conditions and even life-threatening states. The recommended treatment in drug-induced hypertension is discontinuation of the causal agent, whenever possible. When it is not possible due to need for a treatment with such agent, other alternative measures are recommended, such as dose reduction, dose adjustments, or different regimen, or the institution of anti-hypertensive treatment with the available and usual drugs.

**Keywords:** Secondary hypertension; Substance abuse; Drug interactions.

**Rev Bras Hipertens 9: 185-191, 2002**

## Referências

- Brownrigg GM. Toxaemia in hormone-induced pseudo-pregnancy. *Can Med Assoc J* 1962; 87: 408-9.
- Task force on oral contraceptives: World Health Organization special programme of research, development and training in human reproduction: The WHO multicentre trial of the vasopressor effects of combined oral contraceptives: 2. Lack of effect of estrogen. *Contraception* 1989; 40: 147-56.
- Nichols M, Robinson G, Bounds W et al. Effect of four combined oral contraceptives on blood pressure in the pill-free interval. *Contraception* 1993; 47: 367-76.
- Dong W, Colhoun HM, Poulter NR. Blood pressure in women using oral contraceptives: results from the Health Survey for England 1994. *J Hypertens* 1997; 15(10): 1063-8.
- Brem AS. Insights into glucocorticoid-associated hypertension. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(1): 1-10.
- Radack K, Deck C. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs interfere with blood pressure control in hypertensive patients? *J Gen Intern Med* 1987; 2(2):108-12.
- Polonia J. Interaction of antihypertensive drugs with anti-inflammatory drugs. *Cardiology* 1997; 88 (suppl 3): 47-51.
- Radack KL, Deck CC, Bloomfield SS. Ibuprofen interferes with the efficacy of antihypertensive drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ibuprofen compared with acetaminophen. *Ann Intern Med* 1987; 107: 628-35.
- Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 477-84.
- Johnson AG, Nguyen TV, Day Ro. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289-300.
- Johnson AG. NSAIDs and blood pressure. Clinical importance for older patients. *Drugs Aging* 1998 Jan;12(1):17-27.
- Ventura HO, Malik FS, Mehra MR et al. Mechanisms of hypertension in cardiac transplantation and the role of cyclosporine. *Curr Opin Cardiol* 1997 12(4): 375-81.
- Bennett WM, Porter GA. Cyclosporine-associated hypertension. *Am J Med* 1988; 85: 131-3.
- Vaziri ND. Mechanism of erythropoietin-induced hypertension. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(5): 821-8.
- Levin N. Management of blood pressure changes during recombinant human erythropoietin therapy. *Semina Nephrol* 1989; 9: 16-20.
- Ferdinand KC. Substance abuse and hypertension. *J Clin Hypertens* 2000: 37-40.
- Brody SL, Slovis CM, Wrenn KD. Cocaine-related medical problems: Consecutive series of 233 patients. *Am J Med* 1990; 88: 325-31.
- Cregler LL, Mark H. Medical complications of cocaine abuse. *N Engl J Med* 1986; 315: 1495-1500.
- Levine SR, Brust JCM, FutrellIN et al. Cerebrovascular complications of the use of the "crack" form of alkaloidal cocaine. *N Engl J Med* 1990; 323: 699-704.
- Lange RA, Cigarroa RG, Flores ED et al. Potentiation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade. *Ann Intern Med* 1990; 112: 897-903.
- National Academy of Sciences. Marijuana and Health. Washington, Di Institute of Medicine, 1982.
- Vollenweider FX, Gamma A, Liechti M et al. Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of MDMA ("ecstasy") in MDMA-naïve healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 1998; 19(4): 241-51.
- Lian C. L'alcoholisme, cause d' hypertension arterielle. *Bull Acad Natl Med* 1915; 74: 525-8.
- Altura BM, Zou LY, Altura BT et al. Beneficial vs. detrimental effects of ethanol on heart and coronary vascular muscle: role of Mg 2+ and Ca 2+. *Alcohol* 1996; 13: 499-513.