

Revista Brasileira de
Hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

Volume 27 - Número 3 - 2020

- NO CENÁRIO ATUAL, QUAL O PAPEL DOS BETABLOQUEADORES NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO?
- IECA E BRA: EXISTEM DIFERENÇAS?
- A TOSSE DOS IECAS É REALMENTE UM FATOR LIMITANTE
- NA FALTA DA CLONIDINA POSSO USAR METILDOPA?
- EXISTEM DIFERENÇAS ENTRE OS DIURÉTICOS TIAZÍDICOS?
- HIPERTENSÃO EM PACIENTE AFRO-DESCENDENTE

Editora-chefe

Dilma do Socorro Moraes de Souza (PA)

CoeditoresRui Manoel dos Santos Póvoa (SP)
Antônio Carlos de Souza Spinelli (RN)**Conselho Editorial**

Alexandre Alessi (PR)	Emilton Lima Júnior (PR)	José Fernando Vilela Martin (SP)	Paula Freitas Martins Burgos (SP)
Andrea Araújo Brandão (RJ)	Erika Maria Gonçalves Campana (RJ)	Juan Yugar Toledo (SP)	Paulo Sérgio Veiga Jardim (GO)
Armando da Rocha Nogueira (RJ)	Fátima Azevedo (RN)	Lucélia Magalhães (BA)	Roberto Dischinger Miranda (SP)
Audes Diógenes de Magalhães Feitosa (PE)	Fernando Nobre (SP)	Luciano Drager (SP)	Sergio Kaiser (RJ)
Celso Amodeo (SP)	Flávio Borelli (SP)	Marco Antônio Mota Gomes (AL)	Sonia Conde Cristino (PA)
Cibele Rodrigues (SP)	Gilson Soares Feitosa (BA)	Marcos Vinicius Bolivar Malachias (MG)	Thiago Veiga Jardim (GO)
Claudia Forjaz (SP)	Heitor Moreno (SP)	Maria Eliane Campos Magalhães (RJ)	Weimar Sebba Barroso (GO)
David de Pádua Brasil (MG)	Henrique Tria Bianco (SP)	Maria Tereza Nogueira Bonbig (SP)	Wilson Nadruz (SP)
Décio Mion Junior (SP)	João Roberto Gemelli (RO)	Mário F. Neves (RJ)	Wille Oigman (RJ)
Eduardo Costa Barbosa (RS)	José Antônio Franchini Ramirez (SP)	Michel Batlouni (SP)	
Elizabeth Navegantes Caetano (PA)	José Eduardo Kriger (SP)	Osni Moreira Filho (PR)	
	José Márcio Ribeiro (MG)	Oswaldo Passarelli Jr (SP)	

Sociedade Brasileira de Cardiologia**Diretoria (Biênio 2020/2021)**

Presidente	Marcelo Queiroga
Vice-Presidente	Celso Amodeo
Diretor Financeiro	Ricardo Mourilhe Rocha
Diretor Científico	Fernando Bacal
Diretora Administrativa	Olga Ferreira de Souza
Diretor de Qualidade Assistencial	Silvio Henrique Barberato
Diretor de Comunicação	Harry Corrêa Filho
Diretor de Tecnologia da Informação	Leandro Ioschpe Zimmerman
Diretor de Relações Governamentais	Nasser Sarkis Simão
Diretor de Relações com Estaduais e Regionais	João David de Souza Neto
Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular - SBC/Funcor	José Francisco Kerr Saraiva

**Diretoria (Biênio 2020/2021)**

Presidente	Audes Diógenes de Magalhães Feitosa
Vice-presidente	Thiago de Souza Veiga Jardim
Diretor Administrativo	Erika Maria Gonçalves Campana
Diretora Financeira	Osni Moreira Filho
Diretor Científico	Roberto Dischinger Miranda
Diretor Relações	João Roberto Gemelli

Sociedade Brasileira de Cardiologia / DHA

Av. Marechal Câmara, 160 – 3º andar – Sala 330 – Centro – 20020-907 – Rio de Janeiro, RJ

Gestão Editorial Atha Comunicação e Editora

Rua Machado Bittencourt, 190 - 4º andar - conj. 410 - CEP: 04044-903 - São Paulo - SP

Tel/Fax: (11) 5087-9502/5579-5308 - 1atha@uol.com.br

A **REVISTA BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO** (Rev Bras Hipertens) é uma publicação de periodicidade trimestral, do Departamento de Hipertensão da Sociedade Brasileira de Cardiologia, catalogada na base de dados BIREME-LILACS.

Ocupa-se em publicar artigos sobre temas relacionados à hipertensão, solicitados por seus editores ou espontaneamente enviados como Contribuições Originais, desde que analisados pelo seu Conselho Editorial.

O manuscrito é de responsabilidade dos autores que assumem o compromisso de que o trabalho não tenha sido previamente publicado na sua íntegra, nem esteja sendo analisado por outra revista com vistas à eventual publicação. O texto deve ser inédito, ter sido objeto de análise de todos os autores e passa a ser propriedade da revista, não podendo ser reproduzido sem o consentimento desta, por escrito. Os artigos solicitados pelos editores ou espontaneamente encaminhados como Contribuições Originais devem ser encaminhados para: luizab@cardiol.br

Só serão considerados para publicação e encaminhados ao Conselho Editorial os artigos que estiverem rigorosamente de acordo com as normas abaixo especificadas e que coadunam com a 5ª edição do Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, preparado pelo International Committee of Medical Journal Editors - N Engl J Med 1997;336:309-15.

O respeito a essas normas é condição obrigatória para o que o trabalho seja considerado para análise e publicação.

Os manuscritos devem ser submetidos da seguinte forma:

1. Digitados em espaço duplo, com páginas numeradas em algarismos arábicos;
2. Redação em português, de acordo com a ortografia vigente. Somente os artigos destinados à Seção de Contribuições Internacionais poderão ser escritos em língua inglesa;
3. Os artigos devem ter obrigatoriamente:
 - a) nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor que ficará responsável pela correspondência;
 - b) declaração assinada pelo autor, responsabilizando-se pelo trabalho, em seu nome e dos co-autores.

Os trabalhos devem ser digitados em Word for Windows (inclusive tabelas e, se possível, também as figuras) em letras do tipo Arial, corpo 12, espaço duplo, com bordas de 3 cm acima, abaixo e em ambos os lados. O obrigatório o envio de CD devidamente identificado, contendo o texto completo e as respectivas ilustrações.

4. A Revista Brasileira de Hipertensão publica artigos originais espontaneamente enviados, desde que atendidas as condições expressas em seus Critérios Editoriais e de conformidade com as especificações do Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, preparado pelo International Committee of Medical Journal Editors - N Engl J Med 1997;336:309-15 e atendidas as disposições expressas nos itens 5.1 a 5.6.2.

4.1 Comunicações Breves - Contribuições de caráter fundamentalmente prático, que tenham ou não originalidade, não ultrapassando cinco laudas e dez referências bibliográficas, que devem constar como leitura sugerida, sem necessariamente de serem apontadas no corpo do texto.

5. Artigos de Revisão devem ser enviados somente quando solicitados pelo Editor Convitado, versando sobre tema afeito ao assunto do número em questão, com as seguintes características:

5.1 Página de rosto, contendo:

5.1.1 Títulos em português e inglês, concisos e informativos;

5.1.2 Nomes completos dos autores;

5.1.3 Pelo menos três palavras-chave (key words) utilizando, se possível, termos constantes do Medical Subject Heading listados no Index Medicus, assim como sua versão para o português;

5.1.4 Nome da instituição a que estão afiliados os autores.

5.2 Resumo, com limite de 250 palavras, obedecendo explicitamente o conteúdo do texto. A elaboração deve permitir compreensão sem acesso ao texto, inclusive de palavras abreviadas.

5.3 Abstract, versão em inglês do item 5.2, em página separada.

5.4 Referências citadas, quando de fato consultadas, em algarismos arábicos, em forma de potenciação e numeradas por ordem de citação no texto, utilizando-se as abreviaturas recomendadas pelo Uniform Requirements. Todos os autores devem ser citados em números de até seis, ou apenas os três primeiros seguidos de et al, se sete ou mais.

5.4.1 Artigo de Revistas - Sobrenomes e iniciais de todos os autores (se sete ou mais, apenas os três primeiros, seguidos de et al) - Título do artigo. Nome da revista abreviada Ano; Volume:1º, Última página, como no exemplo abaixo:

Lamas GA, Flaker GC, Mitchell G, et al. Effect of infarct artery patency on prognosis after acute myocardial infarction. Circulation 1995;92:1101-9.

Para citação de outras fontes de referências, consultar Uniform Requirements. A citação de dados não publicados ou de comunicações pessoais não deve constituir referência numerada e ser apenas aludida no texto, entre parênteses.

5.5 Legendas das Figuras - Devem ter títulos breves e claros, com descrição sucinta dos aspectos principais para uma boa compreensão da figura pelo leitor.

5.6 Ilustrações - Devem ser citadas no texto em algarismos arábicos (quando tabelas ou quadros), sendo conveniente limitá-las ao indispensável para a melhor comunicação.

5.6.1 As figuras devem ser enviadas sob forma de desenho ou de fotografia (base = 9 x 12 cm) que permitam reprodução gráfica de boa qualidade. Desenhos e fotos devem ser colocados dentro de envelopes encorpados e identificados pelo título do trabalho, se enviadas na forma impressa. Quando enviadas por meio eletrônico, devem trazer a identificação do programa utilizado para sua produção. Por exemplo: Power Point, Photoshop etc. Não devem ser enviados diapositivos ou exames no original. A publicação de figuras a cores é restrita a situações em que as cores são indispensáveis, sendo as custas de produção de responsabilidade do autor.

5.6.2 Tabelas e quadros devem ser elaborados de forma auto-explicativa, em ordem de citação no texto e acompanhados dos respectivos títulos. A legenda deve constar na parte inferior.

6. Os originais e CDs somente serão devolvidos por solicitação antecipada do autor principal.

7. O texto poderá sofrer nova revisão editorial para maior concisão, clareza e compreensão, por parte do Conselho Editorial, sem interferências no seu significado e conteúdo.

8. Situações especiais, não previstas neste conjunto de normas, serão encaminhadas ao Conselho Editorial para opinião e posterior decisão.



Audes Diógenes de
Magalhães Feitosa
Presidente do Departamento
de Hipertensão
Gestão 2020-2021

Mais uma primavera

Estamos caminhando para o final do mais desafiador ano da história recente.

Um ano marcado por pandemia, por episódios de misoginia, por atentados terroristas, pelos mais díspares protestos ao redor do mundo, por práticas inaceitáveis de racismo, por uma devastadora explosão do outro lado do planeta e tantos outros acontecimentos que não gostaríamos de ter presenciado.

Ao mesmo tempo, comemoramos mais uma primavera, com aprendizados no campo digital, maior aproximação com os nossos familiares, mais contato com aquilo que nosso íntimo tanto pedia, mais tempo para os nossos hobbies e, por sorte, estamos vivos, saudáveis e prontos para um novo ano.

Nesse sentido, o Departamento de Hipertensão Arterial (DHA) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) também cumpriu seu papel adaptando-se, reestruturando-se e conseguiu, ao longo dessa jornada, realizar projetos importantes, promover discussões em temas inéditos, reunir colegas – ainda que virtualmente – dos quatro cantos do Brasil, gerar receita importante para a manutenção dos planos vindouros e, agora, prepara-se para a virada do ano.

O veemente anseio por alcançar nossos objetivos e surpreender nossos Associados em 2021, permanece o mesmo e esse é o combustível para implantar o Projeto Registros DHA, por realizar a segunda edição do Digital Summit, por trazer novos programas no canal DHA TV e produzir novos conteúdos via *podcast* na nossa rádio.

Alinhados aos rumos da SBC, em 2021 nossos olhares também estarão direcionados à Hipertensão na Mulher. Se desde o período sócrático a mulher desempenha um papel de bastidor – é bom lembrar que Diotima e Aspásia eram professoras do filósofo – traremos nossas professoras ao primeiro plano, dando-lhes o devido destaque em projetos como “Elas são Hiper” e “DHA Hiper Mulher”.

Mais do qualquer outro projeto, também estamos ansiosos pela realização do nosso encontro anual, o Congresso Brasileiro do Departamento de Hipertensão Arterial que, havendo condições de segurança, será o momento daquele fraternal abraço, característico do nosso Departamento.

Por fim, desejo-lhes um final de ano repleto de saúde, paz e renovações! Que 2021 represente o ano da virada, do recomeço positivo e da realização pessoal e profissional que almejamos.

Em nome da Diretoria do DHA, agradeço a todos que estiveram nos bastidores, fazendo com que nossos projetos fossem viabilizados e a todos os Associados, que sempre estiveram e estarão conosco!

Fraternal abraço.



Dilma do Socorro Moraes
de Souza

Editora-chefe da Revista Brasileira
de Hipertensão Arterial
Gestão 2020-2021

Prezado leitor,

Esta terceira edição da Revista Brasileira de Hipertensão do ano de 2020, é uma edição especial que aborda o ponto de vista de grandes expertises em hipertensão arterial que emitem suas opiniões sobre cinco temas relevantes na literatura. Dr. Roberto D Miranda demonstra o papel que os betabloqueadores ocupam no cenário clínico atual. A seguir Dra. Erika M G Campana e Dra. Andréa Araújo Brandão emitem suas opiniões em relação às semelhanças e diferenças entre duas classes de fármacos; inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) à luz das melhores evidências científicas disponíveis atualmente na literatura. Dra. Lucélia Magalhães responde sobre a tosse dos IECA's limitar a sua utilização na prática médica embasada nos registros da literatura atual. A seguir, junto com a Dra. Claudine Alves Feio realizamos uma análise extensa da literatura sobre a terapia farmacológica da hipertensão arterial resistente (HAR) nos passos finais da combinação de fármacos envolvendo a clonidina e a metildopa. Estes dois fármacos de ação central são revisitados e comparados, principalmente no espaço que ocupam na HAR em termos de eficiência e tolerabilidade. Posteriormente os Drs. Fernando Póvoa e Rui Póvoa discutem as classes de diuréticos tiazídicos e a importância da utilização na prática clínica, os benefícios baseados nas evidências e os possíveis eventos adversos. Finalizamos com o Dr. Celso Amodeo chamando atenção para um caso clínico de HAR em afrodescendente, com a apresentação e manejo desta situação clínica.

Boa leitura a todos.

PONTO DE VISTA

- NO CENÁRIO ATUAL, QUAL O PAPEL DOS BETABLOQUEADORES NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO? 85**
IN THE CURRENT SCENARIO, WHAT IS THE ROLE OF BETA-BLOCKERS IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION?
FRANCIELLEN BRUSCHI ALMONFREY, MARIANA BELLAGUARDA DE CASTRO SEPULVIDA, ROBERTO DISCHINGER MIRANDA
<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2020270385-91>
- IECA E BRA: EXISTEM DIFERENÇAS? 92**
ACE AND ARBS : ARE THERE DIFFERENCES?
ERIKA M. G. CAMPANA, ANDRÉA ARAUJO BRANDÃO
<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2020270392-93>
- A TOSSE DOS IECAS É REALMENTE UM FATOR LIMITANTE..... 94**
ACE COUGH IS REALLY A LIMITING FACTOR
LUCÉLIA MAGALHÃES
<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2020270394-97>
- NA FALTA DA CLONIDINA POSSO USAR METILDOPA? 98**
CAN I USE METHYLDOPA IN THE ABSENCE OF CLONIDINE?
DILMA DO SOCORRO MORAES DE SOUZA, CLAUDINE MARIA ALVES FEIO, ADRIANA DE JESUS BENEVIDES DE ALMEIDA, ALINE CAROLINA CASTRO MOTA,
JOEL CAMPOS DE MORAES, JOÃO VICTOR MOURA ALVES
<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2020270398-102>
- EXISTEM DIFERENÇAS ENTRE OS DIURÉTICOS TIAZÍDICOS?..... 103**
ARE THERE ANY DIFFERENCES BETWEEN THIAZIDE DIURETICS?
FERNANDO FOCACCIA PÓVOA, RUI PÓVOA
<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20202703103-105>

CASO CLÍNICO

- HIPERTENSÃO EM PACIENTE AFRO-DESCENDENTE..... 106**
HYPERTENSION IN AN AFRO-DESCENDANT PATIENT
CELSO AMODEO
<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20202703106-107>

NO CENÁRIO ATUAL, QUAL O PAPEL DOS BETABLOQUEADORES NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO?

IN THE CURRENT SCENARIO, WHAT IS THE ROLE OF BETA-BLOCKERS IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION?

Franciellen Bruschi Almonfrey¹, Mariana Bellaguarda de Castro Sepulveda¹, Roberto Dischinger Miranda¹

RESUMO

As teorias sobre a existência de receptores adrenérgicos foram descritas na literatura em meados da década de 40, sendo reconhecido anos depois que a inibição do sistema nervoso simpático por um determinado composto bloqueador beta-adrenérgico poderia beneficiar pacientes com arritmias cardíacas e angina pectoris. Nasceram aí as primeiras substâncias bloqueadoras beta adrenérgicas não seletivas, destacando-se o propranolol. Desde então, centenas de bloqueadores beta adrenérgicos (BB) foram sintetizados e dezenas estão disponíveis em todo o mundo para uso clínico. Os mecanismos farmacológicos dos BBs são múltiplos e variam principalmente de acordo o predomínio de ação nos receptores adrenérgicos e com a lipossolubilidade, entre outros. De maneira geral, ligam-se e produzem um antagonismo competitivo e reversível nos receptores distribuídos pelo organismo. Os principais mecanismos fisiopatológicos propostos para explicar a ação medicamentosa dos BBs na hipertensão arterial sistêmica são redução do débito cardíaco, da resistência vascular periférica, do tônus vasomotor e do volume plasmático, inibição de renina, efeitos no sistema nervoso central, melhoria na adesão vascular e redefinição dos níveis de barorreceptores. Atualmente, os BBs não são preconizados como primeira linha de tratamento de hipertensão arterial sem complicações, porém eles são particularmente úteis para o tratamento da hipertensão na presença de algumas comorbidades não cardiovasculares, como a enxaqueca e o tremor essencial. Além disso, os BBs ganham destaque especial em situações cardiovasculares específicas, como angina sintomática, taquiarritmias, pós infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e como alternativa aos inibidores da ECA ou BRA em mulheres hipertensas mais jovens que planejam engravidar. Vale ressaltar que em algumas destas situações os BBs passam a ter indicação mandatória, mesmo que não associadas à hipertensão arterial.

Descritores: Farmacologia; Bloqueadores Beta Adrenérgicos; Anti-hipertensivos; Hipertensão Arterial Sistêmica; Indicações Terapêuticas.

ABSTRACT

Theories about the existence of adrenergic receptors were described in the mid-40s, being recognized years later that inhibition of the sympathetic nervous system by a beta-adrenergic blocking compound could benefit patients with cardiac arrhythmias and angina pectoris. That's how the first non-selective beta-blocking adrenergic substances appeared, highlighting propranolol. Since then, hundreds of beta-adrenergic blockers have been synthesized and dozens are available worldwide for clinical use. The pharmacological mechanisms of BBs are multiple and vary mainly according to the predominance of action in adrenergic receptors and with liposolubility. In general, they bind and produce a competitive and reversible antagonism in the receptors distributed by the organism. The main pathophysiological mechanisms proposed to explain the action of BBs in systemic arterial hypertension are reduced cardiac output, peripheral vascular resistance, vasomotor tone and plasma volume, renin inhibition, effects on the central nervous system, improvement in vascular adherence and redefinition of baroreceptor levels. Currently, BBs are not recommended as the first line of treatment for non-complicated arterial hypertension, but they are particularly useful for the treatment of hypertension in the presence of some comorbidities, such as migraine and essential tremor. Besides that, BBs gain special prominence in specific cardiovascular situations, such as symptomatic angina, tachyarrhythmias, post-acute myocardial infarction, heart failure with reduced ejection fraction and as an alternative to ACE or ARB inhibitors in younger hypertensive women planning to become pregnant. It is worth mentioning that in some of these situations BBs are mandatory, even if not associated with arterial hypertension.

Keywords: Pharmacology; Adrenergic beta-Antagonists; Antihypertensives; Systemic Arterial Hypertension; Therapeutic Uses.

¹ Serviço de Doenças Cardiovasculares, Disciplina de Geriatria e Gerontologia, Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

Correspondência: Roberto Dischinger Miranda, Av. Ibirapuera 2907/715, São Paulo – SP, CEP: 04029-200; email: roberto.miranda@institutolongevita.com.br

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2020270385-91>

INTRODUÇÃO

As teorias sobre a existência de receptores adrenérgicos foram descritas na literatura em meados da década de 40 por Ahlquist¹ e estabelecidas na comunidade científica após o desenvolvimento do dicloro isoprotereno por Powell e Slater em 1958.² Alguns anos depois, James Black reconheceu que a inibição do sistema nervoso simpático por um determinado composto bloqueador beta adrenérgico poderia beneficiar pacientes com arritmias cardíacas e angina pectoris. Foi aí que nasceram as primeiras substâncias bloqueadoras beta adrenérgicas não seletivas, o pronetalol e o propranolol, sendo que este tornou-se medicamento protótipo para uso clínico precoce em pacientes com angina, arritmias e feocromocitoma.³⁻⁵

O desenvolvimento e a aplicação clínica desta classe farmacológica representam avanços fundamentais na farmacoterapia⁴ e garantiram o prêmio Nobel em medicina e fisiologia a Black em 1988. Desde então, centenas de bloqueadores beta adrenérgicos foram sintetizados e dezenas estão disponíveis em todo o mundo para uso clínico.⁵ Nenhuma outra classe de drogas sintéticas demonstrou tamanha utilidade terapêutica, tanto para doenças cardiovasculares quanto para outras doenças.⁵

Em 1977 foi publicado o primeiro relatório do comitê nacional conjunto de detecção, avaliação e tratamento da pressão arterial sistêmica. Na ocasião, o propranolol foi indicado como fármaco de segunda escolha para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS),⁶ seguido dos diuréticos tiazídicos.

Com o desenvolvimento de outros betabloqueadores (BBs) com características farmacológicas que facilitarão a posologia e selecionarão a ação em receptores específicos, a classe tornou-se uma das mais prescritas para essa finalidade até o surgimento dos bloqueadores de canal de cálcio (BCCs) e dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) na gama de anti-hipertensivos.⁷ Diversos estudos demonstraram que estas classes teriam maior benefício

como primeira escolha nesse contexto. Ainda assim, os betabloqueadores proporcionaram um grande legado clínico até o momento e são fundamentais no arsenal terapêutico para o manejo da HAS.

FARMACOLOGIA: UMA CLASSE HETEROGÊNEA

Os mecanismos farmacológicos dos BBs são múltiplos e variam de acordo com o predomínio de ação nos receptores beta adrenérgicos.^{5,9} De maneira geral, ligam-se e produzem um antagonismo competitivo e reversível nos receptores distribuídos pelo organismo. Receptores beta 1 são predominantemente presentes nas células cardíacas, enquanto os beta 2 são encontrados também em outros tecidos. Seus efeitos farmacológicos podem ser explicados a partir do conhecimento da atividade do tônus simpático e das respostas desencadeadas por esses receptores nos vários tecidos (Quadro 1). Dessa forma, sua ação é evidente quando o sistema nervoso simpático é ativado, como durante o exercício ou o estresse.⁹

Os BBs podem ser classificados em não seletivos, que atuam bloqueando tanto os receptores beta 1 (β 1) como os beta 2 (β 2) adrenérgicos; e em seletivos, ou seja, que tem efeito superior nos receptores beta 1, especialmente em doses mais baixas. (Quadro 2)

Farmacocinética

A diferença na estrutura química de cada betabloqueador gera diferenças na absorção gastrointestinal, metabolismo hepático de primeira passagem, solubilidade lipídica, ligação a proteínas, distribuição tecidual, concentração cardíaca, taxa de biotransformação hepática e depuração renal, o que influencia na utilização clínica de cada betabloqueador.⁶ Fármacos lipofílicos são completamente absorvidos e metabolizados pelo trato gastrointestinal, atravessam a barreira hematoencefálica e tem meia-vida reduzida quando comparados com os hidrofílicos,

Quadro 1. Efeitos mediados pelos receptores β 1 e β 2-adrenérgicos.

Tecido	Receptor	Efeito
Coração		
Nó SA	β 1, β 2	Aumento da frequência cardíaca
Nó AV	β 1, β 2	Aumento da velocidade de condução
Átrios	β 1, β 2	Aumento da contratilidade
Ventrículos	β 1, β 2	Aumento da contratilidade, velocidade de condução e automatismo do marcapasso ideoventricular
Artérias	β 2	Vasodilatação
Veias	β 2	Vasodilatação
Músculo esquelético	β 2	Aumento de contratilidade, glicogenólise e absorção de potássio
Fígado	β 2	Glicogenólise e gliconeogênese
Pâncreas (células beta)	β 2	Secreção de insulina e glucagon
Células de gordura	β 1	Lipólise
Brônquios	β 2	Broncodilatação
Rim	β 1	Liberação de renina
Vesícula biliar e ductos	β 2	Relaxamento
Detrusor da Bexiga	β 2	Relaxamento
Útero	β 2	Relaxamento
Terminações nervosas	β 2	Liberação de noradrenalina
Glândulas paratireoides	β 1, β 2	Secreção de paratormônio
Glândula Tireoide	β 2	Conversão de T4 em T3

SA: Sino atrial; AV: Átrio Ventricular. Adaptado de ESC Expert Consensus Document.⁹

Quadro 2. Classificação farmacológica dos betabloqueadores.

Nome	ASI	Lipossolubilidade	Vasodilatação Periférica	Dose oral média diária	E.V.
I. Antagonistas adrenérgicos não seletivos β_1 e β_2					
Nadolol*	0	Baixa	0	40-320mg 1 vez/dia	
Pindolol	++	Alta	0	10-40mg 2 vezes/dia	
Propranolol	0	Alta	0	40-180mg 2 vezes/ dia	+
Sotalol	0	Baixa	0		+
Timolol	0	Alta	0	5-40mg 2 vezes/dia	
II Antagonistas seletivos β_1-adrenérgicos					
Atenolol	0	Baixa	0	25-100mg 1 vez/ dia	+
Bisoprolol	0	Moderada	0	2,5-10mg 1 vez/dia	
Esmolol	0	Baixa	0	Apenas E.V.	+
Metoprolol	0	Alta	0	50-100mg 1 ou 2 vezes/ dia	+
Nebivolol	0		+	2,5-5mg 1 vez/ dia	
III Antagonistas adrenérgicos β e α_1					
Carteolol*	+	Moderada	+	25-100mg 2 vezes/ dia	
Nadolol*	0	Moderada	+	3,125-50mg 2 vezes/dia	
Penbutolol*	+	Baixa	+	200-800mg 2 vezes/dia	

ASI: atividade simpaticomimética intrínseca; E.V.: Administração endovenosa possível; *Indisponível no Brasil. Incluíram apenas betabloqueadores com eficácia demonstrada nos resultados clínicos e apoiando as recomendações das diretrizes. Adaptada de ESC Expert Consensus Document.⁹

que dependem da eliminação renal e não interagem com outros medicamentos de metabolização hepática. A depender do objetivo e do indivíduo a ser tratado, tais características são fundamentais para a escolha do melhor fármaco.

Ação Anti-hipertensiva dos Betabloqueadores

O Quadro 3 resume os principais mecanismos fisiopatológicos propostos para explicar a ação medicamentosa dos BBs na Hipertensão Arterial Sistêmica.

A redução da frequência cardíaca e da contratilidade do miocárdio com betabloqueadores resulta na diminuição do débito cardíaco o que, a curto e a longo prazo, pode reduzir a pressão arterial especialmente no tratamento da HAS relacionada ao alto débito cardíaco e ao aumento do tônus simpático.^{6,10}

Para obter benefício anti-hipertensivo com a redução da resistência periférica, os BBs não seletivos são ineficazes e podem até mesmo predispor mecanismos alfa adrenérgicos por bloquear os receptores de ação opostora. O efeito vasodilatador é mediado por receptores beta 2 no músculo esquelético dos vasos sanguíneos, sugerindo possíveis vantagens terapêuticas no uso de bloqueadores beta 1 seletivos, agentes com atividade agonista parcial e medicamentos com atividade bloqueadora alfa e efeitos vasodilatadores diretos.

Quadro 3. Mecanismos propostos para explicar as ações anti-hipertensivas dos betabloqueadores.

1 Redução do débito cardíaco
2 Inibição de renina
3 Efeitos no sistema nervoso central
4 Efeitos nos receptores beta pré-funcionais: reduções na liberação de noradrenalina
5 Redução da resistência vascular periférica
6 Melhoria na adesão vascular
7 Redução do tônus vasomotor
8 Redução no volume plasmático
9 Redefinição dos níveis de barorreceptores
10 Atenuação da resposta pressora às catecolaminas com exercício e estresse

Adaptado de Frishman WH, 2011.⁶

Como a seletividade β_1 diminui à medida que a dose é aumentada e os pacientes hipertensos geralmente necessitam de doses altas de BB, a seletividade β_1 oferece pouca ou nenhuma vantagem específica no tratamento da hipertensão.⁶

Acredita-se também que o efeito nos receptores pré-juncionais promova redução na quantidade de noradrenalina liberada pelas fibras simpáticas pós-ganglionares, produzindo uma estimulação mais fraca dos receptores pós-juncionais, o que reduziria a vasoconstrição periférica e a PA.⁶

Paradoxalmente ao efeito antagonista, alguns betabloqueadores podem exercer uma resposta agonista fraca denominada atividade simpaticomimética intrínseca (ASI) e, desse modo, estimular e inibir o receptor beta adrenérgico. Além disso, podem apresentar atividade vasodilatadora periférica mediada por bloqueio de adrenorreceptor α_1 , agonismo do receptor adrenérgico β_2 ou por mecanismos independentes do bloqueio de adrenorreceptor,⁹ como o carvedilol e o labetalol. Betabloqueadores mais modernos, como nebivolol, apresentam ação vasodilatadora também em decorrência do aumento da liberação de óxido nítrico.¹¹

A renina plasmática constitui papel fundamental na regulação da pressão arterial. Acredita-se que os BBs suprimam os níveis plasmáticos da atividade da renina e da angiotensina II, além de reduzir aldosterona urinária em indivíduos normotensos e hipertensos.¹² Por sua vez, seu nível sérico e efeitos no organismo são decorrentes de fatores distintos como o balanço de sódio, a postura corporal e a pressão de perfusão renal.⁶

Estudo em animais sugerem que o efeito do BB no sistema nervoso central (SNC) contribuiria para a redução da PA, especialmente no caso de drogas lipofílicas que atravessam a barreira hematoencefálica e concentram-se no SNC,¹³ porém não há evidências clínicas de que exista um efeito anti-hipertensivo direto mediado por sua presença, uma vez que aqueles menos lipossolúveis parecem ser igualmente eficazes no controle da pressão arterial.⁶ Por sua vez, efeitos adversos como cefaleia, distúrbios do sono e transtorno depressivo são menos comuns nas drogas hidrossolúveis. Um dos mecanismos propostos que contribuem para o controle da PA é baseado no efeito ansiolítico dos BBs que reduziria o efeito adrenérgico central e periférico gerado pelo estresse, porém não há estudos robustos que comprovem o mecanismo fisiopatológico dessa ação e independentemente da concentração do fármaco no SNC esse efeito é observado.¹⁴

Outros efeitos pouco documentados dos betabloqueadores que podem contribuir para suas ações anti-hipertensivas incluem efeitos no tônus venoso e volume plasmático, atividade estabilizadora de membrana e redefinição de barorreceptores. Polimorfismo genético dos receptores β_1 e β_2 e outros marcadores genéticos têm sido implicados como causa da hipertensão arterial sistêmica e na capacidade de resposta dos pacientes ao tratamento com betabloqueadores.^{15,16}

EVIDÊNCIAS DO USO DE BETABLOQUEADORES NA HAS

Atualmente os BBs não são preconizados como primeira linha de tratamento de HAS, exceto em situações específicas.¹⁷⁻¹⁹

Desde a publicação do estudo LIFE em 2002,²⁰ diversas metanálises e ensaios clínicos subsequentes revolucionaram a recomendação terapêutica dos betabloqueadores para hipertensão arterial sistêmica. Eles demonstraram que os BB seriam inferiores aos outros agentes anti-hipertensivos na redução de acidente vascular cerebral (AVC) e mortalidade por causas cardíacas e por todas as causas, apesar de reduzirem substancialmente a pressão arterial.²⁰⁻²⁶ O atenolol foi o fármaco mais utilizado nos ensaios clínicos, aproximadamente 75%, e uma pequena fração deles incluiu outros agentes, tais como o propranolol e o pindolol. O impacto dos betabloqueadores de terceira geração (nebivolol e carvedilol) nos resultados clínicos não foram avaliados nos estudos de longo prazo em hipertensão primária⁸⁻²⁶ e a representação desproporcional do atenolol nessas análises sustenta a dúvidas e a falta de benefício era um efeito de classe ou se estava limitada ao atenolol.²⁷

Nos últimos cinco anos, os ensaios clínicos randomizados (ECR) e as metanálises demonstram que, quando comparados ao placebo, os betabloqueadores reduzem significativamente o risco de acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e eventos cardiovasculares maiores em pacientes hipertensos.²⁸ Quando comparados com outros anti-hipertensivos, foram equivalentes na prevenção de eventos cardiovasculares, exceto na prevenção de AVC.²⁹⁻³¹ Além disso, os ECRs baseados em lesão de órgão-alvo por HAS também indicaram que os betabloqueadores são discretamente menos eficazes que os BCCs e BRAs na prevenção ou regressão da HVE, espessamento intimal carotídeo, rigidez aórtica e remodelamento de pequenas artérias, além de um benefício de mortalidade pós-infarto do miocárdio incerto em pacientes sem disfunção do VE.^{18,32}

Desse modo, baseados nestes diversos estudos, os BBs não são mais considerados como terapia inicial preferida para o tratamento da hipertensão arterial essencial.³³ Eles são particularmente úteis para o tratamento da hipertensão em situações específicas como angina sintomática, taquiarritmias, pós IAM, IC com fração de ejeção reduzida e como alternativa aos inibidores da ECA ou BRA em mulheres hipertensas mais jovens que planejam engravidar.¹⁸ As principais diretrizes internacionais e a sétima Diretriz Brasileira de Hipertensão endossam e também recomendam que os BBs podem ser considerados fármaco de primeira escolha em situações específicas, como na associação com arritmias supraventriculares, enxaqueca, IC ou coronariopatia.^{17,18,34}

Entre o grande número de ensaios clínicos randomizados, apenas alguns compararam diretamente diferentes combinações de dois medicamentos, com o uso sistemático das duas combinações em ambos os braços. Com essa ressalva, nos ensaios que compararam diferentes regimes, não houve grande diferença entre as combinações. Contudo, assim como na monoterapia, os betabloqueadores em combinação devem ser preferencialmente usados quando há uma indicação clínica específica para a sua utilização. Eles podem ser usado sem combinação com IECA/BRA, BCC ou diurético.¹⁸

BETABLOQUEADORES NA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA ASSOCIADA A OUTRAS CONDIÇÕES CLÍNICAS

Doença Arterial Coronariana

Existe uma forte interação epidemiológica entre Doença Arterial Coronariana (DAC) e hipertensão, responsável por 25% a 30% dos infartos agudos do miocárdio.³⁵ Além de mudanças no estilo de vida, em pacientes com ambas as comorbidades associadas, BBs e IECA/BRAs melhoram os resultados pós infarto do miocárdio. Do mesmo modo, naqueles com angina sintomática, betabloqueadores e BCC são agente anti-hipertensivos preferidos na estratégia medicamentosa.^{19,8}

Diante do exposto, conclui-se que os BBs, independentemente dos níveis pressóricos, com ou sem BCCs, são medicamentos de primeira linha em pacientes hipertensos e coronariopatas.^{18,36}

Insuficiência Cardíaca

A hipertensão é o principal fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC), e a maioria dos pacientes com IC apresenta histórico de HAS. Ela também causa Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE), que prejudica o relaxamento do ventrículo esquerdo (VE) e é um potente preditor de insuficiência cardíaca, mesmo quando a função sistólica do VE é normal e não há IAM prévio.¹⁸ O tratamento da hipertensão tem um grande impacto na redução do risco de IC e hospitalização por tal causa, especialmente em pacientes idosos.^{37,38}

Na IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) estabelecida os BBs, especificamente bisoprolol, metoprolol e carvedilol, possuem indicação imperativa, salvo contra-indicação absoluta, pela alta eficácia na melhoria dos sintomas e na mortalidade. Por outro lado, não há evidência fortes quanto ao uso de BBs para IC com fração de ejeção preservada.^{18,34}

Fibrilação Atrial e outras arritmias

A hipertensão predispõe a arritmias cardíacas, incluindo arritmias ventriculares, mas mais comumente FA. Mesmo naqueles hipertensos controlados a incidência de FA é elevada e a maioria dos pacientes apresenta alta frequência ventricular, sendo indicado nesses casos betabloqueadores ou antagonistas de cálcio não diidropiridínicos como agentes anti-hipertensivos.¹⁸

Independente da presença de HAS, os betabloqueadores são indicados para controle de frequência e ritmo cardíaco em fibrilação/flutter atrial e outras arritmias, como em arritmias supraventriculares, taquicardia sinusal e arritmias ventriculares específicas.⁹ Devido a maior prevalência de arritmias cardíacas e HAS com o envelhecimento, a classe pode ser uma opção inteligente para o tratamento de doenças coexistentes com um único fármaco.

Gestação

Os BBs são opções possíveis para o tratamento de HAS em gestantes ou em mulheres hipertensas que planejam engravidar, porém faltam estudos robustos que tragam maior segurança. O uso de IECA, BRA ou inibidores diretos da renina são contra-indicados nessas ocasiões e os anti-hipertensivos

de escolha são: metildopa, BCCs, hidralazina e os BBs, com exceção do atenolol, que associa-se a redução do crescimento fetal.^{17,18,39}

Tremor Essencial

O tremor essencial é o distúrbio do movimento mais prevalente e seu risco aumenta significativamente com a idade. Sua prevalência entre idosos com 65 anos ou mais atinge cerca de 5% enquanto em nonagenários ultrapassa 20%.⁴⁰ O propranolol foi o primeiro fármaco utilizado para o tratamento dessa condição e atualmente ainda é considerado a primeira escolha, exceto se contra-indicações. Seu mecanismo de ação é incerto, mas acredita-se que se deva ao bloqueio de adrenoreceptores beta 2 periféricos. Outros BBs, como atenolol e metoprolol, também foram estudados e podem ser indicados para o tratamento, mas demonstraram menos resposta para essa finalidade.⁴¹ Pacientes hipertensos e portadores dessa condição podem se beneficiar do uso de BB em monoterapia para o tratamento concomitante dessas comorbidades.

Enxaqueca

Devido ao seu impacto na qualidade de vida, o tratamento profilático de crises de enxaqueca é fundamental. Trata-se de uma condição prevalente em aproximadamente 12% da população e sua fisiopatologia não é totalmente esclarecida. Acreditava-se que seu mecanismo era essencialmente vascular, mas atualmente sabe-se que outras vias estão envolvidas na sua fisiopatologia, dentre elas o sistema trigeminovascular, a ação serotoninérgica central, a sensibilização neuronal e a ação de peptídeos relacionados ao gene da calcitonina.⁴² O uso de BBs, em especial o propranolol, como tratamento profilático da enxaqueca é recomendado em diretrizes como primeira escolha e revisões sistemáticas sugerem que o fármaco pode reduzir sua frequência em até 50%.⁴³ Não se sabe ao certo qual seu mecanismo de ação para reduzir a frequência de crises de enxaqueca, mas acredita-se que sua ação ocorra nos sistemas catecolamínicos e nos receptores serotoninérgicos centrais. Um estudo experimental em animais sugeriu que sua ação pode se relacionar com o antagonismo adrenérgico em receptores beta 1, inibindo o disparo de neurônios talamocorticais, modulando negativamente e talvez suprimindo a tendência à sensibilização central em neurônios de ordem superior.⁴⁴

BETABLOQUEADORES NA HIPERTENSÃO RESISTENTE

O princípio básico do tratamento da hipertensão resistente é a associação de anti-hipertensivos que bloqueiem a maioria dos mecanismos fisiopatológicos de elevação da PA. Idealmente, deve ser prescrito um diurético, um bloqueador do sistema renina angiotensina e um bloqueador do canal de cálcio diidropiridínico, em doses plenas toleradas e a intervalos adequados.

A Diretriz da Sociedade Internacional de Hipertensão publicada em 2020, em acordo com as demais diretrizes vigentes, orienta o uso dos betabloqueadores como quinta opção no tratamento da hipertensão resistente. Porém, em situações particulares como DAC, ICC e taquiarritmias, um BB pode substituir o BCC no esquema terapêutico inicial com três medicações.^{17,18,34}

BETABLOQUEADORES NA EMERGÊNCIA HIPERTENSIVA

Os principais BBs utilizados para a Emergência Hipertensiva estão listados no Quadro 4.¹⁸

CONCLUSÃO

Os betabloqueadores são utilizados há mais de 40 anos para o tratamento medicamentoso da hipertensão arterial. Existem diferenças importantes entre as moléculas, configurando uma classe heterogênea de anti-hipertensivos. Infelizmente as moléculas de terceira geração, com maior benefício potencial, não foram avaliadas em ensaios clínicos de hipertensão, havendo representação apenas de drogas clássicas, como o atenolol e o metoprolol, que demonstrou menor eficácia que outras classes. Faltam estudos que utilizem os BBs com propriedades vasodilatadoras e antioxidantes que demonstram melhor perfil metabólico e hemodinâmico, como o nebivolol e carvedilol.

No cenário atual e segundo as evidências científicas disponíveis hoje, os BB não são considerados fármacos de primeira linha no tratamento da HAS não complicada. Por sua vez, em situações especiais e em associação com outras condições clínicas, os BBs podem representar a melhor opção ou até mesmo ser considerados como terapêutica mandatória.

REFERÊNCIAS

- Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol.* 1948;153(3):586-600. doi:10.1152/ajplegacy.1948.153.3.586
- Powell CE, Slater IH. Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol. *J Pharmacol Exp Ther.* 1958;122(4):480-488.
- Black JW, Stephenson JS. Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor-blocking compound (Nethalide). *Lancet.* 1962;2(7251):311-314. doi:10.1016/s0140-6736(62)90103-4
- Black JW, Crowther AF, Shanks RG, Smith LH, Dornhorst AC. A new adrenergic betareceptor antagonist. *Lancet.* 1964;1(7342):1080-1081. doi:10.1016/s0140-6736(64)91275-9
- Frishman WH. Beta-Adrenergic blockers: a 50-year historical perspective. *Am J Ther.* 2008;15(6):565-576. doi:10.1097/MJT.0b013e318188bdca
- Frishman WH. *Cardiovascular Pharmacotherapeutics*. 3ª ed. Minnesota: Cardiotext Publishing; 2011.
- Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. A cooperative study. *JAMA.* 1977;237(3):255-261. doi:10.1001/jama.1977.03270300059008
- Ripley TL, Saseen JJ. β -blockers: a review of their pharmacological and physiological diversity in hypertension. *Ann Pharmacother.* 2014;48(6):723-733. doi:10.1177/1060028013519591
- López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J.* 2004;25(15):1341-1362. doi:10.1016/j.ehj.2004.06.002
- Lund-Johansen P. Hemodynamic consequences of long-term beta-blocker therapy: a 5-year follow-up study of atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1979;1(5):487-495. doi:10.1097/00005344-197909000-00001
- Mangrella M, Rossi F, Fici F, Rossi F. Pharmacology of nebivolol. *Pharmacol Res.* 1998;38(6):419-431. doi:10.1006/phrs.1998.0387
- Blumenfeld JD, Sealey JE, Mann SJ, et al. Beta-adrenergic receptor blockade as a therapeutic approach for suppressing the renin-angiotensin-aldosterone system in normotensive and hypertensive subjects. *Am J Hypertens.* 1999;12(5):451-459. doi:10.1016/s0895-7061(99)00005-9
- Myers MC, Lewis PJ, Reid JL, Dollery CT. Brain concentration of propranolol in relation to hypotensive effect in the rabbit with observations on brain propranolol levels in man. *J Pharmacol Exp Ther.* 1975;192(2):327-335.
- Gottschalk LA, Stone WN, Gleser GC. Peripheral versus central mechanisms accounting for antianxiety effects of propranolol. *Psychosom Med.* 1974;36(1):47-56. doi:10.1097/00006842-197401000-00004
- Bengtsson K, Melander O, Orho-Melander M, et al. Polymorphism in the beta(1)-adrenergic receptor gene and hypertension. *Circulation.* 2001;104(2):187-190. doi:10.1161/01.cir.104.2.187
- Bray MS, Krushkal J, Li L, et al. Positional genomic analysis identifies the beta(2)-adrenergic receptor gene as a susceptibility locus for human hypertension. *Circulation.* 2000;101(25):2877-2882. doi:10.1161/01.cir.101.25.2877
- Malachias MVB, Gomes MAM, Nobre F, Alessi A, Feitosa AD, Coelho EB. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 2 - Diagnóstico e Classificação. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3 Suppl 3):7-13. doi:10.5935/abc.20160152
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J.* 2019 Feb 1;40(5):475. [published correction appears in *Eur Heart J.* 2019 Feb 1;40(5):475]. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018 Jun;71(6):1269-1324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066. Epub 2017 Nov 13. Erratum in: *Hypertension.* 2018 Jun;71(6):e136-e139. Erratum in: *Hypertension.* 2018 Sep;72(3):e33. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *J Am Coll Cardiol.* 2018 May 15;71(19):2275-2279]. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):e127-e248. Doi:10.1016/j.jacc.2017.11.006
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Morbidade e mortalidade cardiovascular no estudo Losartan Intervention For Endpoint redução em hipertensão (LIFE): um ensaio randomizado contra atenolol.* *Lancet.* 2002;

Quadro 4. Betabloqueadores parenterais para o tratamento das emergências hipertensivas.

Medicação	Modo de administração e dosagem	Indicação
Metoprolol (BB seletivo)	5 mg IV (repetir 10/10 min, se necessário até 20 mg)	Insuficiência coronariana Dissecção aguda de aorta (em combinação com NPS)
Esmolol (BB seletivo de ação ultra-rápida)	Ataque: 500 µg/kg Infusão intermitente 25-50 µg/kg/min ↑ 25 µg/kg/min cada 10-20 min. Máximo 300 µg/kg/min	Dissecção aguda de aorta (em combinação com NPS) Hipertensão pós-operatória grave
*Labetalol (bloqueador α/β -adrenérgico)	Ataque: 20-80 mg 10-10 min Infusão contínua 2 mg/min (máximo 300 mg/24h)	AVE Dissecção aguda de aorta (em combinação com NPS)

*Não disponível no Brasil. NPS: nitroprussiato de sódio; AVC: acidente vascular cerebral.

- 359 (9311): 995-1003. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3
21. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1
 22. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet*. 2004 Nov 6-12;364(9446):1684-9. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17355-8. Erratum in: *Lancet*. 2005 Feb 19;365(9460):656. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? [published correction appears in *Lancet*. 2005 Feb 19;365(9460):656]. *Lancet*. 2004;364(9446):1684-1689. doi:10.1016/S0140-6736(04)17355-8
 23. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005;366(9496):1545-1553. doi:10.1016/S0140-6736(05)67573-3
 24. Bradley HA, Wiyongse CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2006;24(11):2131-2141. doi:10.1097/01.hjh.0000249685.58370.28
 25. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ*. 2006 Jun 6;174(12):1737-42. doi: 10.1503/cmaj.060110. Erratum in: *CMAJ*. 2007 Mar 27;176(7):976. [published correction appears in *CMAJ*. 2007 Mar 27;176(7):976]. *CMAJ*. 2006;174(12):1737-1742. doi:10.1503/cmaj.060110
 26. Wiyongse CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15;(8):CD002003. doi: 10.1002/14651858.CD002003.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD002003. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):CD002003. Published 2012 Aug 15. Doi:10.1002/14651858.CD002003.pub3
 27. Elliott WJ, Childers WK. Should β blockers no longer be considered first-line therapy for the treatment of essential hypertension without comorbidities? *Curr Cardiol Rep*. 2011;13(6):507-516. doi:10.1007/s11886-011-0216-z
 28. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs--overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33(2):195-211. doi:10.1097/HJH.0000000000000447
 29. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(6):603-615. doi:10.1001/jama.2014.18574
 30. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-967. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8
 31. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017;35(11):2150-2160. doi:10.1097/HJH.0000000000001547
 32. Dondo TB, Hall M, West RM, et al. β -Blockers and Mortality After Acute Myocardial Infarction in Patients Without Heart Failure or Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(22):2710-2720. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.578
 33. Ziff OJ, Samra M, Howard JP, et al. Beta-blocker efficacy across different cardiovascular indications: an umbrella review and meta-analytic assessment. *BMC Med*. 2020;18(1):103. Published 2020 May 5. doi:10.1186/s12916-020-01564-3
 34. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-1357. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
 35. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-952. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9
 36. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665. Published 2009 May 19. doi:10.1136/bmj.b1665
 37. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. [*N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939. Epub 2015 Nov 9. Erratum in: *N Engl J Med*. 2017 Dec 21;377(25):2506. published correction appears in *N Engl J Med*. 2017 Dec 21;377(25):2506]. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-2116. doi:10.1056/NEJMoa1511939
 38. Beckett N, Peters R, Leonetti G, et al. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens*. 2014;32(7):1478-1487. doi:10.1097/HJH.0000000000000195
 39. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD002252. Published 2018 Oct 1. doi:10.1002/14651858.CD002252.pub4
 40. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord*. 2010;25(5):534-541. doi:10.1002/mds.22838
 41. Hedera P, Cibulčik F, Davis TL. Pharmacotherapy of essential tremor. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2013;5:43-55. Published 2013 Dec 22. doi:10.4137/JCNSD.S6561
 42. Cutrer FM. Pathophysiology of migraine. *Semin Neurol*. 2006;26(2):171-180. doi:10.1055/s-2006-939917
 43. Jackson JL, Kuriyama A, Kuwatsuka Y, et al. Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(3):e0212785. Published 2019 Mar 20. doi:10.1371/journal.pone.0212785
 44. Shields KG, Goadsby PJ. O propranolol modula as respostas trigeminovasculares no núcleo ventroposteromedial do tálamo: um papel na enxaqueca?. *Brain*. 2005; 128 (Pt 1): 86-97. doi: 10.1093/brain/awh298.

IECA E BRA: EXISTEM DIFERENÇAS?

ACE AND ARBS : ARE THERE DIFFERENCES?

Erika M. G. Campana,¹ Andréa Araujo Brandão¹

RESUMO

O bloqueio do sistema renina angiotensina aldosterona é uma estratégia fundamental no tratamento e prevenção da doença cardiovascular. No contexto da hipertensão arterial (HAS), os inibidores da enzima conversora de angiotensina e os bloqueadores dos receptores de angiotensina compõem, juntamente com os diuréticos tiazídicos e os antagonistas dos canais de cálcio; o tripé fundamental no tratamento farmacológico da HAS. Adicionalmente, estas classes de fármacos são comumente usadas em pacientes com insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, diabetes e doença renal crônica. Neste ponto de vista os autores discutem as semelhanças e diferenças entre inibidores da enzima conversora de angiotensina e os bloqueadores dos receptores de angiotensina, demonstrando que, à luz dos conhecimentos disponíveis atualmente na literatura, é possível reconhecer que essas duas classes de fármacos são diferentes e têm efeitos clínicos distintos.

Descritores: Hipertensão; Tratamento; Sistema Renina Angiotensina Aldosterona; Proteção.

ABSTRACT

Blockade of the renin angiotensin aldosterone system is a fundamental strategy in the treatment and prevention of cardiovascular disease. In the context of arterial hypertension, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers make up, along with thiazide diuretics and calcium channel antagonists; the fundamental tripod in the pharmacological treatment of SAH. In addition, these classes of drugs are commonly used in patients with heart failure, coronary artery disease, diabetes and chronic kidney disease. From this point of view, the authors discuss the similarities and differences between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers, demonstrating that in light of the knowledge currently available in the literature, it is possible to recognize that these two classes of drugs are different and have distinct clinical effects.

Descriptors: Hypertension; Treatment; Renin Angiotensin Aldosterone System; Protection.

O bloqueio do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) é uma estratégia fundamental no tratamento e prevenção da doença cardiovascular. No contexto da hipertensão arterial (HAS), os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) compõem, juntamente com os diuréticos tiazídicos e os antagonistas dos canais de cálcio; o tripé fundamental no tratamento farmacológico da HAS. Adicionalmente, estas classes de fármacos são comumente usados em pacientes com insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, diabetes e doença renal crônica.¹

Ainda que atuem, promovendo o bloqueio do SRAA, IECA e BRA possuem mecanismos de ação distintos. Os IECA inibem a formação de angiotensina II e conseqüentemente seus efeitos através do receptor de angiotensina tipo 1 (AT1) (vasoconstrição, crescimento celular, retenção de sódio e água, ativação simpática) e do receptor da angiotensina II tipo 2 (AT2). Além disso, inibem a degradação da bradicinina. Já os BRA promovem inibição seletiva de receptores AT1 da

angiotensina II, resultando em vasodilatação incremental, atividade antiproliferativa e natriurese.¹

A primeira importante diferença entre IECA e BRA relaciona-se aos efeitos benéficos da inibição da degradação da bradicinina, com conseqüente aumento dos seus níveis circulantes promovidos pelos IECA. Níveis aumentados de bradicinina liberam óxido nítrico e aumentam a síntese de prostaglandinas vasoativas, contribuindo para efeito vasodilatador adicional. Esta cascata autócrina associada com bradicinina, óxido nítrico e prostaglandinas vasoativas não é observada com o uso dos BRA.¹⁻³ Entretanto, vale destacar que a bradicinina tem sido implicada na patogênese da tosse associada ao uso de IECA. Portanto, utilizando como parâmetro de comparação o mecanismo de ação e suas implicações, já se pode observar que IECA e BRA não são iguais.

O segundo ponto de comparação relevante envolve os estudos clínicos com ambos os fármacos. A metanálise de van Vark et al.⁴ avaliou o risco de mortalidade total com o uso de IECA e BRA. Os autores avaliaram 20 ensaios clínicos e o

1. Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Correspondência: Erika Campana. Rua São Januário, nº 159/1103 B. Fonseca – Niterói/RJ – CEP: 24130-386. unigpesqmed@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2020270392-93>

impacto sobre os desfechos cardiovasculares (CV), mortalidade total e CV, envolvendo 158.998 pacientes (71.401 usando bloqueadores do SRAA; e 87.597 controles). O bloqueio do SRAA foi associado a uma redução significativa de 5% na mortalidade por todas as causas (HR: 0,95; IC 95%: 0,91-1,00; $p=0,032$) e uma redução de 7% na mortalidade cardiovascular (HR: 0,93; IC 95%: 0,88-0,99; $p=0,018$). A avaliação apenas dos estudos que utilizaram os IECA demonstrou uma redução significativa de 10% no risco de mortalidade por todas as causas (HR: 0,90; IC 95%: 0,84-0,9; $p=0,004$), enquanto nenhuma redução na mortalidade total foi demonstrada com os BRA (HR: 0,99; IC 95%: 0,94-1,04; $p=0,683$).

Dois metanálises recentes^{5,6} estudaram o papel dos bloqueadores do SRAA em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio. Na primeira (R6),⁵ os autores avaliaram a mortalidade cardiovascular e por todas as causas aos 12 meses após o infarto agudo do miocárdio, em pacientes que receberam IECA ou BRA na admissão hospitalar. Foram analisados 12.481 pacientes do Registro de Infarto Agudo do Miocárdio da Coreia - Institutos Nacionais de Saúde. Na comparação direta, o tratamento com IECA foi associado a menor razão de risco para mortalidade cardiovascular (HR: 0,562; IC 95% 0,420-0,753) e total (HR: 0,567; IC 95% 0,451-0,713).

Na segunda metanálise,⁶ 13.873 pacientes com infarto agudo do miocárdio e submetidos à angioplastia primária com sucesso foram divididos em dois grupos de tratamento: beta-bloqueador em combinação com IECA ($n = 10.393$) e beta-bloqueador em combinação com BRA ($n = 3.480$); o período de acompanhamento foi de 2 anos. A incidência de eventos cardiovasculares maiores (HR: 1,210; IC 95% 1,010- 1,451;

$p = 0,039$) no grupo betabloqueador com BRA foi significativamente maior que no grupo betabloqueador com IECA após angioplastia primária. Os resultados das duas metanálises reforçam as diferenças entre IECA e BRA em relação a efeitos clínicos.

Brugts JJ et al.⁷ realizaram metanálise envolvendo 18 estudos prospectivos, randomizados e controlados, para avaliação da morbidade e mortalidade (68.343 participantes usando um bloqueador do SRAA; 84.543 participantes controle). A metanálise avaliou os NNT para mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. O NNT correspondente para evitar um evento de morte por todas as causas foi 67 com IECA versus 335 com BRA, uma morte cardiovascular: 116 com IECA versus 409 com BRA, e infarto agudo do miocárdio: 80 com IECA versus 338 com BRA, todos com diferença estatisticamente significativa. O NNT para evitar um evento de acidente vascular cerebral, foi mais favorável aos BRA (337 com IECA versus 131 com BRA), embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa.

Estudos em contextos clínicos específicos também mostraram o benefício clínico de proteção cardiovascular com o uso de IECA, tais como: pós infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, prevenção secundária do acidente vascular cerebral, e doença renal crônica com proteinúria. Assim, várias diretrizes internacionais recomendam o uso dos IECA como terapia preferencial, sendo os BRA considerados como terapia alternativa para pacientes intolerantes aos IECA.^{1,8-11} À luz dos conhecimentos disponíveis atualmente na literatura, é possível reconhecer que IECAs e BRAs são classes de fármacos diferentes com efeitos clínicos distintos.

REFERÊNCIAS

1. Malachias MVB, Plavnik FL, Machado CA, Malta D, Scala LCN, Fuchs S; Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 107(3): 1-83.
2. Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension. To Use or Not to Use? *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71:1474-82.
3. Taddei S, Bortolotto L. Unraveling the Pivotal Role of Bradykinin in ACE Inhibitor Activity. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016;16(5):309-21.
4. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J.* 2012; 33(16):2088-97.
5. Choi IS, Park IB, Lee K, Ahn TH, Kim JH, Ahn Y, et al; Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institutes of Health (KAMIR-NIH) investigators. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Provide Better Long-Term Survival Benefits to Patients With AMI Than Angiotensin II Receptor Blockers After Survival Hospital Discharge. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018; 21:1074248418795897.
6. Kim YH, Her AY, Jeong MH, Kim BK, Lee SY, Hong SJ, et al. Comparison Between Beta-Blockers with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Beta-Blockers with Angiotensin II Type I Receptor Blockers in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction After Successful Percutaneous Coronary Intervention with Drug-Eluting Stents. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019;33(1):55-67.
7. Brugts JJ, van Vark L, Akkerhuis M, Bertrand M, Fox K, Mourad JJ, et al. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and major cardiovascular endpoints in hypertension: A number-needed-to-treat analysis. *Int J Cardiol.* 2015;151:425-9.
8. Task Force of the Latin American Society of Hypertension. Guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America. *J Hypertens.* 2017;35(8):1529-45.
9. Nerenberg KA, Zarnke KB, Leung AA, Dasgupta K, Butalia S, McBrien K, et al. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol.* 2018;34(5):506-525.
10. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):1269-1324.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-04.

A TOSSE DOS IECAS É REALMENTE UM FATOR LIMITANTE

ACE COUGH IS REALLY A LIMITING FACTOR

Lucélia Magalhães¹

RESUMO

A hipertensão é um problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Seu tratamento é fundamental para reduzir lesões em órgãos alvos incluindo o sistema arterial. Assim uma das principais classes terapêuticas são os fármacos que atuam no importante sistema de controle hemodinâmico e metabólico como o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Dentre estas classes, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) tem um papel predominante por ser o primeiro a ser utilizado, acessível e com estudos robustos na diminuição da morbimortalidade. Apesar destas grandes vantagens existe como principal efeito adverso a tosse. Embora não acarrete riscos pode ser bastante desagradável. Afastado outras causas bem comuns de tosse e ela sendo incomodativa deve-se substituir esta família por outra classe terapêutica cuja tosse não tenha sido descrita como um efeito adverso.

Descritores: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina; Tosse; Hipertensão.

ABSTRACT

Hypertension is a public health problem in Brazil and worldwide. Its treatment is essential to reduce damage to target organs including the arterial system. Thus, one of the main therapeutic classes are drugs that act in the important hemodynamic and metabolic control system, such as the renin-angiotensin-aldosterone system. Among these classes, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) have a predominant role as they are the first to be used, accessible and with robust studies in reducing morbidity and mortality. Despite these great advantages, cough is the main adverse effect. Although it does not carry risks, it can be quite unpleasant. Apart from other very common causes of cough and being uncomfortable, this class should be replaced by another whose cough has not been described as an adverse effect.

Keywords: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors; Cough; Hypertension.

INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição que apresenta níveis pressóricos continuamente elevados, produzindo de forma consistente lesões das artérias de grande, médio e pequeno calibre, bem como lesões no coração de diversas formas e de outros órgãos nobres como cérebro e rins. Estes órgãos recebem o maior fluxo sanguíneo vindo do coração. Além destas alterações físicas de remodelamento, hipertrofia vascular e miocárdica, existe o desgaste de cisalhamento em todo o território arterial.

Também a HAS vem acompanhada frequentemente de alterações metabólicas importantes, podendo ser agravadas pelos fatores de risco (FR) agregados como: dislipidemia, obesidade global e visceral, tabagismo, estresse psicoemocional, diabetes mellitus (DM) e sedentarismo.

A HAS se associa de forma robusta, independente e consistente com eventos como morte súbita (MS), acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC), doença arterial periférica obstrutiva (DApO) e doença renal crônica (DRC).

Esta condição é um dos mais importantes problemas de saúde pública da atualidade. Representa também um fator de risco independente para todas as manifestações clínicas da aterosclerose, arterioesclerose e todas as doenças cardiovasculares (DCV). Seus custos médicos e socioeconômicos são elevados principalmente devido a suas principais complicações descritas acima.¹

TRATAMENTO DA HAS

O tratamento da hipertensão arterial visa, como objetivo final, a redução destas alterações citadas. As medicações disponíveis podem alcançar estes objetivos com as reduções das cifras tensionais, os tratamento dos fatores de risco, suas morbidades associadas, bem como, o tratamento das alterações subclínicas. Todas estas abordagens levam a redução do adoecimento e morte causada pela HAS.

Os médicos têm ao seu dispor, no momento, nove grandes grupos de medicações anti-hipertensivas, agrupadas por mecanismos de ações semelhantes, conhecidas como

1. Faculdades de Medicina, UnesulBahia, Bahia, Brasil.

Correspondência: luceliamaagalhaes@terra.com.br

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2020270392-97>

classes, a saber: os diuréticos, os agentes de ação central, os alfabloqueadores, betabloqueadores, vasodilatadores diretos, bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), bloqueadores direto de renina (BDR), bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (BRA), e os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA).

Além da eficácia comprovada, as medicações devem ser seguras para não aumentar os riscos, custos desnecessários e danos aos pacientes com seu uso.

Primum non nocere ou *primum nil nocere* é um termo latino da bioética que significa “primeiro, não prejudicar”. Este conceito se enquadra na prevenção quaternária, conhecida como iatrogenia (evitar danos pela ação do médico ou profissional de saúde no exercício da sua atuação profissional).

O tema deste artigo diz respeito a reação adversa, ou seja o que ocorre com nossa prescrição que não queríamos, por ser prejudicial ou indesejável. No caso em questão é a tosse com o uso de uma classe de anti-hipertensivos: os Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECAs).

Em uma extensa revisão sistemática de meta-análises de 2001, Ross et al.² mostraram em 150 estudos padronizados, englobando 28.922 pacientes hipertensos, (23,2% com IECAs), que a descontinuação dos remédios pela suas diferentes classes variaram de 6,7% com os BCC até os menores valores de 3,1% com os IECAS, mostrando ser um grupo de medicações, além de eficazes, seguras e com descontinuidade baixa.

Assim, os IECAs serão o objeto neste capítulo e sua associação com a tosse. Os IECAs têm como principal mecanismo de ação a inibição da transformação da angiotensina I em angiotensina II (Angio II) pelo bloqueio da convertase, a enzima convertora, alvo dos IECAs. Esta ação leva a queda das cifras tensionais pela redução desta importante substância: a Angio II.

Para entendermos melhor este mecanismo é preciso explicar um pouco o Sistema Renina Angiotensina (SRA) na qual os IECAs prioritariamente atuam. Embora seja o sistema bem complexo, sistêmico, celular e tissular e interligados a outros sistemas, substratos e outros hormônios, como por exemplo a aldosterona, para o nosso propósito, simplificaremos bastante. O Sistema Renina Angiotensina exerce um papel muito importante na homeostase cardiovascular, desempenhando uma função primordial no controle dinâmico da volemia e da resistência vascular periférica. O SRA representa um alvo importantíssimo no tratamento da hipertensão arterial humana.³

IECAS

O primeiro fármaco desta classe foi a salarazina na década de 70, porém tinha meia vida curta e só estava disponível por via venosa. Nos fins da década de 70 surgiu o captopril que tinha meia vida bem mais longa e estava disponível por via oral. Logo depois surgiu o enalapril e por último com formulação modificada, o perindopril. Temos cerca de 10 diferentes IECAs que são comercializadas no Brasil. Embora o perindopril erbumina esteja no mercado desde 1990, só em 2006 foi lançado o perindopril com o novo sal arginina que seria mais estável e com menos efeitos colaterais. Seria portanto a última versão dos IECAs.⁴

Os IECAs são largamente empregados e úteis no tratamento da HAS e da IC, atuam na diminuição de eventos coronarianos

após infarto do miocárdio, na doença coronária estável e é um tratamento eficiente em pacientes diabéticos pela diminuição da pressão intraglomerular. Este mecanismo leva a preservação renal pela diminuição da pressão neste sítio renal.⁴

Para exercer sua atividade biológica, a ANG II liga-se, preferencialmente, ao receptor de alta afinidade AT1 existente em uma variedade de tecidos. Assim, o SRA contribui para manter o controle regular da PA entre outras ações. A ANG II vai exercer sua ação nos receptores AT1 onde ocorre a vasoconstrição e atua também no AT2, receptor responsável pela vasodilatação. Uma ativação do SRA provoca uma vasoconstrição sistêmica e uma estimulação do Sistema Nervoso Simpático (SNS), levando cronicamente a uma hipertrofia vascular e cardíaca.³

É considerada uma classe segura com poucas reações adversas. Não altera o perfil lipídico, nem metabólico e é considerado uma classe essencial em reduzir mortalidade em IC e pós infarto com dano miocárdico.⁴

TOSSE

A tosse é o efeito adverso mais comum com o uso dos IECAs e tem uma classificação como problema não fisiológico do uso destas medicações por não estar diretamente relacionada ao bloqueio da ANGIOII. Na imensa maioria dos casos não implica em risco, porém pode ser bastante desagradável.

Ela ocorre habitualmente a noite, logo ao deitar podendo ser confundido com sinusite/rinite (gotejamento da fossa nasal posterior) ou pode despertar o paciente durante o sono. Pode também ocorrer pela manhã e pode ser tão intensa que provoca vômito.⁵ Em contraste, pode ocorrer leve coceira na garganta tipo pigarro e que passa anos completamente despercebida pelo paciente

O primeiro artigo relatando tosse associada ao captopril foi em 1987 por Coulter et al.,⁶ desde então, foram inúmeros estudos de quase todos os tipos de IECAs associando seu uso a presença da tosse.

A tosse é uma queixa muito comum na população como um todo, ocorre com um reflexo fisiológico quase diário. Muitas vezes existe dificuldade do médico e do paciente fazerem esta associação. Geralmente é do tipo seca, não produtiva, irritativa curta e frequente, pode ser relatada espontaneamente ou aparecer no interrogatório sistêmico por ser pouco incomodativa.

Do estudo de Coulter até 1989 na revisão de Strocchi et al.⁷ a sua prevalência variou de 0,2% a pouco mais de 10%. Nesta época só existia para análise o captopril e o enalapril.

Três anos depois, os IECAs se tornaram uma das classes mais prescritas na clínica médica e em suas subespecialidades. Sendo muito consumida em todo o mundo. Neste ínterim surgiram outros IECAs como benazepril, cilazapril, lisinopril, ramipril, e quinapril e perindopril.

Em uma extensa revisão sobre tosse e IECA Israeli et al.⁸ apresentaram aspectos da fisiopatologia da tosse como o uso de IECAs de todos desta classe, bem como estudos de prevalência com diferentes desenhos, populações e amostras. Nesta revisão houveram 77 estudos com captopril, e ou enalapril, 7 estudos como lisinopril, 3 como ramipril, 2 com quinapril e com os restantes 1 artigo para cada. Mostrando os mesmos achados em relação a frequência de tosse.

Esta tosse pode se apresentar na primeira semana de uso, porém pode somente se manifestar com até seis meses da introdução desta classe. Em geral desaparece em até quatro dias da sua retirada, porém artigos referem quatro semanas para cessação da mesma.⁸

A prevalência da tosse variou no estudo de Rumbolt et al.⁹ de 0% até 90% no estudo de Lacoucière et al.¹⁰ ambos estudos com captopril e enalapril. Na maioria dos estudos a substituição de um IECAs por outro IECAs não resolveu a tosse. Em dois estudos com enalapril e outro com lisinopril quando trocados por captopril a tosse não retornou.^{11,12} A tosse pelo uso dos IECAs não leva à disfunção pulmonar. A espirometria se encontra normal. Para asmáticos, pacientes com doença pulmonar crônica e tabagistas não existe contra-indicação à sua prescrição. Não existe diferença se o uso foi para diferentes tipos de hipertensão ou outras indicações para o uso dos IECAs.

Alguns estudos sugerem que os IECAs de longa duração parecem ter maior chance de tosse porém não confirmado por outros.⁵ Dois estudos mostraram que reduzir a dose pode aliviar a tosse.^{12,13}

Devemos ficar atentos para outras causas muito comuns de tosse como alergias, doença do refluxo gastroesofágico, bronquite crônica, insuficiência cardíaca, resfriados comuns, rinites e tosse de causa emocional.

Se os médicos falham no reconhecimento de que a tosse pode estar associado ao uso de IECAs, o paciente pode ser submetido a avaliações extensas e desnecessárias. O uso de antitussígeno, bronco dilatadores e antibióticos podem ser custosos e perigosos.

Mecanismos da tosse

Tosse é um mecanismo reflexo mediato pelo nervo vago. Seu estímulo pode ser por modificação do fluido da árvore respiratória, inalação de certos fluidos e ou partículas.

Em relação a tosse com o uso dos IECAs, vários mecanismos têm sido propostos, porém nenhum foi completamente elucidativo.

A explicação mais consistente tem sido que as bradicininas, normalmente degradadas em parte pela enzima de conversão da angiotensina (ECA) e com o bloqueio dos IECAs existe acúmulo desta substância nos pulmões, como resultado da inibição da Angio II, o que produziria inflamação e bronco constrição. O acúmulo de bradicinina contribuiria para a irritação da via aérea e tosse em pessoas sensíveis levando a contração da musculatura lisa e edema local. Este mecanismo tem se consolidado, porém estudos controlados com administração de bradicininas de diferentes formas não tem corroborado com esta explicação. Alguns estudos apontam que essa sensibilidade ocorre relacionada à capsaicina, um irritante da árvore brônquica. Pacientes usando captopril têm um limiar muito baixo para produzir tosse com a capsaicina. Outros mecanismos têm sido aventado, como o estímulo exagerado das fibras dos receptores C do trato respiratório elevando a quantidade da substância P, que é um potente broncoconstrictor. Outro mecanismos envolve prostaglandinas.⁸ Atualmente acredita-se que o acúmulo de bradicinina e substância P em pessoas sensíveis pode ser a explicação mais plausível.

Epidemiologia da tosse

Em geral os IECAs são bastante utilizados e bem tolerados como já mencionado. Estudos mostram que mulheres asiáticas, negros africanos e não fumantes tem maior prevalência da tosse.^{4,5,8} Estudos mais recentes e mais ampliados em termos de população e acompanhamento, bem como duplo cego, dão conta que a tosse varia de 5 a 10%.^{14,15}

No estudo de Lacourcière et al.¹⁰ mostraram em pacientes usando lisinopril a mesma foi retirada e reintroduzida em um estudo duplo cego. Neste caso somente 50% no braço de lisinopril comparado com 29% no braço do losartana (BRA) apresentaram tosse. Esta classe reconhecida como não produtora de tosse. Daí muitas vezes, a dificuldade de estabelecer relação de causa e efeito com tosse e IECAs.

Um estudo bem desenhado, prospectivo de caso controle comparando duas cidades como Hong Kong (China) e Auckland (Austrália) usou captopril ou enalapril para verificar a incidência de tosse. Foi avaliado por investigadores cegos. A prevalência de tosse entre chineses foi 53%, portanto muito maior que brancos australianos.¹⁶

Um estudo de Ng et al.¹⁷ avaliou a incidência de descontinuação do uso de IECAs por tosse em um centro de cuidado primário em Singapura. Foi uma revisão sistemática de prontuários e cerca de 424 pacientes (30,4%) em dois anos tiveram que interromper o uso de IECAs. Foi mais comum a interrupção entre mulheres e o tempo médio de 4 a 6 meses de uso regular. Esta alta prevalência confirma os dados anteriores de mulheres asiáticas com maior chance de apresentar tosse. O interessante deste estudo foi que 57% da tosse apareceu tardiamente.

Embora tenha-se a ideia de que todos os IECAs são iguais, existem discretas diferenças entre os mais antigos com os mais recentes como fosinopril de 1992, derivado do ácido fosfínico e a nova formulação galênica do perindopril arginina em 2001 no lugar do erbumina de 1990.

Alguns artigos com número limitados de pacientes para o fosinopril com estudo de desenho aberto incluindo relato de casos dão conta de menos tosse com fosinopril^{18,19} com o peridopril arginina os estudos foram mais robustos e com bastante pacientes alocados²⁰⁻²² mostraram menor prevalência de tosse, 3% em média.

Manejo de pacientes com tosse induzida por IECAs

Vale ressaltar que tosse é um sintoma muito comum na população geral e às vezes difícil de relacionar como o uso de alguma medicação em particular. Algumas dicas podem ser úteis. Tosse em pacientes sem história familiar de atopia, tabagismo ou infecção respiratória e que está em uso de IECAs deve ser suspeitado como efeito colateral. Deve-se ser suspenso por 10 dias, antes de outras investigações. Caso não ocorra a redução importante ou o desaparecimento da mesma é provável não ser dos IECAs, embora em poucos casos pode durar por 30 dias. Tentar trocar, para os hipertensos, por outras classes de medicações ou aumentar a dose das demais medicações em uso especialmente na IC.

Esta tosse não responde aos antitussígenos e, às vezes em casos mais leves, reduzir a dose e administrar IECAs de curta duração pode ser útil. Tentar os IECAs mais novos em caso de grande necessidade de seu uso.

Anti-inflamatórios não esteroides embora possam cessar ou reduzir a tosse não devem ser prescritos por expor o paciente a efeitos adversos mais indesejáveis que a própria tosse.

Para decisão da suspensão ou não da medicação deve ser explicada a relação com a tosse e a decisão pode ser do paciente. Em pacientes com importante disfunção ventricular deve-se esclarecer dos riscos e muitas vezes a decisão de continuar e seu entendimento pode fazer a tosse reduzir de intensidade e frequência e ser tolerável. O uso inalatório do cromoglicato de sodio Rilan Nasal 4%® pode ser útil na redução da mesma.⁸

Em pacientes com tosse crônica a Associação América de Médicos do Torax²³ no seu guia prático baseado em evidências, recomendam que se houver indicação de prescrever IECAs devem tratar a tosse crônica antes e observar, pois pode até não ocorrer piora da mesma. Não existindo contra-indicação formal para sua prescrição.

ASPECTOS PRÁTICOS

Um interessante artigo de Bagalore et al.²⁴ desenhado para comparar a taxa de tosse relatada na literatura com taxas relatadas no *Physicians' Desk Reference* (PDR) / etiqueta do medicamento (BULA) os autores pesquisaram no MEDLINE / EMBASE / CENTRAL por artigos publicados de 1990 até 2010 e encontraram uma grande discrepância entre os estudos relatados e a descrição nas respectivas bulas dos diferentes IECAs. A incidência de tosse nas bulas foram muito menores que os estudos realmente apresentaram. Assim neste caso, se guiar por estas informações comerciais não parece ser confiável.

Assim, penso que a tosse não deve ser um impedimento para a prescrição dos IECAs. E nos casos em que a tosse esteja realmente relacionada e incomodativa deve-se suspender e trocar a classe.

REFERÊNCIAS

- Magalhães LBN, Amorim AM, Rezende EP. Conceito e Aspectos Epidemiológicos da Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipert.* 2018;25:6-12.
- Ross SD, Akhras KS, Zhang S, Rozinsky M, Nalysnyk L. Discontinuation of antihypertensive drugs due to adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2001;21(8):940-53.
- Pereira ANP. Prevalência da tosse em pacientes com hipertensão arterial refratária em uso de Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina. 2016 - repositório.ufba.br. Acesso em 1 de outubro de 2020. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/21346>
- Malachias MVB, Plavnik FL, Machado CA, Malta D, Scala LCN, Fuchs S. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3):1-83.
- Antonios TFT, Macgregor GA. Angiotensin Converting Enzyme inhibitors in Hypertension: Potencial problem. *J Hypert.* 1995;13(3): S11-S16.
- Couter DM, Edwards IR. Cough associated with captopril and enalapril. *Br Med J.* 1987; 294:1521-23.
- Strocchi E, Valtancoli G, Ambrosioni E. The incidence of cough during treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hypert.* 1989; 7(6):S308-S309.
- Israeli Z, Wall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Annals Intern Med.* 1992;117:234-42.
- Rumboldt Z, Marinkovic M, Drinovec J. Enalapril versus captopril: a double-blind multicenter comparison in essential hypertension. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1988;8:181-8.
- Lacourcière Y, Poirier L, Provencher P, Guivarc'h PH. Once vs twice-daily administration of a fixed combination of captopril plus Hydrochlorothiazide in essential hypertension: A double-blind crossover study in known responders to a standard combination. *Br J Clin Pharmacol.* 1991;32(1):115-19.
- Rossetto BJ. Side effect of captopril and enalapril. *West J Med.* 1987;146(1):102.
- Puolijoki H, Nieminen M, Moilanen E, Siitonen L, Lahdensuo A, Reinikainen P, et al. Cough induced by enalapril but not by captopril. *European Respiratory Journal.* 1989;2:289-91.
- Morice AH, Brown MJ, Higenbottam LR. Cough associated with Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Cardiovasc. Pharmacology.* 1989; 13(3):S59- S62.
- Town GI, Hallwright GP, Maling TJ, O'Donnel TV. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough. *N Z Med J.* 1987;100(820):161-3.
- Woo KS, Norris RM, Nicholls G. The Racial Difference in Incidence of cough with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (A tale of Two Cities). *Amer J Cardiol.* 1995; 75:967-68.
- Ng LP, Goh PSC. Incidence of discontinuation of angiotensin-converting enzyme inhibitors due to cough, in a primary healthcare centre in Singapore. *Singapore Med J.* 2014; 55(3):146-49.
- R Guthrie Fosinopril: an overview. *Am J Cardiol.* 1993;72(20):PH22-H24.
- Shari MN, Evans BL, Pylypchuk GB. Cough induced by Quinapril with resolution After Changing to Fosinopril. *Ann Pharmacother.* 1994; 28:720-2.
- Brugts JJ, Arima H, Remme W, M Bertrand, R Ferrari, K Fox, et al. The incidence and clinical predictors of ACE-inhibitor induced dry cough by perindopril in 27,492 patients with vascular disease. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):718-23.
- Poggi L, Renucci JF, Denolle T. Treatment of essential hypertension in general practice: an open-label study of 47,351 French hypertensive patients treated for one year with perindopril. *Can J Cardiol.* 1994;10:21D-24D.
- Ogilvie RI, Anand S, Roy P, De Souza S; PEACH investigators. Perindopril for control of blood pressure in patients with hypertension and other cardiovascular risk factors: an open-label, observational, multicentre, general practice-based study. *Clin Drug Investig.* 2008;28(11):673-86.
- Dicpinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006; 129(1):169S-173S.
- Bangalore S, Kumar S, Messerli FH. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: deceptive information from the Physicians' Desk Reference. *Am J Med.* 2010;123(11):1016-30.

NA FALTA DA CLONIDINA POSSO USAR METILDOPA?

CAN I USE METHYLDOPA IN THE ABSENCE OF CLONIDINE?

Dilma do Socorro Moraes de Souza¹, Claudine Maria Alves Feio¹, Adriana De Jesus Benevides de Almeida², Aline Carolina Castro Mota³, Joel Campos De Moraes³, João Víctor Moura Alves³

RESUMO

A hipertensão arterial resistente (HAR) é uma condição clínica na qual a pressão arterial persiste elevada, acima das metas estabelecidas de controle apesar do uso de três fármacos incluindo um diurético, todos em doses máximas otimizadas ou necessidade de se adicionar quatro ou mais medicamentos para atingir o controle adequado. A terapia com diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueadores receptor da angiotensina II (BRA) e bloqueadores de canais de cálcio (BCC) para o controle adequado da pressão arterial já está bem estabelecida pelas diretrizes. A espironolactona firmou-se como quarto fármaco adicional a esse esquema terapêutico, após o estudo Pathway-2. A clonidina passou ser a sexta ou sétima opção, para adição a esta sequência de terapia ficando atrás dos betabloqueadores ou vasodilatadores, dependendo da situação clínica. O estudo brasileiro ReHot, avaliando pacientes com HAR não demonstrou superioridade expressiva deste fármaco em relação a espironolactona, devido aos efeitos adversos, porém não devendo ser substituída pela metildopa pela falta de evidências científicas em relação a segurança e eficácia do fármaco como terapia adicional para HAR.

Descritores: Clonidina; Metildopa; Hipertensão Arterial; Terapia.

ABSTRACT

Resistant arterial hypertension (RAH) is a clinical condition in which blood pressure remains elevated, above the established control goals despite the use of three drugs including a diuretic, all in maximum optimized doses or the need to add four or more medications for achieve adequate control. Therapy with diuretics, ACEI or ARB and CCB for adequate control of blood pressure is already well established by the guidelines. Spironolactone was established as the fourth additional drug to this therapeutic regimen, after the Pathway-2 study. Clonidine became the sixth or seventh option, for addition to this therapy sequence, being behind beta-blockers or vasodilators, depending on the clinical situation. The Brazilian ReHot study, evaluating patients with RAH, did not demonstrate expressive superiority of this drug in relation to spironolactone, due to adverse effects, but should not be replaced by methyldopa due to the lack of scientific evidence regarding the safety and efficacy of the drug as additional therapy for RAH.

Keywords: Clonidine; Metildopa; Hypertension; Therapeutics.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial resistente (HAR) vem sendo definida como uma condição clínica em que a pressão arterial persiste elevada no consultório, acima das metas estabelecidas, apesar do uso de três fármacos, preferencialmente incluindo um diurético, todos em doses máximas otimizadas ou a necessidade de quatro ou mais fármacos para atingir o controle adequado.¹

Neste sentido, antes de iniciarmos a terapia farmacológica precisamos afastar causas de pseudoresistência das quais fazem parte a má adesão ao tratamento, medidas errôneas de pressão arterial, inércia médica, efeito do avental branco, estilo de vida inadequado, excesso de sal, álcool, e causas secundárias, principalmente estenose da artéria renal e hiperaldosteronismo.

É de fundamental importância a lembrança de motivar medidas não farmacológicas como redução do consumo de sal (< 2mg/dl), mudanças do estilo de vida, combate ao sedentarismo e estímulo a perda de peso, prática de exercícios físicos e dieta adequada, de acordo com a orientação das principais diretrizes, além de evitar o quanto possível o estresse e ter um sono tranquilo de pelo menos 6 horas.

No que diz respeito ao cenário do tratamento farmacológico, já está bem estabelecido nas principais diretrizes, assim como no Posicionamento Brasileiro sobre Hipertensão Arterial Resistente–2020,² cinco classes de fármacos para terapia farmacológica da hipertensão arterial. As orientações do fluxograma (Figura 1) apontam a terapia de base para se

1. Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.

2. Universidade Federal De Brasília-UNB, DF, Brasil.

3. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.

Correspondência: Claudine Maria Alves Feio. Av. Generalíssimo Deodoro 1909, Cremação, Belém, PA, Brasil. 66075-000. dsouza@cardiol.br

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2020270398-102>

iniciar o tratamento da hipertensão arterial (HA) em doses plenas, fazendo parte dele os diuréticos tiazídicos, seguidos dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores receptor da angiotensina II (BRA), antagonistas de canais de cálcio (ACC), diuréticos tiazídicos e em caso de doença renal crônica os diuréticos de alça.

Na sequência sugerida pelo algoritmo de HAR, a espironolactona, pertencente a classe dos receptores mineralocorticoides, que atua como antagonista nestes receptores, possuindo ação diurética e anti-hipertensiva, apresenta-se como o quarto fármaco para tratamento da hipertensão arterial, especialmente quando se trata de HAR.

A estratégia de se adicionar espironolactona como quarta opção farmacológica foi estabelecida após os resultados do estudo Pathway-2 e corroborado pelo ReHot.^{3,4}

O estudo ReHot, randomizado, duplo cego e com *crossover*, foi desenhado com objetivo de comparar a espironolactona com a clonidina como quarta droga na HAR. Participaram 26 centros de todo o Brasil, sendo randomizados 187 indivíduos hipertensos resistentes (11,7%), sendo 95 para receber espironolactona e 92 para o grupo clonidina em adição a tripla terapia no seguinte esquema terapêutico: clortalidona (25mg/dia), enalapril (20 mg duas vezes ao dia), ou losartana 50mg, (duas vezes ao dia); e amlodipina, (5mg, duas vezes ao dia).^{4,5}

A posologia da clonidina foi de 0,10 mg, duas vezes ao dia, e da espironolactona, 12,5mg ao dia. Tais doses foram aumentadas para clonidina para 0,20 a 0,30mg, duas vezes ao dia, ou espironolactona 25 a 50 mg, com a intenção de atingir o controle da pressão arterial. O desfecho primário foi o controle adequado da PA em 12 semanas de acompanhamento.^{4,5}

Os desfechos secundários foram o controle da pressão arterial (PA) na avaliação no consultório ou a nível ambulatorial e redução absoluta da PA em cada grupo.

Quando foram comparados os pacientes verdadeiramente resistentes (n=187) com os não resistentes (n=1.410), houve maior prevalência de dislipidemia, diabetes *mellitus*, história prévia de acidente vascular cerebral e menor taxa de filtração glomerular para o grupo com HAR.^{4,5}

As medidas pressóricas de consultório ou na MAPA sempre foram maiores nos verdadeiramente resistentes. Os pacientes randomizados para uso da clonidina ou espironolactona apresentavam características clínico-demográficas semelhantes. O comportamento das pressões sistólica e diastólica nos dois grupos quando medidas no consultório ou no ambulatório apresentaram resultados semelhantes entre os dois grupos.^{4,5}

Por esses achados os autores concluíram que a clonidina não foi superior à espironolactona em pacientes com HAR, mas o controle total da pressão foi menor (≈21%). Considerando-se posologia mais fácil e melhor manuseio e diminuição nos desfechos secundários, a espironolactona era preferível como a quarta droga na terapia medicamentosa.

O estudo Pathway-2 testou a espironolactona para ser o quarto fármaco. Foi um estudo duplo cego, placebo controlado, com *crossover*, que incluiu 314 pacientes com HAR, em uso de uma combinação de três fármacos: um diurético tiazídico, um antagonista de canais de cálcio e um inibidor da ECA ou bloqueador de receptores da angiotensina II. O principal objetivo do ensaio clínico foi investigar qual agente funcionaria melhor como quarta droga para este grupo de pacientes.

Os indivíduos do estudo foram randomizados para três medicações diferentes (espironolactona 25 a 50mg/dia, bisoprolol 5 a 10mg/dia, doxazosina 4 a 8mg/dia e placebo), por um período de 12 semanas. O estudo foi desenhado para que todos os participantes tomassem todos os fármacos até o final da avaliação. As medidas de PAS foram realizadas tanto nas consultas, quanto no domicílio, no início do estudo e durante o período de tratamento.

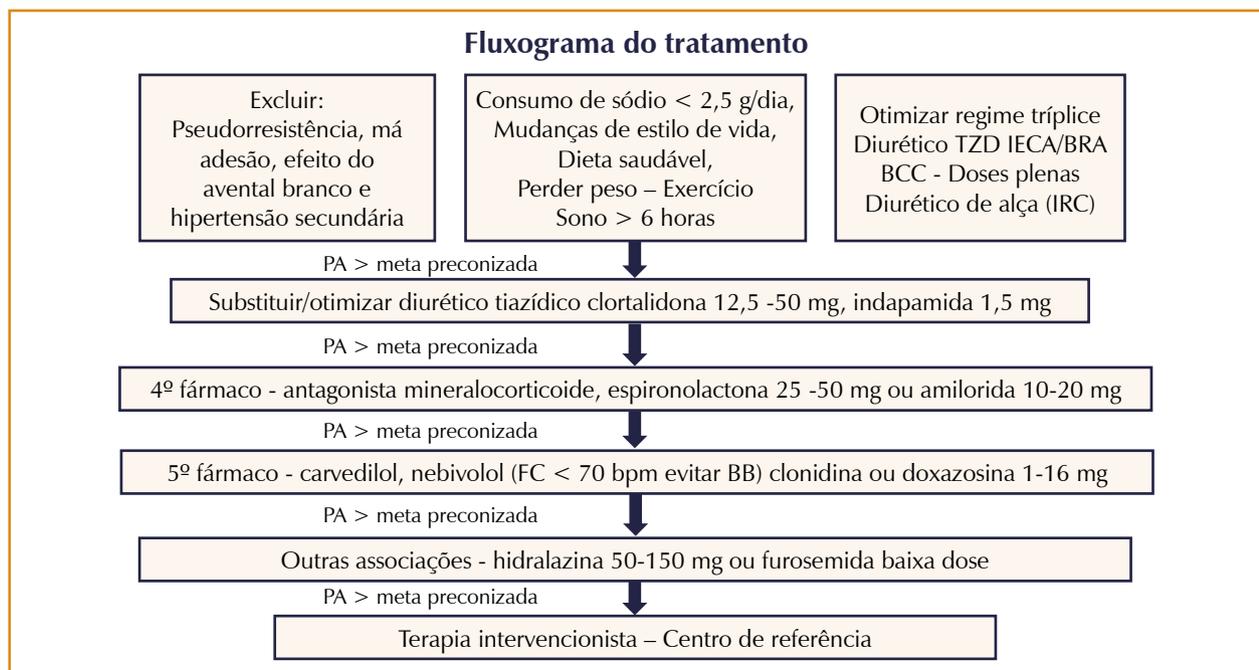


Figura 1. Fluxograma para o tratamento da hipertensão arterial.²

A espirolactona foi superior às outras drogas na redução da PAS em domicílio, que foi o desfecho primário do estudo. O agente promoveu uma diferença na redução da PAS de 8,7 mmHg em relação ao placebo, de 4,0 mmHg em relação a doxazosina e de 4,4 mmHg em relação ao bisoprolol, com significância estatística ($p < 0,001$), mantendo estes resultados, também, nas medidas de consultório. A pressão arterial no domicílio ficou < 135 mmHg em 60% dos pacientes com o uso de espirolactona.⁶

Esses resultados passaram a ser incorporados pela 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial,⁷ Diretriz Europeia de Hipertensão Arterial⁷ e por último, pelo Posicionamento Brasileiro de Hipertensão Resistente,² que colocaram a espirolactona como quarta opção no fluxograma terapêutico da HAR, apesar disso ainda não está bem definida a segurança e eficácia da droga no tratamento do hipertenso com doença renal crônica.

O grande desafio são situações que necessitam adicionar quatro fármacos, ou mais, para o controle e manutenção das metas terapêuticas de pacientes com HAR. Os betabloqueadores com ação vasodilatadora, assim como os diuréticos tiazídicos ou de alça podem ser usados em combinação ou isolados? Para substituição da espirolactona quando esta se mostrar intolerante a determinados grupos de pacientes; outra opção sugerida pela Diretriz Europeia de Hipertensão é o doxazosin, com evidência I-b por essa diretriz.

No fluxograma terapêutico estabelecido pelo Posicionamento Brasileiro de Hipertensão Resistente-2020 os betabloqueadores com ação vasodilatadora são citados como quinta opção farmacológica para determinados subgrupos de pacientes hipertensos, tais como os indivíduos com insuficiência cardíaca, recebendo da diretriz europeia nível de evidência I-A para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFer) ou IIA-b para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICEfep), em associação com Inibidores da ECA, BRAs e ou diuréticos. Estão indicados por essa diretriz, além da insuficiência cardíaca, nas situações especiais com angina, no pós infarto do miocárdio, fibrilação atrial ou em mulheres jovens com ou sem planejamento para engravidar.

Determinados agentes farmacológicos atuam a nível do sistema nervoso central o qual desempenha um importante papel na regulação da circulação periférica. Permanece não consensual o papel dos agonistas alfa adrenérgicos de ação central em relação a segurança e eficácia. Os principais representantes desta classe de medicamentos são a clonidina, metildopa e o guanabenz, e os inibidores dos receptores imidazolinicos, representados pela moxonidina e rilmenidina. Os bloqueadores dos receptores alfa-1 pós-juncionais são a doxazosina, prazosina e a teratozina.

Em se tratando dos agentes bloqueadores dos receptores alfa-1, o doxazosina é o principal representante desta classe de medicamentos tendo como principal indicação de uso situações que cursam com hipertrofia prostática benigna.

Os agonistas alfa adrenérgicos de ação central recebem indicação para serem a sexta opção terapêutica anti-hipertensiva, por ausência de estudos randomizados e metanálises. Desta forma ganham níveis de evidência IIb-C pela 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial.

O doxazosin, medicamento de ação central, é o principal

representante da classe dos bloqueadores dos receptores alfa-1, tendo como principal indicação de uso, situações que cursam com hipertrofia prostática benigna.

Neste contexto supõe-se que estes agentes agem em receptores localizados no tronco cerebral, responsável por esse mecanismo de regulação. Clonidina e metildopa são representantes da classe de medicamentos de ação central mais utilizados na terapia anti-hipertensiva e que possuem ação a nível desses receptores.

A clonidina, pertencente a classe dos agonistas alfa-1 adrenérgicos não foi citada pela Diretriz Europeia de Hipertensão Arterial como opção terapêutica no tratamento da HAR. Ao contrário do que menciona esta diretriz, o Posicionamento Brasileiro de Hipertensão Resistente incluiu a clonidina como quinta alternativa, adicional a terapia farmacológica da HAR após os resultados do estudo ReHot. Esta diretriz não menciona a metildopa que é agente da mesma classe, como alternativa para o tratamento farmacológico, assim como o fizeram os principais diretrizes mundiais.

Em 1971 Smith et al. formularam a hipótese de ação central da clonidina como anti-hipertensivo após provocar estimulação dos receptores adrenérgicos alfa-2 pré-sinápticos, reduzindo o estímulo simpático do sistema nervoso central, levando à diminuição da resistência vascular periférica, resistência vascular renal, frequência cardíaca e pressão arterial. É descrita como medicação eficaz na hipertensão moderada a severa.⁸

Ao contrário de outros anti-hipertensivos, geralmente é indicada para uso em doses baixas, média de 0,2 a 2,4 mg ao dia. A dose inicial de tratamento poderá ser entre 0,1 a 0,2 mg/dia e ir titulando semanalmente no mesmo intervalo. Os efeitos hemodinâmicos incluem redução da frequência cardíaca e do débito cardíaco. O efeito anti-hipertensivo se inicia 30 minutos após administração oral com ação máxima entre 2h a 4h e é metabolizada pelo fígado e eliminada entre 12 a 16 horas e excretada pela urina.

Este medicamento vem sendo utilizado com maior frequência para o tratamento de HAR, ou associada em situações específicas de hipertensão arterial devido a efeitos adversos comuns a essa classe de fármacos, mais especificamente sonolência, sedação, boca seca, *flushes* de menopausa, diarreia associada à neuropatia diabética.

Em relação a toxicidade, deve-se ficar atento a síndrome de retirada da medicação, situação que ocorre quando a clonidina é suspensa subitamente, podendo surgir náuseas, vômitos, cefaleia e dor abdominal. Foram descritos óbitos atribuídos a encefalopatia hipertensiva.⁹

Nos primeiros dias de uso da clonidina por ocasião da queda da pressão arterial ocorre retenção de sódio e ganho de peso. Este efeito pode ser prevenido quando combinada com diuréticos. Além de diuréticos, outras combinações poderão ser adicionadas a este fármaco sendo estas: vasodilatadores e/ou betabloqueadores. Combinações que também poderão ser utilizadas com a metildopa.

Considerando-se a eficácia do fármaco, vários estudos demonstraram eficácia tanto em monoterapia em relação ao placebo, quanto usada em combinação com outros agentes, de acordo com a Tabela 1.

Apesar de destes estudos demonstrarem eficácia do fármaco, este vem sendo utilizado como adicional para situações

Tabela 1. Clonidina e diurético versus outros agentes comparados com placebo.

Ano	Autor	Número de pacientes	Idade	Pressão inicial (diurético)	Pressão final	Droga	Dose média (mg)
1970	Amery et al."	41	36—59	207/127-Sup	141/90	Clon	1,23
					137/91	Chlor	50
					147/94	Aldo	1,750
					147/98	Chlor	50
1972	Mroczek et al."	41	33-70	163/107-Sit 161/106-Sta	143/92	Clon	0,66
					144/90	Chlor	88
					145/96	Aldo	1,003
					144/96	Chlor	88
1972	Putzeys and Hoobler"	12		173/106-Sup	143/91	Clon	0,6
					148/97	Aldo	1,500
						Chlor	50
1976	Pitkajarvi et al.'	42	45	169/113-Sup 165/118-Sta	147/99	Clon	0,39
					141/103	Hydro	25
					155/101	Pract	382
					143/104	Hydro	25
1977	Pitkajarvi et al.'	31	45	157/108-Sup 153/112-Sta	142/96	Clon	0,61
					136/100	Cyclo	2,5
					135/92	Pract	257
					131/95	Cyclo	2,5
1977	Zacest et al.'	49	24-62	172/110-Sup	135/92	Clon	0,60
				170/116-Sta	125/94	Cyclo	1,0
				175/110-Sup	138/90	Aldo	1,038
				175/116-Sta	125/92	Cyclo	1,0
				175/110-Sup	135/90	Oxp	483
				180/116-Sta	135/98	Cyclo	1,0
1978	Weber et al."	9	36-62	168/110-Sit	140/94	Clon	0,3
					145/96	Prop	120
						Chlor	100
1978	Kirkendall et al.'	30	21—70	161/111-Sit	128/87	Praz	8,7
				156/109-Sta	120/85	Poly	1,42
				163/110-Sup	126/87	Clon	0,4
				156/108-Sta	120/87	Chlor	40

" Estudo cruzado, ' Estudo paralelo. Inicialmente Duplo-cego-placebo. Sit: sentado, Sta: em pé, Sup: supino, Clon: clonidina, Aldo: metildopa, Prop: propranolol, Chlor: clortalidona, Praz: prazosina, Hydro: hidroclorotiazida, Cyclo: ciclotiazida, Poly: politiazida. Adaptado da referência 10.

de HAR quando não for possível ser utilizada a terapia tríplice padrão, possivelmente pelos eventos indesejáveis.

A metildopa é outro fármaco que atua em nível do sistema nervoso central, e passou a ser utilizado como anti-hipertensivo desde 1959. Seu mecanismo de ação se inicia quando é metabolizada em α -metilnorepinefrina, atuando como um agonista nos receptores adrenérgicos α_2 pré-sinápticos no tronco cerebral e na inibição do fluxo neuronal adrenérgico. A atenuação da liberação de norepinefrina no tronco cerebral reduz a saída de sinais adrenérgicos vasoconstritores para o sistema nervoso simpático periférico, levando à redução da pressão arterial.⁹

É um agente que foi descoberto em 1955 em um experimento *in vitro* inibindo a descarboxilação e a ação de conversão de determinados aminoácidos dihydroxyphenylalanina (dopa) em dihydroxyphenylethylamina (dopamina). Esta reação é uma das etapas de síntese da norepinefrina, desta maneira inibe a formação dessa substância nas terminações nervosas ocasionando redução da pressão arterial.¹¹ Cinco anos mais tarde foram descobertos seus efeitos na redução da pressão arterial, e considerada como anti-hipertensivo eficaz nas décadas de 70 a 80, para subgrupos de idosos, doença renal e gravidez.¹²

Recomenda-se como dose inicial de metildopa 250 mg (um comprimido) três vezes ao dia em pacientes com função renal normal. Pode ser administrada em doses duas vezes ao dia, nos indivíduos muito sensíveis ou naqueles com ureia sanguínea elevada ou que excretam a droga mais lentamente. A dose não deve ser aumentada mais do que uma vez em intervalos de dois ou três dias, pois há um discreto efeito acumulativo.

Na prática de consultório, pode-se fazer o incremento de um comprimido por dia a cada verificação da pressão arterial, até que seja observada a redução desejada dos valores. A dose média é de 1 a 2 gramas por dia. Muitos pacientes considerados para tratamento com metildopa podem já estar em uso de diuréticos tiazídicos e estes podem ser continuados, pois permitirão o uso de uma dose menor.

Os pacientes que respondem a pequenas doses de metildopa nem sempre precisam de um diurético tiazídico como rotina. Aqueles que precisam de mais de 1,5 gramas por dia devem receber 25 ou 50 mg de hidroclorotiazida ou equivalente. A pressão arterial começa a cair quatro a seis horas após uma dose de metildopa. Devido a este atraso no início de sua ação, a metildopa não é adequada para o tratamento de emergências hipertensivas agudas.

É um fármaco que está associado com eventos adversos, incluindo efeitos depressores do SNC (sonolência, fadiga, letargia, depressão), diminuição da libido, boca seca, hepatite, miocardite e anemia hemolítica.^{19,13}

A metildopa está indicada como droga de escolha no tratamento da hipertensão gestacional com nível de evidência I-b pela Diretriz Europeia de Hipertensão Arterial e I-a pela 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial sem atingir níveis de indicação para o tratamento da HAR nas principais diretrizes de hipertensão arterial assim como no Posicionamento Brasileiro de Hipertensão Resistente 2020.^{2,7}

Diante destas evidências a clonidina parece ocupar, no cenário do tratamento farmacológico anti-hipertensivo, a alternativa substitutiva ao quarto fármaco (espironolactona), ou após os betabloqueadores ou vasodilatadores (hidralazina ou minoxidil), ficando como sexta ou sétima opção

terapêutica, sequencialmente após a publicação do estudo ReHOT (*Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment)*) no qual randomizou pacientes hipertensos resistentes para uso de clonidina 25mg/dia, enalapril 40mg ou amlodipina 10mg/dia.^{2,7}

CONCLUSÃO

A clonidina parece ficar como sexto fármaco adicional ao tratamento da HAR, não devendo ser substituída por alfa metildopa devido ausência de evidências para uso da metildopa no tratamento da HAR, podendo ser substituída por betabloqueadores seletivos se não estiverem sendo utilizados ou ser combinada com diuréticos e ou vasodilatadores para atingir o adequado controle da hipertensão arterial. A denervação renal ainda permanece sem evidências fortes para ser incorporada na prática médica ou adicionada como opção terapêutica no lugar desses fármacos em uso.

REFERÊNCIAS

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM; American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association professional education committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008;117(25):e510–e526.
2. Yugar-Toledo JC, Moreno Júnior H, Gus M, Rosito GBA, Scala LCN, Muxfeldt ES, et al. Posicionamento Brasileiro sobre Hipertensão Arterial Resistente – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(3):576-96.
3. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, et al. British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of . . . Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:464–475.
4. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, et al. Resistant Hypertension Optimal Treatment Trial (ReHOT) Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2018; 71(4) :681-90.
5. Feitosa, G. e Feitosa, G. Tratamento da hipertensão resistente: um estudo randomizado de clonidina versus espironolactona. *Estudo ReHOT*. *Rev. Saúde HSI*. 2018; 2 JUN (1): 37-39.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36:2284-309.
7. Malachias MVB, Gomes MAM, Nobre F et al. VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2016. 107(3 Suppl 3): 7-13.
8. Smith CJ, Ley AN, D’Obrenan P, Mitra SK. The structure and coding specificity of a lysine transfer ribonucleic acid from the haploid yeast *Saccharomyces cerevisiae* alpha S288C. *J Biol Chem* . 1971: 246(24):7817-9
9. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman’s: The pharmacological basis of therapeutics. 11th Edition. New York: McGraw-Hill, 2006.
10. Garrett BN, Kaplan NM. Clonidine in the treatment of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1980;2 Suppl 1:S61-71. doi: 10.1097/00005344-198000021-00007.
11. Sourkes, T. L.: Inhibition of dihydroxyphenylalanine decarboxylase by derivatives of phenylalanine. *Arch. Biochem*. 51: 444, 1954.
12. Sjoerdsma A. Methyl dopa. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1982;13:45-49
13. Webster J, Koch HF. Aspects of tolerability of central acting antihypertensive drugs. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1996;27(13):S49-S54

EXISTEM DIFERENÇAS ENTRE OS DIURÉTICOS TIAZÍDICOS?

ARE THERE ANY DIFFERENCES BETWEEN THIAZIDE DIURETICS?

Fernando Focaccia Póvoa¹, Rui Póvoa^{2,3}

RESUMO

Desenvolvidos em 1950, os diuréticos estão entre as drogas mais utilizadas no arsenal terapêutico clínico, principalmente na hipertensão arterial e nos quadros edematosos. O mecanismo de ação envolve a excreção renal de água, eletrólitos e diminuição da reabsorção de sódio em diferentes locais do néfron, com consequente aumento do sódio urinário e da água. Os diuréticos tiazídicos mais usados na prática clínica em pacientes hipertensos são: hidroclorotiazida (HCTZ), clortalidona (CTD) e indapamida (IDP). Em relação à potência anti-hipertensiva, a CTD é uma vez e meia a duas vezes mais potente que a hidroclorotiazida. HCTZ é menos potente do que qualquer outro anti-hipertensivo, incluindo inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores do receptor da angiotensina e antagonistas dos canais de cálcio. O IDP tem ação anti-hipertensiva devido aos seus efeitos no túbulo distal, inibindo a reabsorção do cloreto de sódio e tem efeitos mais intensos e sustentados na redução da pressão arterial. Os diuréticos tiazídicos são muito diferentes, tanto em níveis variados de redução da pressão arterial quanto em efeitos adversos, de modo que sua proteção contra danos em órgãos-alvo está relacionada ao efeito de classe.

Descritores: Diuréticos; Clortalidona; Hidroclorotiazida; Indapamida.

ABSTRACT

Developed in 1950, diuretics are among the most used drugs in the clinician's therapeutic arsenal, especially in arterial hypertension and edematous conditions. The mechanism of action involves the renal excretion of water, electrolytes, and decreasing the reabsorption of sodium in different locations of the nephron, with consequently an increase in urinary sodium and water. The most used thiazide diuretics in clinical practice in hypertensive patients are: hydrochlorothiazide (HCTZ), chlortalidone (CTD) and indapamide (IDP). Regarding the antihypertensive potency, CTD is one and a half to two times more potent than hydrochlorothiazide. HCTZ is less potent than any other antihypertensives including angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, and calcium channel antagonists. IDP has an antihypertensive action due to its effects on the distal contoured tubule, inhibiting sodium chloride reabsorption and has more intense and sustained effects in reducing blood pressure. Thiazide diuretics are very different, both in varying levels of blood pressure reduction and adverse effects, so their protection from target organ damage is related to the class effect.

Keywords: Diuretics; Chlortalidone, Hydrochlorothiazide, Indapamide.

Os diuréticos são os fármacos mais utilizados na cardiologia, em vista da importância terapêutica reduzindo sintomas e diminuindo sensivelmente a mortalidade cardiovascular. Seu uso isolado ou em combinação com outros fármacos, os diuréticos, foram os pioneiros no tratamento de diversas patologias cardiovasculares, destacando a hipertensão arterial e a insuficiência cardíaca com importante expressividade na prática clínica. Destaque em diversos estudos com redução da morbimortalidade cardiovascular quando utilizado isoladamente ou em combinação com outros fármacos de ação cardiovascular. Desenvolvidos em 1950, estão entre as drogas mais utilizadas no arsenal terapêutico do clínico, principalmente na hipertensão arterial e nos quadros de edematosos.^{1,2}

O mecanismo de ação envolve a excreção renal de água, eletrólitos, diminuindo, a reabsorção de sódio (Na⁺) em diferentes locais do néfron, com aumento, consequentemente, do sódio urinário e de água.³

Podemos dividi-los de acordo com seu local de ação em: 1. diuréticos de alça que atuam diminuindo a reabsorção do Na⁺ no ramo espesso da alça de Henle, por inibir o sistema de cotransporte Na⁺- K⁺ - 2Cl⁻ que se localiza na membrana apical do túbulo renal; 2. tiazídicos e correlatos que atuam inibindo a reabsorção de sódio na porção inicial do túbulo contornado distal; 3. poupadores de potássio que inibem a reabsorção de Na⁺, reduzindo seu intercâmbio com o K⁺ e deste modo diminuindo a eliminação de K⁺ e os4.osmóticos e inibidores da anidrase carbônica.¹⁻³

1. Disciplina de Emergências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas de Santos- UNILUS, SP, Brasil.

2. Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, SP, Brasil.

3. Setor de Cardiopatias Hipertensiva da Universidade Federal de São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: ruiuvoa1@hotmail.com, nandipovoaa@hotmail.com

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20202703103-105>

Os diuréticos tiazídicos mais utilizados na prática clínica nos pacientes hipertensos são hidroclorotiazida (HCTZ), a clortalidona (CTD) e a indapamida (IDP). Apesar da similaridade dos mecanismos de ação há uma grande discussão se eles são semelhantes entre si ou diferem em algo.

Em relação a potência anti-hipertensiva dados sugerem que a clortalidona é de uma vez e meia à duas vezes mais potente do que a hidroclorotiazida.⁴ A HCTZ deverá ser usada na dose de 37,5mg/dia para alcançar a mesma potência hipotensora que a CTD na dose de 12,5 mg a 25,0mg/dia.⁵

Vongpatanasin W et al. em 2015, realizaram uma revisão sistemática para determinar a utilidade e versatilidade da HCTZ em relação aos demais diuréticos tiazídicos no tratamento da hipertensão arterial.⁶ A HCTZ foi considerada menos potente na redução da pressão arterial do que os outros diuréticos tiazídicos, incluindo a CTD e a bendroflumetiazida.

A análise também verificou que HCTZ (12,5-25 mg por dia) é menos potente do que quaisquer outros anti-hipertensivos incluindo inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores do receptor da angiotensina e antagonistas dos canais de cálcio. O risco de hiponatremia, hipocalemia, e hiperuricemia associada com HCTZ foi menor do que com a CTD enquanto o risco de artrite gotosa foi semelhante. Apesar dos riscos mais baixos de efeitos colaterais metabólicos esta revisão sistemática encontrou que para qualquer redução na PA sistólica alcançada, a terapia com HCTZ foi associada com 18% a mais de eventos cardiovasculares em relação a CTD.⁶

Na Tabela 1 observamos as principais diferenças entre a HCTZ e a CTD.

A indapamida é um diurético “tiazida-like”, pois não possui o anel tiazídico em sua composição molecular. Possui ação anti-hipertensiva por efeitos no túbulo contornado distal inibindo a reabsorção de cloreto de sódio, e também ações diretas na inibição da hiper-reatividade das aminas vasoativas. Também desencadeia aumento das prostaglandinas vasodilatadoras, inibição da síntese de tromboxane A₂ e inibição do fluxo de íons cálcio nas fibras musculares lisas, reduzindo a resistência vascular periférica e os níveis pressóricos.⁷

Apesar da semelhança com os outros diuréticos do grupo tiazida, a indapamida tem características únicas em termos de eficácia e ação anti-hipertensiva, com efeitos mais intensos e sustentados em reduzir a pressão arterial. Em comparação com os outros tiazídicos, além de menor

incidência de hipocalemia e hiperglicemia, é praticamente neutro em provocar distúrbios metabólicos.⁸

Ambrosioni et al. avaliando a indapamida na dose de 1,5 e 2,5 mg em 650 pacientes hipertensos, verificaram a eficácia anti-hipertensiva destas baixas doses, sem ação significativa no metabolismo.⁹

Leonetti et al. avaliaram a eficácia e a tolerabilidade da indapamida em hipertensos idosos. Em um acompanhamento de 12 meses de 444 pacientes em uso da indapamida, verificou-se uma redução de 24,0 mmHg para a sistólica e de 13,1 mmHg para a diastólica. A porcentagem dos pacientes que atingiram a meta foi de 80,1%, com boa tolerabilidade. A taxa de abandono foi somente de 7,2%.¹⁰

Para o lado de proteção renal, Madkour et al. compararam a indapamida em hipertensos com lesão renal já estabelecida, e verificaram que de forma similar a HCTZ reduziam igualmente a pressão arterial. Entretanto a indapamida foi superior em melhorar o *clearance* de creatinina, com diferenças estatisticamente significantes. O grupo que utilizou a indapamida teve melhora de 28,5±4,4% no *clearance versus* 17,4±3,0%, (p<0,05), do grupo HCTZ.¹¹

A indapamida é eficiente em reduzir a microalbuminúria em idosos hipertensos com diabetes. No estudo NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in hypertensive Type 2 diabetics with microalbuminuria) foi comparado a indapamida com o enalapril em 570 pacientes e houve redução da taxa urinária de albumina/creatinina de 46% com a indapamida e de 47% com o enalapril, mostrando assim a não inferioridade deste diurético com um fármaco inibidor do sistema renina angiotensina aldosterona.¹²

Mogensen et al.,¹² compararam a associação da indapamida (0,625; 1,25 e 2,5 mg) associada ao perindopril (2,4 e 8,0 mg) versus enalapril (10, 20 e 40 mg), nos efeitos sobre a taxa de excreção da albumina em diabéticos e encontraram importante decréscimo na excreção de albumina, na associação indapamida e perindopril. A redução pressórica foi semelhante nos dois grupos, entretanto na associação a taxa de excreção de albumina caiu 42% versus 27% do grupo enalapril (p=0,01).¹³

No estudo ADVANCE a indapamida associada com o perindopril foram avaliados na redução de eventos macro e microvasculares (morte, infarto do miocárdio não fatal, piora da função renal, desenvolvimento da macroalbuminúria, e morte de causa renal) em 11.140 diabéticos em um período médio de 4,3 anos. O estudo mostrou que a indapamida mais o perindopril reduziu significativamente eventos cardiovasculares, a microalbuminúria, todas as causas de mortalidade e menos mortes cardiovasculares.¹⁴

A hipertrofia ventricular esquerda, principal lesão cardíaca decorrente da hipertensão, é um outro fator de risco independente de morbimortalidade cardiovascular. Consequentemente todo anti-hipertensivo que se preze necessita reduzir a massa ventricular.

Tanto da HCTZ quanto a CTD são importantes em termos de redução da massa ventricular esquerda, por mecanismos ainda não muito bem esclarecidos, porém a redução pressórica participa de forma fundamental neste processo. Isto foi muito bem avaliado em diversas metanálises comparando os diuréticos com os outros fármacos anti-hipertensivos.

Tabela 1. Comparação da eficácia e segurança da Hidroclorotiazida (HCTZ) versus clortalidona (CTD).

Efeitos	HCTZ	CTD
Meia vida	5-15h	30-72h
Hipocalemia	↑	↑↑
Hiponatremia	↑	↑↑
Hiperuricemia	↑	↑↑
Redução da PA consultório	↓	↓↓
Redução da PA noturna	↓	↓↓
Efeitos pleiotrópicos (antiplaquetários e vasculares)	não	sim
Proteção Cardiovascular	↑	↑↑

PA: pressão arterial, ↑ = aumento leve, ↑↑ = aumento moderado ↓ = redução leve, ↓↓ = redução moderada. Adaptado da referência 6.

Entretanto a comparação entre os tiazídicos na redução da massa cardíaca ainda carece de estudos robustos.¹⁵

A indapamida também está associada com importante redução da massa ventricular esquerda. Gosse et al. comparando a eficácia da indapamida 1,5 mg versus o enalapril na redução da massa ventricular esquerda, verificaram que era muito mais efetiva na redução da massa ventricular ($8,4 \pm 30,5\text{g}$ versus $1,9 \pm 28,3\text{g}$, $p=0,013$), apesar da redução dos níveis pressóricos serem semelhantes. Estes efeitos da indapamida foram progressivos e se mantiveram após um ano, fato que não ocorreu com o enalapril.¹⁶

No estudo PROGRESS os 6.105 pacientes com história de acidente vascular cerebral (AVC) e ataque isquêmico transitório, foram randomizados para a utilização do perindopril com ou sem indapamida. O grupo em que estava associado ao diurético apresentou redução expressiva da pressão arterial, com redução do risco de AVC de 43%. A combinação do IECA com a indapamida, além da ação anti-hipertensiva, reduziu de forma significativa os episódios de AVC.¹⁷

Na prevenção de insuficiência cardíaca o estudo ALLHAT mostrou que a CTD quando comparada com a amlodipina e lisinopril foi a mais efetiva em reduzir a insuficiência cardíaca.¹⁸

De todos os ensaios clínicos envolvendo a indapamida com certeza o estudo HYVET foi o mais importante, em vista de envolver o tratamento da hipertensão arterial em muito idosos. Foram randomizados pacientes hipertensos hígidos com mais de 80 anos e a utilização da indapamida titulada com perindopril mostrou redução da AVC de 30% sendo os objetivos primários, apesar de não ter significância estatística ($p=0,06$). Entretanto o estudo foi interrompido precocemente devido aos resultados dos objetivos secundários, onde a combinação medicamentosa reduziu todas as causas de mortalidade em 21% ($p=0,02$), AVC fatal em 39% ($p=0,04$) e principalmente a redução expressiva da insuficiência cardíaca reduzindo em 64% ($p<0,001$).¹⁹

Concluindo e respondendo à pergunta, o diauréticos tiazidas são muito diferentes, tanto em níveis variados de redução da pressão arterial quanto aos efeitos adversos. Os distúrbios para o lado glicêmico e lipídico, além da esfera dos íons são expressivos para a HCTZ e CTD, ficando a indapamida neutra. Também existe variações em relação a proteção as lesões em órgãos alvo, documentada em diversos estudos, porém o aspecto protetor está mais relacionada a classe e se reflete primordialmente na ação anti-hipertensiva.

REFERÊNCIAS

- Nigro D, Fortes ZB. Efeitos farmacológicos dos diuréticos e dos bloqueadores dos canais de cálcio. *Rev Bras Hipert.* 2005;12(2):103-5.
- Florez J, Armijo J A, Mediavilla A. Fármacos diuréticos. In: Florez J, Armijo J A, Mediavilla A (eds). *Farmacologia humana*. Eunsa, Pamplona, 632-639, 1988.
- UpToDate. Brater DC. Mechanism of action of diuretics. Last literature review version 19.3. This topic last updated November 15, 2011. www.uptodate.com/contents/mechanism-of-action-of-diuretics
- Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, et al. Comparative Antihypertensive Effects of Hydrochlorothiazide and Chlorthalidone on Ambulatory and Office Blood Pressure Hypertension. *Hypertension.* 2006;47:352-8.
- Grossman E, Verdecchia P, Shamiss A, Angeli F, Reboldi G. Diuretic Treatment of Hypertension. *Diabetic Care.* 2011;34(suppl2):s313-s319.
- Vongpatanasin W. Hydrochlorothiazide (HCTZ) is not the most useful nor versatile thiazide diuretic. *Curr Opin Cardiol.* 2015; 30(4): 361-5.
- Sassard J, Bataillard A, McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:637-45.
- Al Badarin FJ, Abuannadi MA, Lavie CJ, et al. Evidence-based diuretic therapy for improving cardiovascular prognosis in systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2011;107:1178-84.
- Ambrosioni E, Safar M, Degaute JP, et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: results of randomised doubleblind controlled studies. European study group. *J Hypertens.* 1998;16: 1677-84.
- Leonetti G, Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO, Calvo-Gomez C, Abate C; European Study Investigators. Evaluation of long-term efficacy and acceptability of indapamide SR in elderly hypertensive patients. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21(1):37-46.
- Madkour H, Gadallah M, Riveline B, Plante GE, Massry SG. Indapamide is superior to thiazide in the preservation of renal function in patients with renal insufficiency and systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1996;77(suppl):23B-25B.
- Puig JG, Marre M, Kokot F, et al. Efficacy of indapamide SR compared with enalapril in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens.* 2007; 20(1):90-7.
- Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: Preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension.* 2003;41:1063-71.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2007; 370:829-40.
- Neaton J D Grimm Jr R H, Prineas R J, et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA.* 1993;270(6):713-24.
- Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens.* 2000;18:1465-75.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358:1033-41.
- Oparil S, Davis BR, Cushman WC, et al. Mortality and Morbidity During and After Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Hypertension.* 2013; 61:977-86.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358:1887-98.

HIPERTENSÃO EM PACIENTE AFRO-DESCENDENTE

HYPERTENSION IN AN AFRO-DESCENDANT PATIENT

Celso Amodeo¹

CASO CLÍNICO

ALT, 64 anos, masculino, raça negra, casado com história de hipertensão arterial desde os 40 anos e sempre com pobre controle tensional. Há um ano vem apresentando cefaleia ocasional e fraqueza. Não apresenta nenhuma outra queixa cardiovascular e/ou neurológica. Nega história pregressa de cardiopatia ou doenças renais. Informa que nunca foi aderente ao tratamento devido aos efeitos adversos que observou com o uso de diuréticos sobre a função sexual. Atualmente está somente sob uso de aspirina 200 mg/dia e sinvastatina 40 mg/dia.

Ecocardiograma com uma fração de ejeção de 65% com moderada hipertrofia ventricular esquerda. ECG também confirma a presença de HVE com alterações inespecíficas da repolarização ventricular.

Seu perfil lipídico mostrava um LDL-C de 168 mg/dL, um colesterol total de 239 mg/dL, um HDL-C de 46 mg/dL, e um TG de 239 mg/dL. Sua ureia é de 36 mg/dL e a creatinina de 0,9 mg/dL. A filtração glomerular calculada pelo CICr foi de 109 mL/min/1,73 m². A glicemia de jejum estava em 108 mg/dL.

Não é tabagista e consome bebida alcoólica esporadicamente. Joga futebol ocasionalmente e não tem queixa de cansaço anormal durante a atividade física. Não pratica nenhum tipo de atividade física regular.

Tem história familiar positiva para infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC) em familiares diretos abaixo de 55 anos.

Ao exame físico o paciente apresentava um índice de massa corporal (IMC) de 34.9 kg/m², PA de 150/100 e FC de 78 bpm.

Fundo de olho com discreto estreitamento arteriolar, mas sem exudatos ou hemorragias. Exame do aparelho cardiorrespiratório foi normal. Abdome globoso sem visceromegalias. Extremidades com pulsos presentes, simétricos e sem edemas.

COMENTÁRIOS

A hipertensão arterial na raça negra diferencia-se da hipertensão na raça branca nos seguintes aspectos: em geral, começa em idades mais precoces, com maior intensidade e com maior grau de envolvimento dos chamados órgãos alvo. Isso contribui para o dobro de acidentes vasculares e 50% de aumento na mortalidade devido a doença isquêmica do coração. A Sociedade Internacional de Hipertensão em Negros em suas recomendações de tratamento da hipertensão em negros ressalta que tais recomendações devem ser específicas

para o grupo negro e individualizada de acordo com o risco cardiovascular de cada paciente.

Na raça negra existe maior sensibilidade ao sal do que na raça branca devido a maior tendência a retenção renal de sódio. Diferenças étnicas no manuseio da sobrecarga de sódio pelos rins pode ser uma das explicações da hipertensão arterial primária na raça negra. Possíveis mecanismos seriam diferenças genéticas nos transportes transmembranas de íons, principalmente sódio, modificações dos canais de sódio na célula epitelial renal, atividade do sistema renina angiotensina e maior expressão de substâncias vasoativas, como por exemplo, a endotelina. Portanto, a resposta da sobrecarga de sal, tanto em normotensos quanto em hipertensos da raça negra é de maior sensibilidade, com maior resposta pressórica quando comparada com os indivíduos da raça branca.

Em relação à prescrição de medicamentos anti-hipertensivos é sabido que mais de 2/3 dos pacientes da raça negra hipertensos irão necessitar de pelo menos duas classes de medicamentos para atingirem as metas de controle de pressão arterial. Tanto os betabloqueadores quanto os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) são menos ativos nos hipertensos negros. Entretanto, em associação com doses baixas de tiazídicos eles apresentam a mesma resposta que a associação dos diuréticos com antagonistas de cálcio ou bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina 2. Portanto, não cabe a discussão de qual droga em monoterapia deverá ser escolhida para este paciente, mas sim quais medicamentos em associação deverão ser prescritos, levando-se em conta, além da potência anti-hipertensiva, os possíveis efeitos de classe sobre o metabolismo lipídico e glicídico desse paciente.

É sabido que hipertensos da raça negra, quando comparados aos hipertensos da raça branca, tem risco aumentado de lesão de órgão alvo (como insuficiência cardíaca, AVC e nefropatia) e comorbidades (como o diabetes). Pacientes afrodescendentes com hipertensão arterial também demonstram baixa resposta ao uso de bloqueadores do sistema renina angiotensina (IECA ou BRA) e apresentam melhor resposta ao uso de derivados tiazídicos associados aos antagonistas dos canais de cálcio, ou mesmo aos BRAs. A preferência do BRA em detrimento do IECA está no fato de maior risco de angioedema com IECA na raça negra. O bloqueio do sistema renina angiotensina neste paciente tem a propriedade de diminuir a resistência periférica à ação da insulina e preservação tecidual, principalmente função renal.

Outro aspecto a ser comentado é a necessidade de ação

1. Setor de Cardiopatia Hipertensiva, Dislipidemia e Aterosclerose, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: camodeo@terra.com.br

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20202703106-107>

mais agressiva no tratamento da dislipidemia deste paciente. Somente a sinvastatina não surtiu efeito no controle lipídico. Dentro de um quadro de dislipidemia com baixo HDL e alto LDL e TG, optou-se por iniciar o tratamento com uma estatina mais potente e com reconhecida capacidade de aumentar o HDL-colesterol, tendo também efeito na redução dos triglicérides.

Diante do risco cardiovascular e do nível de pressão arterial abaixo de 180/120 mmHg optou-se por manter-se a prescrição de ácido acetilsalicílico na dose de 200mg/dia.

SEGUIMENTO DO PACIENTE

As orientações referentes à mudança do estilo de vida, principalmente, no que se refere à reeducação alimentar para uma dieta pobre em gorduras saturadas e sal foram seguidas no início do tratamento (por um mês). A pressão arterial no primeiro mês estava em 135/88 mmHg e o paciente mostrou

redução de peso em 3kg. Entretanto, nos retornos seguintes, o paciente já não estava aderente a dieta e não mostrava mais redução de peso, e a pressão arterial se mantinha elevada. Justificava que devido ao seu trabalho acabava comendo muito fora de casa em locais de “fast food”.

Três meses após a primeira consulta o paciente mantinha o mesmo peso e a pressão arterial ainda estava acima das metas preconizadas para esse paciente. Entretanto, os lípides mostravam uma boa redução, mesmo com a não aderência às medidas higienodietéticas recomendadas. O colesterol total diminuiu para 186mg/dL e o HDL-colesterol aumentou para 51 mg/dL. Tal fato demonstra melhor resultado com estatinas mais potentes, mesmo naqueles pacientes não completamente aderentes à dieta e atividade física.

As doses do BRA foram dobradas e foi reforçado a necessidade de maior controle do estilo de vida, principalmente em relação à dieta e atividade física.

REFERÊNCIAS RECOMENDADAS

1. Park IU, Taylor AL. Race and ethnicity in trials of antihypertensive therapy to prevent cardiovascular outcomes: a systematic review. *Ann Fam Med*. 2007;5:444-52.
2. Douglas JG, Bakris GL, Epstein M, et al. The Hypertension in African Americans Working Group. Management of high blood pressure in African Americans. *Arch Intern Med*. 2003;163:525-41.
3. Weir MR, Haynes DS. Hypertension in African Americans: a paradigm of metabolic disarray. *Semin Nephrol*. 1996;16:102-09.
4. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
5. Weir MR. Salt intake and hypertensive renal injury in African Americans: a therapeutic perspective. *Am J Hypertens*. 1995;8:635-44.
6. Morris RC, Sebastian A, Forman A, et al. Normotensive salt sensitivity: effects of race and dietary potassium. *Hypertension*. 1999;33:18-23.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.
8. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al; for the DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344:3-10.
9. Falkner B, Kushner H. Effect of chronic sodium loading on cardiovascular response in young blacks and whites. *Hypertension*. 1990;15:36-43.
10. Parmer RJ, Stone RA, Cervenka JH. Renal haemodynamics in essential hypertension. Racial differences in response to changes in dietary sodium. *Hypertension*. 1994;24:752-57.
11. Townsend MS, Fulgoni VL 3rd, Stern JS, Adu-Afarwuah S, McCarron DA. Low mineral intake is associated with high systolic blood pressure in the Third and Fourth National Health and Nutrition Examination Surveys: could we all be right? *Am J Hypertens*. 2005;18(2):261-69.
12. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
13. Ogden LG, He J, Lydick E, Whelton PK. Long-term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification. *Hypertension*. 2000;35:539-43.
14. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomized trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*. 2000;356:1955-64.
15. Saunders E. Tailoring treatment to minority patients. *Am J Med*. 1990;88(3):215-235.
16. Saunders E, Smith WB, DeSalvo KB, Sullivan WA. The efficacy and tolerability of nebivolol in hypertensive African American patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9:866-75.
17. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
18. Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, et al; ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA*. 2005;293:1595-608.
19. Wright JT Jr, Harris-Haywood S, Pressel S, et al. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med*. 2008; 168:207-17.