

Segurança e Tolerabilidade dos fármacos antihipertensivos



Evangelista Rocha

Professor convidado da Faculdade de Medicina de Lisboa.
Coordenador da Prevenção Cardiovascular da Sociedade Portuguesa de Cardiologia.

A escolha de fármacos antihipertensivos baseia-se sobretudo na sua eficácia, segurança (perfil de reações adversas e interações medicamentosas) e protecção do doente hipertenso (perfil de risco global) embora factores sócio-económicos também devam ser considerados. Nas últimas seis décadas muitos agentes antihipertensivos foram utilizados na prática clínica mas o «núcleo» do tratamento anti-hipertensivo, isto é, os fármacos mais importantes e mais utilizados são os diuréticos, bloqueadores β , antagonistas do cálcio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os antagonistas dos receptores da angiotensina II. No entanto, outras classes de antihipertensivos também são prescritas embora com menos frequência, os bloqueadores α , vasodilatadores, agonistas alfa-2 centrais e os inibidores da renina.

Diuréticos

As reacções adversas dos diuréticos estão relacionadas com a sua actividade intrínseca mas as mais frequentes dependem da dose e da duração do tratamento. A administração crónica de diuréticos tiazídicos pode provocar algumas complicações: hipomagnesemia, hiponatremia, hipotensão postural, hiperuricemia, hipercalcemia, hipocaliemia, diminuição da tolerância à glucose – Quadro I. A hipocaliemia ($< 3,5$ mmol/L) é muito dose dependente. A incidência pode ser aproximadamente de 20% com doses mais altas e de 5% com doses baixas. A hipocaliemia pode ser agravada pela maior ingestão de sódio e naqueles com menores reservas de potássio, sobretudo nos idosos. Com a prescrição das doses convencionais de diuréticos, a hipomagnesemia é rara. A hiponatremia, por diminuir a diluição do líquido tubular e a capacidade para eliminar a água livre, é raramente grave. A hiperuricemia, por aumento da reabsorção renal de uratos, raramente provoca gota. O losartan, por ter efeitos uricosúricos, pode melhorar este efeito dos diuréticos. O aumento ligeiro da calcemia é frequente com as tiazidas por aumento da reabsorção e diminuição da excreção do cálcio, enquanto os diuréticos de ansa aumentam a excreção de cálcio e o risco de osteoporose (anca) em homens idosos. Os efeitos sobre o metabolismo da glucose por resistência à insulina é pouco aparente utilizando doses baixas de tiazidas, embora mais frequentes com a clortalidona. A disfunção erétil pode ser mais frequente nos hipertensos medicados com tiazidas. Outras reacções adversas estão descritas mas muito raras, como por exemplo as alergias cutâneas e a fotosensibilidade (0,2%). Dos diuréticos de ansa, a furosemida, recomendada em casos de insuficiência renal, tem alguns dos efeitos descritos (hipocaliemia, hiperuricemia) e se for utilizada num esquema com a mesma duração das tiazidas tem efeitos adversos similares. Relativamente aos efeitos dos diuréticos poupadores de potássio, o triamterene, um antagonista do ácido fólico, está contra-indicado na gravidez. A espironolactona, antagonista da aldosterona, por vezes induz ginecomastia (6%), hipercaliemia e possivelmente maior número de hemorragias digestivas altas.

Quadro I

Efeitos adversos dos diuréticos

Diuréticos		
Efeitos Adversos		
Diuréticos da Ansa	Tiazidas	Poupadores de potássio
Hipocaliemia	Hipocaliemia	Hipercaliemia
Hipomagnesémia	Hipomagnesémia	
Hiperuricemia – Gota	Hiperuricemia/Gota	
Hipocalcémia	Hipercalcemia	
Hipovolemia/Hipotensão	Hipotensão/desidratação	Hipotensão/desidratação
	Disfunção erétil	
	Alergias cutâneas	Alergias cutâneas
	Hiperglicemia/Diabetes	Ginecomastia

Bloqueadores β

As reacções adversas descritas como sendo mais frequentes nos hipertensos medicados com bloqueadores β são as seguintes: broncoespasmo em indivíduos predispostos (por exemplo, com asma e alguns doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica), dislipidemia (aumento dos triglicéridos e diminuição das HDL), agravamento da sensibilidade à insulina, casos novos de diabetes, aumento ligeiro do potássio, agravamento da psoríase, fadiga, diminuição da tolerância ao exercício físico, aumento de peso, depressão. Nos diabéticos tratados com insulina alteram a resposta à hipoglicemia, quer dos sinto-

mas, excepto a sudorese, quer do controlo da hipoglicemia retardando a normalização da glicemia. Nos doentes coronários a suspensão dos bloqueadores β pode associar-se a um aumento de eventos isquémicos (angina, enfarto e morte súbita). Relativamente aos bloqueadores adrenérgicos mistos (β e α) com efeitos vasodilatadores (labetalol, carvedilol, nebivolol), dos efeitos adversos do labetalol os mais frequentes são a hipotensão ortostática, o prurido no couro cabeludo e o broncoespasmo, enquanto o mais grave é a hepatotoxicidade. O carvedilol não está associado a alterações dos lípidos nem à sensibilidade à insulina. O nebivolol não influencia negativamente a função erétil ao invés dos outros bloqueadores β .

Quadro II

Frequência relativa dos efeitos adversos dos AgCa

Efeito	Verapamil	Diltiazem	Dihidropiridinas
Ap. Cardiovascular			
Hipotensão	+	+	++
Rubor	+	-	++
Cefaleia	+	+	++
Edema maleolar	+	+	++
Palpitação	-	-	+
Perturbação da Condução	++	+	-
Bradycardia	++	+	-
Apar. Gastrointestinal			
Náusea	+	+	+
Obstipação	++	(+)	-

Segurança e Tolerabilidade dos fármacos antihipertensivos

Antagonistas dos Canais de Cálcio

As reacções adversas dos antagonistas dos canais de cálcio (AgCa) impedem a sua utilização em aproximadamente 10% dos doentes. As cefaleias, rubor, edema periférico (tornozelos), hipotensão são mais comuns com os AgCa derivados dihidropiridínicos (nifedipina, amlodipina, isradipina, felodipina, lacidipina, nimodipina, nicardipina), enquanto as perturbações da condução, bradicardia e obstipação são mais frequentes com os derivados não-dihidropiridínicos (verapamil, diltiazem). Outros efeitos descritos mais raros são a hipertrofia gengival, dor ocular, reacções cutâneas, impotência, ginecomastia.

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

Os efeitos adversos dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) podem estar relacionados com acções farmacológicas específicas, a estrutura química ou não específicos. No primeiro tipo de efeitos, a hipotensão da 1.ª dose foi descrita com o captopril (3% após 25 mg) mas é menos frequente com os outros IECAs com início de acção mais lento. A hipercaliemia ocorre em 10% dos medicados. A hipoglicemia foi descrita nos diabéticos tipo 1 e tipo 2 por provável aumento da sensibilidade à insulina. A interferência com a eritropoietina, na medida em que a angiotensina II aumenta a eritrocitose, é possível de se reflectir nos doentes com doença renal crónica ou após transplante renal. O agravamento da insuficiência renal pode observar-se em casos de hipoperfusão renal (hipovolemia, estenose bilateral da artéria renal ou num rim único). O risco de lesões fetais contra-indica a sua utilização na gravidez. O angioedema que pode surgir nos

primeiros dias da administração do IECA ou mais tarde é raro (0,2%), mais frequente em negros. Nesse caso, todavia, ao fazer-se uma mudança para o ARA deve ser cuidada. A tosse seca é o sintoma mais associado à terapêutica com IECA ($\geq 10\%$), sendo mais frequente nos idosos, nas mulheres, nos negros e nos chineses. O broncoespasmo talvez seja o segundo efeito adverso mais frequente (5%).

Outras reacções relacionadas com a estrutura química mais associadas ao captopril do que aos agentes sem grupos sulfidril (enalapril, lisinopril), raras, são a perda de gosto (ageusia), *rash* maculopapular, lesões cutâneas graves e leucopenia.

Ainda estão descritos efeitos não específicos, gastrointestinais, e outros efeitos raros como hepatotoxicidade (colestase) e pancreatite.

Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II

Os antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAs) em todos os ensaios clínicos demonstraram boas características de tolerabilidade. Relativamente aos IECAs, as reacções adversas que podem ocorrer são raras: hipercaliemia, angioedema, *rash* cutâneo, nefrite aguda. Porém, tal como os IECAs estão contra-indicados durante a gravidez pelo risco de toxicidade fetal.

Inibidores diretos da renina

Com o aliscireno já utilizado na prática clínica pode ocorrer uma elevação do potássio transitória. Parece seguro como os ARAs, mas como para qualquer outro novo fármaco, os efeitos adversos raros ou a longo prazo precisam de tempo para se tornarem aparentes.

Quadro III

Reacções adversas dos fármacos que interferem no sistema renina-angiotensina

IECAs	ARAs	Inibidores da renina
Hipotensão 1ª - dose (captopril)		
Perda de gosto (ageusia) reações cutâneas leucopenia (captopril)		
Hipercaliemia		
Hipoglicemia Interferência com eritropoietina Agravamento da função renal Lesões fetais Angioedema (raro)		
Tosse e broncoespasmo		
Hepatotoxicidade (colestase)		
Pancreatite		

Quadro IVEfeitos adversos de fármacos inibidores adrenérgicos centrais (agonistas α -2 centrais)

Clonidina	Metildopa
Sedação Secura de boca	
Bradycardia	Efeitos autoimunes
Depressão dos nódulos sinusal e auriculoventricular	Febre
Efeito <i>rebound</i> (descontinuação rápida)	Disfunção hepática

Bloqueadores α

Os bloqueadores dos receptores α adrenérgicos, quer selectivos dos α_1 pós-sinápticos (prazosina, doxazosina, tansulosina), quer mistos dos receptores α_2 pré-sinápticos e α_1 pós-sinápticos (fenoxibenzamina e fentolamina) são um grupo de agentes com efeitos antihipertensivos demonstrados. Contudo, os efeitos adversos descritos incluem a hipotensão ortostática, sobretudo em doentes com hipovolemia a tomar prazosina, retenção hídrica, risco de insuficiência cardíaca (doxazosina), sonolência, cefaleias, vertigens, fraqueza, taquicardia reflexa e palpitações, edema, náuseas. Actualmente não estão recomendados como escolhas de primeira linha, todavia podem ser úteis em homens com prostatismo sintomático.

Agonistas α_2 centrais

São pouco utilizados porque existem melhores alternativas. As principais reacções adversas apresentam-se no Quadro IV.

Outros antihipertensivos

Dos mais antigos fármacos com efeitos antihipertensivos, a reserpina e a guanetidina, vasodilatadores periféricos, ambos com uma prevalência elevada de efeitos adversos limitantes já não se usam na prática clínica.

A classe dos vasodilatadores arteriais directos inclui a hidralazina e o minoxidil. Os efeitos adversos medicamentosos da hidralazina são dores musculoesqueléticas, *rash* e lúpus induzido, dose dependente (>200 mg/dia). O minoxidil com frequência provoca hipertricose e retenção de fluidos. Não são opções terapêuticas comuns.

Em suma, os clínicos dispõem para definir uma terapêutica farmacológica antihipertensiva de uma vasta gama de substâncias. As suas decisões baseiam-se em linhas de orientação que as Sociedades de Hipertensão têm definido nas últimas décadas. Contudo, é necessário que estejam atentos à eventual ocorrência de reacções adversas após a administração inicial de um fármaco antihipertensivo e após ajustamentos terapêuticos, atitude que

aliás se aplica a qualquer terapêutica farmacológica. Por um lado, porque a leitura das «bulas» (Resumo das Características do Medicamento) pelos doentes é um comportamento frequente e, nalguns casos, a leitura dos efeitos adversos possíveis, mais frequentes e raros ou muito raros, associa-se ao não cumprimento da prescrição. Daí que o médico assistente deva alertar o doente para a eventualidade de ocorrência dos efeitos adversos mais frequentes. Deste modo, pode evitar a falta de adesão à terapêutica e mais rapidamente poder ajustá-la e conseguir o controlo da hipertensão arterial.

Evangelista Rocha