

SINAIS E SINTOMAS RESPIRATÓRIOS ASSOCIADOS AO USO DE ANTI-HIPERTENSIVOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

RESPIRATORY SIGNS AND SYMPTOMS ASSOCIATED WITH THE USE OF ANTIHYPERTENSIVES: AN INTEGRATIVE REVIEW

Orenito Simão Borges Júnior¹, Cristina Ferreira Lemos², Marcelo Fouad Rabahi³.

¹Aluno de graduação em Farmácia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil; ²Farmacêutica servidora da Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia, Goiás, Brasil; ³Professor titular nas Faculdades de Medicina Universidade Federal de Goiás e do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA, Goiás, Brasil. Universidade Federal de Goiás, Grupo PET- SAÚDE RAS/UFG - SMS Goiânia - Ministério da Saúde.

Resumo

Objetivo: Apresentar informações dos principais sintomas respiratórios efeitos de reação adversa a anti-hipertensivos, correlacionando-os com sua importância clínica. **Métodos:** Revisão integrativa desenvolvida em estudo observacional descritivo com análise de bulas de anti-hipertensivos cadastrados na ANVISA, discutidos por artigos científicos que corroborassem a aplicação clínica dos efeitos ou concepções a cerca da temática, adquiridos com base na busca eletrônica de artigos, publicados entre 2002 e 2014 nos bancos de dados: COCHRANE, MEDLINE, Excerpta Medica, LILACS e SciELO. **Resultados:** Dos 31 anti-hipertensivos abordados na pesquisa, a maioria (38,7%) apresentaram como efeito colateral comum, a tosse e a dispneia. Já rinite e broncoespasmo, foram efeitos também evidenciados na utilização de 29% dos medicamentos, contudo em frequência menor (incomum). Tais eventos possuem destaque no grupo inibidor da enzima conversora de angiotensina, enquanto os subgrupos diuréticos de alça, tiazídicos e antagonistas β -adrenérgicos (com exceção do Metoprolol) demonstraram-se relativamente seguros para a terapêutica em pacientes com problemas respiratórios. **Considerações Finais:** O resultado apresentado demonstra-se preocupante à terapêutica da Hipertensão Arterial Sistêmica, sobretudo no que diz a seleção de agentes hipotensores em pacientes asmáticos, portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica ou de outras comorbidades respiratórias. Entendendo também que a tosse e a obstrução nasal, comumente associada a várias enfermidades, e descrita como umas das causas mais frequentes da busca por atendimento médico, pode ser associada ao efeito adverso destes medicamentos.

Abstract

Objective: To produce a set of information about the respiratory symptoms occasioned by adverse effects of antihypertensive correlating them with their clinical importance. **Methods:** Integrative review developed in a descriptive and observational study, based on the analysis of package inserts of antihypertensive drugs registered in ANVISA, discussed by scientific articles that evidencing the clinical application of these effects or the conceptions about the problem. Whereupon the articles were search on electronic basis, published between 2002 and 2014, in the databases: Cochrane Library, MEDLINE, Excerpta Medica, LILACS and SciELO. **Results:** In the 31 drugs of antihypertensive drug classes covered in the survey, the majority (38.7%) had reactions such as cough and dyspnea as a common side effect. Other effects such as rhinitis and bronchospasm are present in the use of 29% of the drugs, but with lower frequency of symptoms (unusual). Being pronounced such events in inhibiting group angiotensin converting enzyme inhibitors, diuretics subgroups while loop, thiazide and β -adrenergic antagonists (with the exception of Metoprolol) were far safer for therapy in patients with respiratory problems. **Final consideration:** The results presented shows worrying about the treatment of hypertension, especially when it comes to selection of hypotensive agents in patients with asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease or other respiratory conditions. In addition, the results shows that cough and nasal obstruction, commonly associated with various diseases, and described as one of the most frequent causes of seeking medical care may be associated with adverse effects of medication.

Palavras-chave:

Anti-Hipertensivos . Sinais e Sintomas. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionadas a Medicamentos.

Keyword:

Antihypertensive Agents . Signs and Symptoms. Drug-Related Side Effects and Averse Reactions.

*Correspondência para/ Correspondence to:

Marcelo Fouad Rabah

E-mail: mfrabahi@gmail.com

INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma condição crônica de alta prevalência e baixa taxa de controle, que apresenta como fatores de risco a idade, gênero e etnia, excesso de peso e obesidade, ingestão de sal e álcool, sedentarismo, fatores genéticos e socioeconômicos¹. Ainda que a maioria desses fatores se apresente como modificáveis, a HAS configura-se ainda um dos principais problemas de saúde pública, com prevalência em torno de 20% da população sem distinção por sexo e com evidente aumento com a idade.^{2,3}

A HAS está associada como fator de risco para doenças cardiovasculares^{1,2,4,5}, como a Insuficiência Cardíaca (IC)⁶, e é responsável por 25% da etiologia multifatorial da cardiopatia isquêmica, e 40% dos acidentes vasculares cerebrais³. No Brasil, as doenças cardiovasculares representam 33% dos óbitos com causas conhecidas, sendo a HAS responsável por cerca de 40% das mortes por acidente vascular cerebral, e 25% das mortes por doença arterial coronariana, em combinação com o diabetes, por 50% dos casos de insuficiência renal terminal.^{2,7}

Destarte a HAS é uma doença crônica que não pode ser curada, porém controlada, requerendo tratamento por toda a vida^{5,8}. Ainda que haja importantes medidas não medicamentosas para tratamento da HAS, diversos estudos apontam para o uso medicamentosos, como principal fonte para controle da hipertensão. Sendo a combinação de dois ou múltiplos anti-hipertensivos, adotada na grande maioria das prescrições, ao contrário da monoterapia.^{4,10,11}

Os principais anti-hipertensivos prescritos nos

Tabela 1: Proporção de óbitos (%) por ano, segundo grupo de causas.

Grupo de causas	2007	2008	2009	2010	2011	\bar{x}	Dp
Doenças do aparelho circulatório	31,88	31,85	31,25	30,87	30,69	31,31	0,5
Neoplasias	16,69	16,8	16,82	16,93	16,88	16,82	0,1
Causas externas	13,54	13,62	13,54	13,55	13,35	13,52	0,1
Doenças do aparelho respiratório	10,8	10,52	11,18	11,27	11,6	11,07	0,4
Doenças infecciosas e parasitárias	4,75	4,74	4,59	4,62	4,5	4,64	0,1
Afeções originadas no período perinatal	2,78	2,61	2,48	2,24	2,16	2,45	0,3
Demais causas definidas	19,56	19,85	20,13	20,53	20,81	20,18	0,5

Fonte: Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informações sobre Mortalidade¹⁷

Ainda como fator predileto da temática, sobressai o fato da HAS ser na maioria dos casos uma doença assintomática, logo a presença de

consultórios médicos brasileiros em monoterapia são: bloqueadores dos receptores da angiotensina II (Losartana, Valsartana); inibidores da enzima conversora da angiotensina (Captopril, Enalapril); antagonistas dos canais de cálcio (Anlodipino); betabloqueadores (Propranolol, Metoprolol); e diuréticos (Hidroclorotiazida, Furosemida).^{7,11} Sendo identificado que a prática da politerapia nesta terapêutica se consolida com a associação destes medicamentos, sobretudo em pacientes com hipertensão de difícil controle.^{1,2,9,12}

Em decorrência do aumento da expectativa de vida, a presença de comorbidades em um mesmo paciente é também uma realidade.⁹ A presença de sintomas respiratórios decorrentes de doença pulmonar associada em pacientes com HAS tem sido relatada, sobretudo os casos de hipertensão correlacionada a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e Apneia do Sono¹³⁻¹⁶. O discernimento da origem desses sintomas é bastante preocupante, e essencial para o melhor manejo desses pacientes.

Outro fator dimensionador de tal preocupação é feito com base na análise sobre mortalidade, realizados pelo Índice de Desenvolvimento da Educação Básica (IDEB) 2012 entre 2007 e 2011, apresentadas na Tabela 1. Na qual as doenças do aparelho circulatório têm se mantido como a principal causadora de óbitos no Brasil, enquanto as doenças do aparelho respiratório se mantiveram como quarta maior causa do número de óbitos. Não obstante, observa-se que taxa de mortes proporcionais a estas causas, mantém-se relativamente constantes durante tal período, indicando que as medidas no controle e prevenção ainda não são suficientes para tais problemas.¹⁷

sintomas adversos ocasionados pela medicação, é negativo à adesão ao tratamento⁵. Desta forma o tratamento farmacológico deve ser

efetivo com pouco ou nenhum efeito colateral, não interferindo negativamente em sua qualidade de vida.⁸

O conhecimento limitado da farmacoterapia dos usuários portadores de HAS é também outro fator preocupante que compromete o uso correto e seguro dos medicamentos.⁷ De modo que muitos dos efeitos colaterais podem ser evidenciados pelos pacientes, mas não relatados ou associados como característicos de outras patologias.

A ocorrência de sintomas respiratórios é um indicador importante no qualitativo de atendimentos nas unidades de saúde, e vem sendo relatado bibliograficamente com certa constância. Contudo, os estudos apresentados não evidenciam a associação destes sintomas com o uso de medicamentos.

Em exemplo, o estudo de Moreira e colaboradores, realizado com uma população maior de 15 anos, que buscavam atendimento nas unidades de atenção primária do Município de Vitória, Espírito Santo, os autores relataram que 11,3% das consultas realizadas estão relacionadas às queixas do sistema respiratório. Neste estudo, identifica-se a tosse como principal sintoma, porém não foi relatada a possível associação deste sintoma ao uso de medicamentos.¹⁸

Concomitante a esta temática, Silva Júnior realizou em uma Unidade Básica de Saúde (UBS) na cidade de Goiânia, Goiás, um estudo em que cerca de 14,6% dos atendimentos na UBS se deram em decorrência de sintomas respiratórios, dos quais os mais comuns foram tosse, falta de ar, e respiração ruidosa. Tal trabalho trazia como objetivo correlacionar os sinais respiratórios apresentados à sazonalidade climática, tendo concluído que o número de casos aumenta significativamente com a redução da umidade relativa do ar, mas não correlaciona um provável diagnóstico destes sintomas.¹⁹

Já um terceiro estudo, realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, apresenta que durante o período do estudo, 32,3% dos atendimentos foram motivados por sintomas respiratórios, dos quais os mais comuns foram tosse, falta de ar, dor torácica e coriza. Relaciona-os a diagnósticos como gripe,

pneumonia, infecção de vias aéreas superiores, exacerbação da DPOC, e sinusite. Apesar de citar as principais comorbidades (HAS, Asma, DPOC, e outras) e medicamentos utilizados pelo público alvo, não correlaciona tais eventos ao diagnóstico.²⁰

Respeitando o propósito de cada estudo, há evidências que vários estudos populacionais sobre os sintomas respiratórios no Brasil foram realizados, mas muitos sem correlacionar os sinais e sintomas respiratórios às comorbidades ou complicações pulmonares decorrentes do uso de anti-hipertensivos, demonstrando assim que esta associação deve ser investigada.

Diante do contexto, tal estudo tem por objetivo, identificar e elencar os principais sintomas respiratórios efeitos de reação adversa a anti-hipertensivos, correlacionando-os com sua importância clínica.

MÉTODOS

Revisão integrativa desenvolvida em estudo observacional descritivo, que aborda em seu conteúdo 37 trabalhos científicos, entre livros referência da temática abordada e artigos científicos que permitissem a aplicação clínica dos medicamentos, identificação e concepções sobre efeitos colaterais. Os artigos fomentadores foram adquiridos com base na busca eletrônica nos bancos de dados: Cochrane, MEDLINE, Exerpta Medica, Lilacs e SciELO.

Como critérios de inclusão para a análise textual e construção do artigo, optou-se por artigos ou publicações na íntegra, de acesso livre, publicados entre 2000 e 2014; que possuísse em seu enredo, explicitamente o uso de anti-hipertensivos; importâncias destes para o tratamento da hipertensão; citação ou correlação direta de sintomas respiratórios devido ao uso destes medicamentos.

Como caráter elucidativo da temática, também foi realizada pesquisa entre as bulas de anti-hipertensivos em análise comparativa de diferentes fabricantes, cadastradas pela ANVISA, considerando sempre as bulas mais recentes para estabelecimento dos parâmetros avaliados. Na qual a validação da frequência de efeitos adversos, foi realizada com base na exemplificação das bulas, atribuindo títulos aos

respectivos valores: reação muito comum ($\geq 1/10$); reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); reação incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); reação rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); reação muito rara ($< 1/10.000$); e reação desconhecida (não pode ser estimada pela informação disponível).

Anti-hipertensivos e sintomas respiratórios.

Os agentes anti-hipertensivos são utilizados com o objetivo de redução dos níveis tensionais arteriais sistêmicos, devido ao fato de suas ações estarem relacionadas à resistência periférica e ao débito cardíaco. Destaca-se sua atuação no arrefecimento de eventos cardiovasculares fatais e não fatais, de modo a reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular do paciente hipertenso.^{1,2,21}

A atuação dos agentes anti-hipertensivos é identificada conforme seu grupo farmacológico. Sendo a ação terapêutica decorrente da atuação em quatro locais anatômicos de controle, que interferem em sua fisiopatologia, sendo eles: redução do débito cardíaco inibindo a contratilidade miocárdica ou a pressão de enchimento ventricular; ações sobre o tônus venoso ou volume sanguíneo; relaxamento da musculatura dos vasos, com diminuição da resistência vascular; e interferência em sistemas neurais constritores de vasos. Tais possibilidades de atuação por diversos mecanismos, justifica a prescrição de associação de dois ou mais medicamentos, para aumento da eficácia no tratamento.^{21,22}

Antagonistas do receptor da Angiotensina II (Losartana, Candesartana, Irbesartana, Valsartana, Telmisartana)

Os antagonistas do receptor da angiotensina II se destacam como agentes anti-hipertensivos pela eficácia em todas as formas clínicas de hipertensão. Esses são bem tolerados tanto como monoterapia ou em combinação com outros anti-hipertensivos, possuindo ampla abrangência de resultados em todos os grupos étnicos, além de efeitos comprovados na proteção cardiovascular e renal, em especial na nefropatia diabética proteinúrica.²³

Não têm sido relatados sintomas respiratórios na bibliografia consultada, uma vez que superam algumas das desvantagens dos IECA, como a tosse característica.^{21,22} Contudo, em análise das

bulas de medicamentos compositores deste grupo, apenas a Irbesartana não apresentou nenhum tipo de efeito respiratório adverso. Os medicamentos Valsartana, Losartana e Candesartana podem desprender a tosse, enquanto a Telmisartana a dispneia.²⁴

Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina – IECA (Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril, Benazepril, Fosinopril, Perindopril)

Os IECA interferem no sistema renina-angiotensina, reduzindo a resistência vascular sistêmica. Eles são importantes não só no controle da HAS, mas também na redução de fatores de risco e complicações, uma vez que reduzem a hipertrofia do ventrículo esquerdo, protegem e minimizam a progressão da nefropatia diabética. Em contrapartida, a tosse e angioedema, podem ser potenciais reações idiossincráticas ao seu uso.²⁵

A tosse seca é um efeito colateral bastante ocorrente quanto à utilização de todos os medicamentos do grupo, explicada pelo acúmulo de bradicinina, substância P e/ou prostanglandinas nos pulmões, que cessam geralmente com a interrupção do uso do medicamento. Evidenciando também o broncospasmo como efeito respiratório adverso incomum, frequente nesta classe.^{21,24,26}

Bloqueadores dos canais de cálcio (Verapamil, Diltiazem, Anlodipino, Tendipina)

Os efeitos dos antagonistas dos canais de cálcio advêm da inibição do movimento transmembrana de Ca^{2+} , reduzindo estes índices intracelulares, de modo que reduzem a PA, ao relaxar o músculo liso arteriolar, e ao reduzir a resistência vascular periférica.²²

São efetivamente úteis no tratamento da HAS, particularmente em idosos com atividade de renina plasmática baixa. Possuem comprovações do seu uso em casos de angina pectoris, taquicardia supraventricular recorrente, fenômeno de Raynaud, enxaqueca, insuficiência cardíaca diastólica e espasmo esofágico.^{10,24}

É correlacionada a tosse, dispneia, e rinite com a utilização de Anlodipino e Tendipina, mas de ocorrência moderada; e também relatado que podem ocorrer broncoespasmos com uso do Verapamil. Todavia, não são

correlacionados sintomas respiratórios nem alterações significativas patológicas pulmonares associadas ao uso do Diltiazem.²⁴

Simpatolíticos

Dentre o grupo de simpatolíticos, somente o grupo antagonistas α_1 -adrenérgicos (terazosina, doxazosina, fenoxibenzamina, fentolamina) não demonstraram relatos bibliográficos de sintomas respiratórios associados à maioria de medicamentos.^{21,22,27} Somente foi constatada a dispneia, epistaxe e congestão nasal como possíveis efeitos adversos da Prazosina.²⁴

Tais fármacos atuam inibindo vasoconstrição induzida por catecolaminas, assim acarretam redução da pressão arterial sistólica pela diminuição da resistência arterial periférica, devido à vasodilatação arteriolar e venosa e na atividade da renina plasmática. Contudo, o bloqueio de receptores α_1 apresenta baixa eficácia como monoterapia, devem então ser utilizados em associação com outros anti-hipertensivos.^{21,22,27}

Agentes bloqueadores de neurônios adrenérgicos (Guanetidina, Guanadrel, Reserpina)

Tais medicamentos atuam no controle da HAS impedindo a liberação de noradrenalina dos neurônios simpáticos pós-ganglionares. Devido aos seus efeitos adversos pronunciados e tóxicos, a guanetidina e o guanadrel são ecassamente utilizados na terapêutica da HAS, apesar da sua eficácia comprovada.^{21,22}

Encontram-se registros sobre o guanadrel apenas de 1994 e anos anteriores, bem como guanetidina apresentam estudos anteriores ao ano de 1978. No entanto, observa-se que a reserpina apesar da sua longa data de uso, ainda é considerada uma droga eficaz e relativamente segura na redução de valores pressóricos, embora possua eficácia menor ou igualitária a outros agentes anti-hipertensivos.^{22,28}

Sendo apenas citada a obstrução nasal (rinite medicamentosa) como efeito adverso comum e episódios raros de epistaxe no tratamento pela Reserpina, no que concerne potenciais sintomas respiratórios adversos deste grupo.^{21,24,29}

Agentes α_2 -adrenérgicos de ação central (Metildopa, Clonidina, Guanabenzol)

Guanfacina).

A metildopa é um pro-fármaco anti-hipertensivo de ação central, que diminui a resistência vascular sem causar muita alteração no débito cardíaco ou na frequência cardíaca de pacientes mais jovens com hipertensão essencial não complicada. Pode apresentar redução do débito cardíaco em idosos, em decorrência de uma diminuição da frequência cardíaca e do volume sistólico.^{21,22} Devido à alta incidência de efeitos adversos associados, não é recomendado sua prescrição.³⁰ Estando o uso praticamente limitado ao tratamento da hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia, por não atravessar a barreira placentária.³¹ Possui como sintoma respiratório correlatado ao seu uso, a congestão nasal (rinite medicamentosa) leve a moderada²⁴ estando contraindicado em tratamento com Inibidores da Monoaminoxidase (MAO).^{21,29}

Os agonistas α_2 -adrenérgicos, clonidina, guanabenzol, guanfacina, diminuem o efluxo simpático do Sistema Nervoso Central (SNC), resultando em efeito hipotensor através da redução do débito cardíaco e resistência periférica, efeito pelo qual estes fármacos não são indicados para monoterapia anti-hipertensiva, nem como primeiro agente de escolha pra uso concomitante a diuréticos. Sobre os sinais respiratórios correlacionados, apenas têm sido identificada a depressão respiratória no uso abusivo de tais medicamentos.^{21,22}

Antagonistas β -adrenérgicos (Atenolol, Propranolol, Metoprolol)

Compõem um dos grupos mais prescritos de medicamentos cardiovasculares.^{7,32} Ainda que demonstre diversos mecanismos de ação (redução da frequência cardíaca e débito cardíaco, inibição de renina, depressão do fluxo neural simpático, redução do retorno venoso e volume plasmático, indução da produção de óxido nítrico, inibição do tônus vasomotor e vascular, atenuação da resposta vasopressora às catecolaminas) tal grupo tem efetividade comprovada em reduzir níveis pressóricos, tanto na hipertensão sistólico-diafistólica, quanto na hipertensão sistólica isolada.^{22,33}

Este grupo possui destaque na bibliografia devido às suas complicações broncopulmonares, com potencial aumento da resistência das vias

respiratórias, ocasionadas pelo efeito bloqueador dos receptores β_2 no músculo liso brônquico causando broncoconstrição. Fato este que, pode ser minimizado na escolha de agentes como o metoprolol e atenolol, exemplos de antagonistas β_1 seletivos, apesar dessa seletividade não ser absoluta.^{21,22}

Em concomitância a este correlato os estudos de Etminan destacam que há incertezas no tratamento da HAS com β -bloqueadores em pacientes com DPOC e asma, devido ao potencial de causar broncoespasmo, tido como fator agravante da função pulmonar. Desencorajando assim a prescrição desta grupo farmacológico entre esse público, indicando uma nova necessidade de ensaios clínicos randomizados sobre esta questão.³²

Contudo, em oposição a tal achado a pesquisa de Noveanu, em 2010, demonstra que apesar da insuficiência respiratória aguda estar associada às altas taxas de morbidade e mortalidade com a IC, pneumonia adquirida, exacerbação aguda da DPOC, embolia pulmonar e a asma, a suspensão da terapia com β -bloqueadores é perigosa. Pois achados demonstram que a descontinuação desta terapêutica em pacientes internados com insuficiência respiratória aguda foi associada a maior taxa de mortalidade por causa cardiovascular.³⁴

Antagonistas adrenérgicos mistos (Labetalol, Carvedilol)

Tais fármacos possuem evidência na redução de níveis pressóricos, em consequência do boqueio dos receptores α_1 -adrenérgicos e da estimulação dos receptores β -adrenérgicos. Uma vez que atuam sob o sistema simpático, através de receptores β -adrenérgicos, podem induzir a broncoconstrição, comprometendo a regulação da ventilação e as trocas gasosas.^{21,22}

A dispneia, edema pulmonar, e asma em pacientes predispostos foram correlacionadas ao uso do Carvedilol²⁴. Contudo, avaliando-se a tolerabilidade e eficácia em pacientes com Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) associada ao DPOC e asma, Kotlyar e colaboradores (2002), estabeleceram que pacientes com ICC e DPOC toleraram bem a utilização do Carvedilol, sem limitação significativa do fluxo aéreo reversível. Enquanto pacientes com ICC e asma não obtiveram as mesmas boas respostas

tolerantes ao medicamento, contraindicado o uso de Carvedilol em casos de asma.³⁵

Diuréticos

Os diuréticos pertencem a um grupo de fármacos de baixo custo e boa tolerabilidade (alta segurança e efeitos colaterais reduzidos), utilizados no tratamento da HAS por mais de 40 anos.³⁴ Destacando-se o grupo tiazida, prescrito com maior frequência. Compõem na atualidade, como uma das cinco alternativas de anti-hipertensivos de primeira linha, sendo evidenciada em alguns estudos como o grupo de medicamentos mais frequentemente empregado em idosos para controle da doença, seja em monoterapia ou em associações com outros anti-hipertensivos, devido a sua potencialização de seus efeitos hipotensores.^{4,12,36,37}

Apesar da incompleta elucidação dos mecanismos exatos na redução arterial sistêmica pelos diuréticos, sabe-se que inicialmente estes agentes diminuem o volume extracelular e o débito cardíaco, com possível aumento da resistência vascular periférica. O efeito hipotensor perdura durante a terapia em longo prazo, devido à redução da resistência vascular periférica e do volume extracelular, possivelmente relacionado a um aumento da troca de sódio-cálcio e aumento do cálcio intracelular, embora o débito cardíaco possa retornar a valores anteriores.^{21,22,37}

Dentre o grupo de diuréticos anti-hipertensivos, não foram correlacionados sinais e sintomas respiratórios nem alterações patológicas pulmonares significativas, nos subgrupos: tiazidas e agentes relacionados (Hidroclorotiazida, Clortalidona) e diuréticos de alça (Furosemida, Bumetanida).²⁴ Também não foram encontrados estudos bibliográficos que indiquem alguma influência destes medicamentos para a sintomática respiratória.

Entretanto constata-se evidências negativas para a função respiratória, no uso de Amilorida (diurético poupador de potássio) pela associação da tosse e dispneia como sintoma comum. E também diuréticos inibidores da anidrase carbônica (acetazolamida), uma vez que contribuem para o agravamento da acidose metabólica ou respiratória, devido à atuação desta enzima na bioquímica das trocas gasosas.

Desta forma, tais fármacos são contraindicados para pacientes com acidose hiperclorêmica ou com DPOC grave.²¹

RESULTADOS

Dos 31 medicamentos abordados na pesquisa, 25,8 % não apresentaram nenhum efeito respiratório relacionado ao uso; 38,7% apresentaram reações consideradas comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), sendo a tosse e a dispneia efeitos mais frequentes; 29% relataram a ocorrência de reações respiratórias consideradas incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), como a rinite, dispneia, tosse e broncoespasmo; 12,9% exibiram reações consideradas raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) correlacionando o broncoespasmo como principal reação deste grupo; e 12,9%

apresentaram reações consideradas muito raras ($< 1/10.000$) com sintomatologias diversas.

O grupo farmacológico dos IECA foram os que mais apresentaram efeitos respiratórios adversos com maior frequência juntamente com os antagonistas adrenérgicos mistos. Enquanto os subgrupos diuréticos de alça, tiazídicos e antagonistas β -adrenérgicos (com exceção do Metoprolol) demonstraram-se mais seguros para a terapêutica em pacientes com problemas respiratórios, por não apresentar sintomas respiratórios adversos ou por possuir raros efeitos associados.

A Tabela 2 resume os subgrupos farmacológicos, indicação, efeito respiratório adverso e frequência com que este acontece com sua utilização.

Tabela 2: Resumo de informações das classes anti-hipertensivas, indicações, efeitos respiratórios associados e frequência desses eventos.

Classe	Fármacos	Indicações	Efeitos respiratórios	Frequência
Antagonistas do receptor da angiotensina II	Losartana	Tratamento da hipertensão arterial; tratamento da insuficiência cardíaca, quando o tratamento com IECA não é mais considerado adequado; redução do risco de morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda; proteção renal em pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria.	Tosse	Não especificada
	Candesartana		Tosse	Muito rara
	Valsartana		Tosse	Incomum
	Telmisartana		Dispneia	Incomum
Inibidores da enzima conversora de angiotensina	Captopril	Tratamento da hipertensão arterial; insuficiência cardíaca congestiva em associação com diuréticos e digitálicos; tratamento de nefropatia diabética (proteinúria > 500 mg/dia) em pacientes insulino-dependentes; tratamento de nefropatia glomerular manifesta e nefropatia incipiente; prevenção de eventos coronarianos isquêmicos.	Tosse	Comum
	Enalapril		Broncoespasmo, rinite	Incomum
			Tosse	Comum
	Benazepril		Infiltrados pulmonares, broncoespasmo	Muito rara
es dos canais	Verapamil	Tratamento da hipertensão arterial e tratamento da	Tosse	Comum
			Broncoespasmo	Desconhecida

	Anlodipino	isquemia, devido tanto à obstrução fixa (angina estável) como: vasoespasmos e vasoconstrição; angina pectoris crônica, estável ou de esforço; estados anginosos pós-infarto do miocárdio; coronariopatias isquêmicas com ou sem hipertensão e/ou taquicardia.	Tosse, dispneia, rinite	Incomum
	Tendipina		Tosse, dispneia, rinite	Incomum
Simpatolíticos				
α1 adrenérgicos	Prazosina	Tratamento da hipertensão; tratamento dos sintomas clínicos da hiperplasia prostática benigna, assim como para o tratamento da redução do fluxo urinário associado.	Dispneia, epistaxe, congestão nasal.	Não especificada
	Reserpina (associada com hidroclorotiazida)	Medicamento para tratamento de hipertensão com ação prolongada.	Obstrução nasal, dispnéia.	Comum
Bloqueadores adrenérgicos			Epistaxe	Muito rara
	Metildopa	Tratamento de hipertensão (leve, moderada ou grave) em monoterapia ou combinado com outros anti-hipertensivos.	Congestão nasal	Comum
α2 adrenérgicos	Atenolol	Controle da hipertensão arterial; controle da angina pectoris; controle de arritmias cardíacas; tratamento do infarto do miocárdio; profilaxia da enxaqueca; adjuvante no controle do tremor essencial e hipertireoidismo; distúrbios cardíacos funcionais com palpitação.	Broncoespasmo	Rara
	Propranolol		Broncoespasmo	Rara
	Metoprolol		Dispneia de exercício	Comum
	Carvedilol		Dispneia, edema pulmonar	Comum
DIURÉTICOS				
Diuréticos poupadores de K+	Amilorida (associada com hidroclorotiazida)	Tratamento isolado ou como adjuvante da hipertensão, edema de origem cardíaca, cirrose hepática com ascite e edema; minimiza a possibilidade de desenvolvimento de perda excessiva de potássio.	Dispnéia	Comum
			Congestão nasal	Incomum

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O resultado apresentado demonstra-se preocupante à terapêutica da HAS, sobretudo no que diz a seleção de agentes hipotensores em pacientes asmáticos, portadores de DPOC, ou de outras comorbidades respiratórias, uma vez que apesar de alguns sintomas serem brandos, a desconsideração destes efeitos pode ocasionar agravamento das condições de vida destes pacientes.

Outra vertente evidenciada é o fato de que a tosse e a obstrução nasal, relacionadas a várias enfermidades e descritas como umas das causas mais frequentes da busca por atendimento médico pode estar associada ao efeito adverso de medicamentos. Devendo ser enfrentados na prática clínica não apenas como um sintoma reacional indicativo de doença, necessitando uma maior atenção na anamnese do paciente.

Este artigo é isento de conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol 2010; 95 (1) (supl.1): 1-5.
2. BRASIL. SECRETÁRIA DA EDUCAÇÃO. Hipertensão Arterial Sistêmica para o Sistema Única de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
3. Passos VMA, Assis TD, Barreto SM. Hipertensão arterial no Brasil: estimativa de prevalência a partir de estudos de base populacional. *Epidem Serv Saúde*. 2006; 15(1): 35-45.
4. Gontijo MF, Ribeiro AQ, Klein CH, Rozenfeld S, Acurcio FS. Uso de anti-hipertensivos e antidiabéticos por idosos: inquérito em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2012; 28(7): 337-46.
5. Guedes MVC, Araújo TL, Lopes MVO, Silva LF, Freitas MC, Almeida PC. Barreiras ao tratamento da hipertensão arterial. *Rev Bras Enferm*. 2011; (64)6: 1038-42.
6. Barretto ACP. Hipertensão arterial e insuficiência cardíaca. *Rev Bras Hipertens*. 2001; 8(3): 339-43.
7. Motter FR, Olinto MTA, Paniz VMV. Conhecimento sobre a farmacoterapia por portadores de Hipertensão Arterial Sistêmica. *Ciência & Saúde Col*. 2013; 18(8): 2263-74.
8. Araújo GBS, Garcia TR. Adesão ao tratamento anti-hipertensivo: uma análise conceitual. *Rev Eletr Enf*. 2006; 8(2): 259 - 272.
9. Afiúne Neto A. Hipertensão Arterial e comorbidades no idoso. *Revista Goiana de Medicina*. 2010; 39 (1): 17-18.
10. Bombig MTN, Povoá R. Interações e associações de medicamentos no tratamento anti-hipertensivo – Antagonistas dos canais de cálcio. *Rev Bras Hipertens*. 2009; 16(4): 226-30.
11. Nobre F, Ribeiro AB, Mion Junior D. Controle da Pressão Arterial em pacientes sob tratamento anti-hipertensivo no Brasil – Controlar Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 94(5): 663-70.
12. Tacon KCB, Santos HCO, Cunha LC, Castro EC. Perfil da terapêutica utilizada em pacientes hipertensos atendidos em hospital público. *Rev Bras Clin Med*. 2011; 9(1): 25-29.
13. Godoy DV, Dal Zotto C, Bellicanta J, Weschenfelder RF, Nacif SB. Doenças respiratórias como causa de internações hospitalares de pacientes do Sistema Único de Saúde num serviço terciário de clínica médica na região nordeste do Rio Grande do Sul. *J Pneumol* 2001; 27(4):193 - 198.
14. Sanchez CG, Pierin AMG, Mion Júnior D. Comparação dos perfis dos pacientes hipertensos atendidos em Pronto-Socorro e em tratamento ambulatorial. *Rev Esc Enferm USP*. 2004; 38(1): 90-98.
15. Kawakami L, Martins ALP, Jamami M, Costa D. Avaliação dos fatores de co-morbidade e sua relação com a qualidade de vida em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev Bras Fisioter*. 2005; 9 (2): 145-150.
16. WANPEN VONGPATANASIN, MD. Resistant hypertension, a review of diagnosis and management. *Clin Rev & Edu*. 2014; 31(21): 2216-2224.
17. DATASUS, 2013. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2_012/co4.def. Acesso em 12/08/2014.
18. Moreira CMM, Zandonade E, Lacerda T, Maciel ELN. Sintomáticos respiratórios nas unidades de atenção primária no município de Vitória, Espírito Santo, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2010; 26(8): 1619-26.
19. Silva Júnior JLR, Padilha TF, Rezende JE, Rabelo ECA, Ferreira ACG, Rabahi MF. Efeito da sazonalidade climática na ocorrência de sintomas respiratórios em uma cidade de clima tropical. *J Bras Pneumol*. 2011; 37(6): 759-67.

20. Silva DR, Viana VP, Müller AM, Coelho AC, Deponti GN, Livi FP, Dalcin PTR. Perfil epidemiológico dos atendimentos de emergência por sintomas respiratórios em um hospital terciário. *J Bras Pneumol.* 2013; 39(2): 164-72.
21. Gilman AG. Goodman & Gilman – As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 10. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill; 2005.
22. Katzung BG. Farmacologia Básica e Clínica. 10. ed. Porto Alegre: AMGH – Artmed; 2010.
23. Ribeiro AB, Gavras H. Angiotensin II Antagonists – Clinical Experience in the treatment of Hypertension, prevention of cardiovascular outcomes and renal protection in diabetic nephropathy na proteinúria. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006 ; 50(2): 327-333.
24. ANVISA - Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico, 2013. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp, Acesso em 14/08/14.
25. Izzo Junior JL, Weir MR. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *J Clin Hyper.* 2011; 13(9): 667-75.
26. Gomes MAM, Paz Junior JD, Lima PDA. Efeitos Colaterais Relatados por Pacientes Referentes ao Uso da Associação Captopril-Hidroclorotiazida. *Rev SOCERJ.* 2009; 22(5): 303-308.
27. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Rang & Dale - Farmacologia. 5. ed. São Paulo: Guanabara Koogan S.A; 2003.
28. Shamon SD, Perez MI. Blood pressure lowering efficacy of reserpine for primary hypertension. *Cochrane Data Sys Rev.* 2009; 7(4): 1-13.
29. BRASIL. Ministério da Saúde. II Diretrizes Brasileiras no Manejo da Tosse Crônica. *J Bras Pneumol.* 2006; 32 (Supl 6):403-446.
30. MAH GT, TEJANI AM, MUSINI VM. Methyldopa for primary hypertension. *Cochrane Data Sys Rev.* 2009; 7(4): 1-45.
31. Menor EMFM, Delgado JPB, Hepatitis aguda tóxico-medicamentosa, inducida por metildopa. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005; 97(11): 839-49.
32. Etminan M, Jafari S, Carleton B, Fitzgerald JM. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2012; 12(48):1-6.
33. Che Q, Schreiber MJ, Rafey MA. Beta-blockers for hypertension: Are they going to out of style? *Clev Clin Jour Med.* 2009; 76(9): 533-42.
34. Noveanu M, Breidthardt T, Reichlin T, Gayat E, Potocki M, Pargger H, Heise A, Meissner J, Twerenbold R, Muravitskaya N, Mebazaa A, Mueller C. Effect of oral beta-blocker on short and longterm mortality in patients with acute respiratory failure: results from the BASEL II-ICU study. *Critical Care.* 2010; 14(198): 1-10.
35. Kotlyar E, Keogh AM, Macdonald PS, Arnold RH, Mccaffrey DJ, Glanville AR. Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Heart Lung Transplant.* 2002; 21(12): 1290-95.
36. Batlouni M. Diuréticos. *Rev Bras Hipertens.* 2009; 16(4): 211-14.
37. Shah SU, Anjum S, Littler WA. Use of diuretics in cardiovascular disease: (2) hypertension. *Postgrad Med J.* 2004; 80: 271-76.