

Efeitos adversos decorrentes do uso de anti-hipertensivos em pacientes de um ambulatório de atenção primária na cidade de Salvador- Bahia

Adverse effects arising from the use of anti-hypertensive in patients in a primary attention ambulatory in the city of Salvador-Bahia

DOI:10.34117/bjdv7n1-008

Recebimento dos originais: 05/12/2020

Aceitação para publicação: 05/01/2021

Melquisedeque do Amparo Santos

Graduando de Medicina

Instituição de atuação atual: Universidade do Estado da Bahia

Endereço completo: Departamento de Ciências da Vida, Campus I, Rua Silveira Martins, 2555 - Cabula, Salvador - BA, 41180-045

E-mail: melquimeduneb@gmail.com

Matheus Teles de Sousa

Graduando de Medicina

Instituição de atuação atual: Universidade do Estado da Bahia

Endereço completo: Departamento de Ciências da Vida, Campus I, Rua Silveira Martins, 2555 - Cabula, Salvador - BA, 41180-045

E-mail: matheustsousa@gmail.com

Isabela dos Santos Pereira

Graduanda de Medicina

Instituição de atuação atual: Universidade do Estado da Bahia

Endereço completo: Departamento de Ciências da Vida, Campus I, Rua Silveira Martins, 2555 - Cabula, Salvador - BA, 41180-045

E-mail: isabelapereira.ssa@gmail.com

Hans Alberto Toledo da Fonseca

Graduando de Medicina

Instituição de atuação atual: Universidade do Estado da Bahia

Endereço completo: Departamento de Ciências da Vida, Campus I, Rua Silveira Martins, 2555 - Cabula, Salvador - BA, 41180-045

E-mail: hanstoledo.fonseca@gmail.com

Murilo Lopes Pereira

Graduando de Medicina

Instituição de atuação atual: Universidade do Estado da Bahia

Endereço completo: Departamento de Ciências da Vida, Campus I, Rua Silveira Martins, 2555 - Cabula, Salvador - BA, 41180-045

E-mail: lopesmurilo8@gmail.com

Cláudio Marcelo Bittencourt das Virgens

Mestre em Medicina e Saúde Humana pela Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública

Instituição de atuação atual: Universidade do Estado da Bahia e Ambulatorio Médico
Expedito Sá (AMES/GEDCC)
Endereço completo: Rua Alameda dos Jasmins, número 141, Edf Mansão Bosque das
Mangueiras, apartamento 201, CEP 40.296-200, Candeal, Salvador-Bahia
E-mail: claudiodasvirgens@gmail.com

Josiane Silva Martins Carvalho

Mestre em Imunologia pela Universidade Federal da Bahia
Instituição de atuação atual: Instituto Magister
Endereço completo: Rua Cael, 36, Ap. 101, Acupe de Brotas, Salvador-Bahia
E-mail: josiane@institutomagister.com

Fernando Luís de Queiroz Carvalho

Doutor em Patologia pela Universidade Federal da Bahia/FIOCRUZ
Instituição de atuação atual: Universidade do Estado da Bahia – UNEB
Endereço completo: Rua Cael, 36, Ap. 101, Acupe de Brotas, Salvador-Bahia
E-mail: fcarvalho@uneb.br

RESUMO

A hipertensão arterial sistêmica é uma condição clínica crônica com alta prevalência. O tratamento farmacológico pode causar efeitos adversos (EAs) nos pacientes. O objetivo desse trabalho foi investigar os EAs em hipertensos tratados farmacologicamente. Trata-se de um estudo observacional transversal, descritivo, realizado em um ambulatório em Salvador-Bahia. Dos 57 pacientes, 75,4% (43) eram do sexo feminino e 52,6% (30) são negros. As médias de idade, Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD) e do número de anti-hipertensivos (AHs) foram, respectivamente 63,7 (dp=11,4), 132,1 (dp=16,01), 81,7 (dp=14,1) e 2,2 (dp=0,9). Não houve diferença entre os sexos quanto ao número de EAs ($p=0,827$) e entre idade e EAs ($p=0,999$). Houve associação entre o número de EAs e o número de AHs utilizados ($p=0,001$) e entre a PAS e EAs ($p=0,007$). Fraqueza foi o EA mais relatado por pacientes que usavam combinação com mais de dois AHs em relação às combinações com menos de dois AHs ($p=0,008$). O uso de hidroclorotiazida (HCT) e atenolol combinados a outros AHs esteve mais associado à tontura em relação às combinações que incluíam apenas um ou nenhum desses dois fármacos ($p=0,010$). Nas combinações que continham HCT e anlodipino houve mais relatos de cefaleia ($p=0,045$), tontura ($p=0,004$), fraqueza ($p=0,001$) e náuseas ($p=0,045$) em comparação com combinações que continham apenas um ou nenhum desses dois AHs. O uso de HCT combinada com outros AHs mostrou associação com os relatos de fraqueza ($p=0,041$) e tontura ($p=0,012$), quando comparada às combinações sem esse medicamento.

Palavras chaves: Hipertensão Arterial Sistêmica, Anti-hipertensivos, Efeitos Adversos.

ABSTRACT: Systemic arterial hypertension is a chronic clinical condition with high prevalence. Pharmacological treatment can cause adverse effects (AEs) in patients. The objective of this work was to investigate AEs in pharmacologically treated hypertensive patients. This is a cross-sectional, descriptive observational study, carried out in an outpatient clinic in Salvador-Bahia. Of the 57 patients, 75.4% (43) were female and 52.6% (30) are black. The mean age, Systolic Blood Pressure (SBP), Diastolic Blood Pressure (DBP) and the number of antihypertensive drugs (AHs) were, respectively 63.7

(SD = 11.4), 132.1 (SD=16,01), 81.7 (SD=14.1) and 2.2 (SD=0.9). There was no difference between sexes regarding the number of AEs ($p = 0.827$) and between age and AEs ($p = 0.999$). There was an association between the number of AEs and the number of AHs used ($p = 0.001$) and between PAS and AEs ($p = 0.007$). Weakness was the AE most reported by patients who used a combination with more than two HAs compared to combinations with less than two HAs ($p=0.008$). The use of hydrochlorothiazide (HCT) and atenolol combined with other HAs was more associated with dizziness compared to combinations that included only one or none of these two drugs ($p = 0.010$). In combinations containing HCT and amlodipine, there were more reports of headache ($p = 0.045$), dizziness ($p=0.004$), weakness ($p=0.001$) and nausea ($p=0.045$) compared to combinations containing only one or none of these two AHs. The use of HCT combined with other HAs showed an association with reports of weakness ($p=0.041$) and dizziness ($p=0.012$), when compared to combinations without this medication.

Keywords: Systemic Arterial Hypertension, Antihypertensive, Adverse Effects.

1 INTRODUÇÃO

A HAS é uma condição clínica crônica e multifatorial caracterizada por pressão arterial sistólica (PAS) de pelo menos 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) de pelo menos 90 mmHg, conforme a oitava Diretriz Brasileira de Hipertensão (BARROSO *et al*, 2020). Segundo a OMS (2019) a HAS atinge cerca de 1,13 bilhão de pessoas no mundo e menos de 20% dos hipertensos tem essa doença sob controle, fato que a torna um dos maiores problemas de saúde pública do mundo atual.

A HAS está associada a fatores como envelhecimento, sedentarismo, excesso de peso, aumento da ingestão de cloreto de sódio e álcool, além de fatores genéticos e socioeconômicos, sendo considerada fator de risco relevante para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (BARROSO *et al*, 2020).

Apesar de sua gravidade e da eficiência das medidas terapêuticas farmacológicas disponíveis, a adesão ao tratamento não se apresenta de forma proporcional à quantidade de pacientes acometidos por essa doença; fato relacionado fortemente a ausência de sintomas, o que leva o paciente, em muitos casos, a negligenciar sua condição de saúde.

Ademais, nenhuma classe de medicamento anti-hipertensivo mostrou ser isenta de potencial para causar efeitos adversos (EAs), sendo um dos indubitáveis motivos que dificultam a manutenção da terapia medicamentosa da HAS (GREGOIRE *et al*, 2002).

Nesse contexto, o tratamento com medicamento melhor tolerado colabora sobremaneira para a adesão do paciente à terapia anti-hipertensiva (THOMOPOULOS; PARATI; ZANCHETTI, 2016). As descontinuações permanentes da terapia medicamentosa devido aos EAs têm impacto na saúde do doente à medida que o privam

dos efeitos benéficos da redução da pressão sanguínea. Muitas vezes os pacientes desconhecem os benefícios do tratamento a longo prazo e consideram tolerar os EAs uma carga muito elevada, o que favorece o abandono do tratamento (BURNIER, 2006).

Esses fatores colaboram para o difícil controle da doença, levando ao aparecimento dos desfechos negativos cardiovasculares e cerebrovasculares. Além disso, essas condições incrementam as hospitalizações e os gastos nos serviços de saúde, à medida que aumentam o número de pacientes com complicações de uma doença crônica clinicamente controlável (DRAGOMIR *et al*, 2010).

Tendo em vista que a HAS não tem cura e que a terapia anti-hipertensiva medicamentosa deve ser, idealmente, ininterrupta ao longo da vida, é crucial para o devido controle da pressão arterial dos pacientes diagnosticados que haja profundo conhecimento dos profissionais de saúde acerca dos potenciais EAs decorrentes do uso desses fármacos, bem como do grande risco potencial por uso incorreto ou até pela descontinuidade dos medicamentos pelos pacientes (CHANG *et al*, 2018).

Dessa forma, o conhecimento e o controle dos EAs se mostra essencial para o melhor manejo do tratamento desses pacientes à medida que podem auxiliar nas tomadas de decisão quando da necessidade do uso de combinações, associações e substituições de medicamentos com vistas a normalização da pressão arterial, preferencialmente com o mínimo possível de indução de EAs (JOHNSTON; STAFYLAS; STERGIU, 2010).

Assim, a redução de EAs é altamente relevante ao colaborar para a adesão do paciente ao tratamento, fato crucial para melhoria terapêutica e, conseqüentemente redução de desfechos negativos relacionados ao descontrole da HAS, mesmo em pacientes “tratados” farmacologicamente (BRAMLEY *et al*, 2006).

Esse estudo teve como objetivo investigar os Efeitos Adversos em pacientes hipertensos tratados farmacologicamente.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 DESENHO E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal e descritivo, realizado no período entre março e outubro de 2018. A amostra foi constituída por 57 pacientes cardiológicos que faziam consulta no Ambulatório Médico Expedito de Sá na Cidade de Salvador- Bahia. Foram considerados hipertensos os indivíduos que apresentaram diagnóstico prévio de hipertensão através de duas aferições ocasionais em consultório (PA >140/90 mmHg) e que em algum momento fizeram monitoramento da PA em nível Ambulatorial ou

Residencial. E foram considerados limítrofes aqueles com PA Sistólica de 130-139 mmHg e PA Diastólica de 85-89 mmHg.

Foram incluídos na pesquisa indivíduos com diagnóstico prévio de HAS que se encontravam em tratamento farmacológico anti-hipertensivo e excluídos da pesquisa pacientes que nunca receberam prescrição (encaminhados para consulta cardiológica) de terapia farmacológica, mesmo com pressão limítrofe e indivíduos com idades abaixo de 20 anos.

Os indivíduos foram convidados a participar da pesquisa, e instruídos sobre a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), em conformidade com a Resolução 466/12/CONEP/CNS/MS. Uma vez assinado o referido termo, foram realizadas entrevistas individualizadas, nas quais utilizamos questionários estruturados, levantando dados relacionados aos tipos de medicamentos utilizados e, a partir dos medicamentos anti-hipertensivos que constavam nas receitas médicas dos pacientes, foram coletadas informações sobre a presença de possíveis EAs dos anti-hipertensivos por eles utilizados. Em relação a investigação dos EAs que necessitavam de dados complementares, utilizamos os dados de exames laboratoriais dos pacientes.

2.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos dados foi realizada utilizando o software R versão 3.6.1. A estatística descritiva foi expressa em frequências absolutas e relativas, média e desvio padrão (dp), mediana e quartis. Para verificação da normalidade da distribuição, foram utilizados o Teste de Shapiro-Wilk, a análise gráfica, análise da simetria e achatamento da distribuição. Para associação das variáveis categóricas foi utilizado o Teste Exato de Fisher. Foi utilizado o Teste de Mann-Whitney para identificação de existência de diferenças significativas entre os grupos de interesse nas variáveis quantitativas; e para verificação de relação entre as variáveis quantitativas foi utilizado a Correlação de Spearman. O nível de significância estabelecido para esse estudo foi de 5%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade do Estado da Bahia, sob parecer nº 1.968.203, em conformidade com a Resolução 466/12 da CONEP/CNS/MS.

3 RESULTADOS

Em nossa amostra, do total de 57 pacientes entrevistados, 75,4% (43) eram do sexo feminino e 24,6% (14) do sexo masculino; 52,6% (30) se autodeclararam negros, 38,6% (22) pardos e 8,8% (5) brancos (**Tabela I**). A média de idade dos entrevistados foi igual a 63,7 (dp=11,4) e as médias da PAS, PAD e do número de anti-hipertensivos usados foram 132,1 (dp=16,01), 81,7 (dp=14,1) e 2,2 (dp=0,9), respectivamente (**Tabela I**). 47,4% (27) pacientes relataram ter algum EA decorrente do uso de anti-hipertensivos (**Tabela I**).

Tabela I. Análise descritiva das variáveis do estudo.

Variáveis	n=57	%
Sexo		
Feminino	43	75,4
Masculino	14	24,6
Cor		
Negra	30	52,6
Parda	22	38,6
Branca	5	8,8
Efeito adversos		
Sim	27	47,4
Não	30	52,6
	Média	dp
Idade	63,7	11,4
PAS	132,1	16,01
PAD	81,7	14,1
Nº de anti-hipertensivos	2,2	0,9

PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica

Não houve diferença quanto ao número de relatos de EAs entre o sexo masculino e feminino ($p=0,827$) (**Tabela II**). Assim como não houve associação entre idade e relato de EAs ($p=0,999$) (**Tabela III**).

Tabela II. Relação entre número de efeitos adversos e sexo.

	Sexo				p-valor
	Masculino		Feminino		
	Mediana	q1-q3	Mediana	q1-q3	
Número de EAs	0,0	0,0-3,0	0,5	0,0-2,3	0,872

Os pacientes com maior uso de anti-hipertensivos foram os que mais referiram ter algum EA ($p=0,001$) e aqueles que mais relataram EAs possuíam uma PAS maior ($p=0,007$), porém a PAD não mostrou ter correlação com os EAs ($p=0,489$) (**Tabela III**).

Tabela III. Correlação entre idade, PA e número de anti-hipertensivos utilizados com o número de efeitos adversos.

Variáveis	Número de efeito adversos	
	Coefficiente de Correlação	p-valor
Idade	0,000	0,999
PAS	0,351	0,007
PAD	0,093	0,489
Número de anti-hipertensivos	0,428	0,001

PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica

Os pacientes que usavam hidroclorotiazida (HCT) e atenolol dentro das combinações de anti-hipertensivos relataram mais tontura ($p=0,010$) em relação aos pacientes que utilizavam apenas um ou nenhum desses fármacos nas combinações de anti-hipertensivos (**Tabela IV**). De forma semelhante, pacientes que tinham dentro das combinações de anti-hipertensivos HCT e anlodipino relataram mais cefaleia ($p=0,045$), tontura ($p=0,004$), fraqueza ($p=0,001$) e náuseas ($p=0,045$) em comparação aos pacientes que apresentaram uso de apenas um ou nenhum desses dois fármacos nas combinações de anti-hipertensivos (**Tabela V**).

Tabela IV. Efeitos adversos de acordo com as combinações anti-hipertensivas contendo HCT e/ou atenolol

EAs relatados	HCT/Atenolol						p-valor
	Nenhum		Somente um		Ambos		
	N	%	N	%	n	%	
Cefaleia	-	-	2	6,3	1	25,0	0,153
Hiperglicemia	1	4,8	2	6,3	1	25,0	0,365
Hipotensão ortostática	2	9,5	5	15,6	1	25,0	0,477
Tontura	-	-	7	21,9	2	50,0	0,010
Tosse	2	9,5	1	3,1	-	-	0,644
Fraqueza	1	4,8	9	28,1	-	-	0,070
Náuseas	-	-	3	9,4	-	-	0,414
Boca seca	-	-	2	6,3	1	25,0	0,153

EAs, efeitos adversos

Tabela V. Efeitos adversos de acordo com as combinações contendo HCT e/ou anlodipino.

EAs relatados	HCT/Anlodipino						p-valor
	Nenhum		Somente um		Ambos		
	n	%	n	%	n	%	
Cefaleia	-	-	1	4,8	2	18,2	0,045
Hiperglicemia	-	-	3	14,3	1	9,1	0,134
Hipotensão ortostática	1	4,0	6	28,6	1	9,1	0,052
Tontura	-	-	7	33,3	2	18,2	0,004
Tosse	2	8,0	1	4,8	-	-	1,000
Fraqueza	-	-	5	23,8	5	45,5	0,001
Náuseas	-	-	1	4,8	2	18,2	0,045
Boca seca	-	-	2	9,5	1	9,1	0,295

Os pacientes que usavam HCT dentro das combinações de anti-hipertensivos, independente de usarem dois ou mais fármacos, relataram mais fraqueza ($p=0,041$) e tontura ($p=0,012$) em relação aos pacientes que não dispunham desse medicamento em seu esquema terapêutico (**Tabela VI**). Por outro lado, em todas as combinações que possuíam losartana comparadas às combinações que não possuíam esse medicamento, não houve diferença quanto ao número de relatos de efeitos adversos (**Tabela VII**).

Tabela VI. Efeitos adversos de acordo com a combinação anti-hipertensiva utilizada com ou sem HCT. EAS, efeitos adversos

EAs relatados	HCT				p-valor
	Não		Sim		
	N	%	n	%	
Cefaleia	-	-	3	10,7	0,112
Hiperglicemia	1	3,4	3	10,7	0,352
Hipotensão ortostática	3	10,3	5	17,9	0,470
Tontura	1	3,4	8	28,6	0,012
Disfunção sexual	-	-	1	3,6	0,491
Fraqueza	2	6,9	8	28,6	0,041
Náuseas	-	-	3	10,7	0,112
Boca seca	-	-	3	10,7	0,112

Tabela VII. Efeitos adversos de acordo com a combinação anti-hipertensiva utilizada com ou sem losartana.

EAs relatados	Losartana				p-valor
	Não		Sim		
	n	%	n	%	
Cefaleia	1	4,3	2	5,9	1,000
Hiperglicemia	2	8,7	2	5,9	1,000
Hipotensão ortostática	2	8,7	6	17,6	0,453
Tontura	1	4,3	8	23,5	0,069
Tosse	-	-	3	8,8	0,265
Fraqueza	5	21,7	5	14,7	0,504
Náuseas	3	13,0	-	-	0,061
Boca seca	1	4,3	2	5,9	1,000

EAS, efeitos adversos

4 DISCUSSÃO

Em nosso estudo, o predomínio do sexo feminino está em conformidade com pesquisas anteriores realizados no Brasil ao mostrar que as mulheres procuram com maior frequência o serviço de saúde em relação aos homens (LESSA, 2006), (SANTIAGO *et al*, 2019), (LEVORATO; MELLO, 2014).

O predomínio da raça negra reflete a própria composição étnica da cidade de Salvador, composta majoritariamente por negros (LESSA, 2006). Além disso, vários fatores sociais estão relacionados a maior prevalência de HAS na população negra, como as piores condições de vida, o menor acesso ao serviço de saúde e o estresse devido à discriminação racial (MALTA *et al*, 2017).

A nossa amostra foi constituída primordialmente por pacientes idosos (maiores que 60 anos), semelhante aquelas encontradas em outros estudos (PEREIRA *et al*, 2016), (TOYOSHIMA; TAKAHASHI, 1997). Os participantes, em sua maioria, usavam pelo menos dois anti-hipertensivos combinados, fato que está relacionado às próprias características da população estudada, ao considerarmos a associação entre a idade e a raça negra às dificuldades de controle da HAS. Em idosos, alterações hemodinâmicas decorrentes do envelhecimento vascular, que culminam com enrijecimento arterial, estão entre os principais fatores associados à elevação da pressão arterial (LIONAKIS; MENDRINOS; SANIDAS, 2012). A população negra, por sua vez, tem maior predisposição genética à HAS, maior sensibilidade ao sal e retêm mais água em relação à população branca, o que dificulta o controle da doença (RAYNERA; SPENCE, 2017), (WEDER; GLEIBERMAN; SACHDEVA, 2015). Além disso, a HAS em mulheres

idosas é de mais difícil controle (HAGE; MANSUR; XING, 2013). Com isso, muitas vezes, é necessário o uso de mais de um anti-hipertensivo para um melhor controle da hipertensão nesses pacientes.

A prevalência de relatos de EAs de 47,6% está dentro das variações de frequência de relatos de EAs em três estudos transversais a qual variou entre 19,8% a 62%. (BARDAGE; ISACSON, 2000), (OLSEN *et al.*, 2009), (GEBREYOHANNES *et al.*, 2019). Essa grande variação pode estar relacionada às diferentes metodologias utilizadas e aos diferentes valores de N dos estudos publicados.

De forma semelhante ao estudo de Bardage e Isacson (2000), nesse trabalho não foram encontradas diferenças nos relatos de EAs entre os sexos. Também não houve correlação entre idade e EAs. Isso pode estar parcialmente relacionado à pequena variação de idade dos participantes do presente estudo, composto majoritariamente, por idosos.

Os EAs relatados foram diversos conforme outras investigações (OLSEN *et al.*, 2009). Os participantes que mais relataram EAs tinham uma PAS maior. Tedla e Baudista (2016) também mostraram, que participantes que relataram pelo menos um efeito colateral apresentaram PAS e PAD mais alta. Nos resultados aqui obtidos, a PAD não se mostrou associada aos EAs. Considerando a faixa etária dos participantes do nosso estudo, esse resultado está, ao menos em parte de acordo com estudo anterior que mostraram aumento da PAS e queda da PAD em pacientes maiores de 50 anos (WILLIAMS; LINDHOLM; SEVER, 2008).

De fato, estudos que contextualizem os efeitos adversos em hipertensos tratados farmacologicamente são extremamente importantes para nortear os profissionais de saúde no manejo da hipertensão, ao tempo em que, podem favorecer a maior adesão terapêutica e melhores resultados pelos pacientes. Em 2016, Pereira e colaboradores investigaram a prevalência de alguns EAs, como tosse, em usuários de inibidores da enzima conversora de angiotensina sem, contudo, investigar EAs em usuários de outras classes de anti-hipertensivos (que também são frequentes no tratamento da HAS).

Na sequência do estudo foram analisadas possíveis associações entre EAs e determinadas combinações de anti-hipertensivos. Os achados indicam que interações medicamentosas podem estar relacionadas a esses efeitos indesejáveis. Nessa perspectiva, essas interações medicamentosas poderiam ser responsáveis por causar efeito aditivo e/ou sinérgico, determinando maior suscetibilidade ao aparecimento dos EAs e, conseqüentemente, maior percepção destes pelos pacientes.

Sabe-se que, isoladamente, os anti-hipertensivos detêm potencial para provocar muitos EAs, os quais muitas vezes são comuns a várias classes de anti-hipertensivos (CHIMIRRI *et al.*, 2013). Assim, a combinação de dois ou mais anti-hipertensivos de classes diferentes e, portanto, ação em duas ou mais frentes distintas para o controle da HAS, possui grande relevância no melhor controle dos níveis pressóricos, mas por outro lado, podem contribuir para os relatos de efeitos indesejáveis decorrentes dessas combinações. Dessa forma, algumas combinações podem causar mais EAs em comparação a qualquer fármaco utilizado isoladamente (POOL, 2003). Além disso, combinações de medicamentos anti-hipertensivos, embora possam melhorar o controle da HAS mencionado anteriormente, podem levar ao surgimento de interações medicamentosas e agravar os EAs em algumas combinações (ELLIOTT, 2006), o que pode dificultar ainda mais a adesão terapêutica.

Esse fato parece explicar nossos achados: maior prevalência de relatos de fraqueza e tontura em combinações que continham HCT em relação às combinações que não a continham; maior frequência de relatos de cefaleia, tontura, fraqueza e náuseas em paciente que usavam HCT e anlodipino combinados em comparação ao grupo de pacientes que tinha apenas um ou nenhum desses dois fármacos prescritos e; maior frequência de relatos de tontura em pacientes que usavam HCT e atenolol combinados em relação aos pacientes que tinham apenas um ou nenhum desses fármacos nas combinações de anti-hipertensivos.

Apesar de fraqueza não estar relacionada diretamente ao uso de tiazídicos e sim à hipocalcemia causados por essa classe de fármaco (KARDALAS; PASCHOU; ANAGNOSTIS, 2018), combinações de tiazídicos com outros anti-hipertensivos de outras classes podem aumentar sua incidência (BENZ; BLACK; GRAFF, 1998).

Os pacientes que usavam HCT e anlodipino combinados relataram mais cefaleia, tontura, fraqueza e náuseas em comparação aos pacientes que tinham apenas um ou nenhum desses dois fármacos nas combinações de anti-hipertensivos. Em dois estudos clínicos randomizados tontura e cefaleia ocorreram com maior frequência em combinações que continham HCT e anlodipino associados à valsartana em relação as combinações que não tinham esses dois fármacos (valsartana + hidroclorotiazida, anlodipino + valsartana e anlodipino + HCT) (DAVID *et al.*, 2009).

De maneira semelhante, os pacientes que usavam HCT e atenolol combinados relataram mais tontura em relação aos pacientes que tinham apenas um ou nenhum desses fármacos em suas combinações de anti-hipertensivos, sugerindo mais uma vez que possa

haver efeito aditivo e/ou sinérgico que corrobora para o aparecimento dos EAs e, para o aumento dos relatos pelos usuários dos mesmos. Resultado semelhante foi encontrado em um estudo randomizado (GHOSH, 1985) em que cansaço, tontura e boca seca foram mais incidentes no grupo de pacientes que usavam diurético e atenolol combinados em comparação ao uso desses fármacos isoladamente, sugerindo um possível efeito aditivo. Um aspecto importante é que não comparamos essas combinações com cada anti-hipertensivo isoladamente e sim em grupo de outros anti-hipertensivos e isso pode ser investigado, posteriormente, em estudos longitudinais.

Ainda sobre associações entre efeitos adversos e combinações farmacológicas, não foram observadas diferenças nos relatos de efeitos adversos entre os pacientes que usam combinações com losartana quando comparados aqueles nas quais a losartana não estava presente na combinação farmacológica terapêutica. Esse dado está em conformidade com outros estudos que mostram a losartana como um anti-hipertensivo bem tolerado (GRASSI, SERAVALLE, MANCIA, 2011), (GREGOIRE *et al*, 2002).

5 CONCLUSÕES

Nossos resultados mostram que parece haver relação entre o aumento da PAS e o aparecimento de EAs; que determinados EAs podem estar associados ao uso de mais de dois anti-hipertensivos; que o uso de HCT e atenolol em associações de anti-hipertensivos produz mais tontura; a ausência da HCT e do anlodipino em associação ou isoladamente em combinações de anti-hipertensivos parece reduzir o número de efeitos adversos; a presença ou ausência da losartana em associações não alterou o número de efeitos adversos relatados pelos participantes do estudo.

O tratamento da HAS com medicamento melhor tolerado pode colaborar para a adesão do paciente à terapia anti-hipertensiva medicamentosa e diminuir as complicações dessa doença crônica clinicamente controlável, reduzindo as hospitalizações e os gastos nos serviços de saúde, sobretudo em nosso meio, onde a população tem características que podem dificultar o controle da doença, a exemplo de idade avançada e raça negra.

Existe uma vasta quantidade de estudos que reforçam a eficácia das combinações de medicamentos anti-hipertensivos em diminuir a pressão arterial e prevenir eventos cardiovasculares, cerebrais e renais. Em tempo, ao considerarmos os EAs dos anti-hipertensivos como um fator extremamente importante que pode influenciar o abandono do tratamento pelo paciente, pesquisar as combinações que causem menos EAs e,

consequentemente, melhorem a tolerabilidade, deve ser considerado e incentivado em estudos futuros.

REFERÊNCIAS

BARDAGE, C.; ISACSON, D. G. L.. **Self-reported Side-effects of Antihypertensive Drugs: An Epidemiological Study on Prevalence and Impact on Health-state Utility.** Blood Pressure, v. 9, p. 328–334, 2000.

Barroso WKS, Rodrigues CS, Bortolotto LA, Gomes MM, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. **Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial –2020.** Arq Bras Cardiol. 2020; [online].ahead print, PP.0-0

BRAMLEY, TJ; GERBINO PP; NIGHTENGALE. BS; et al.. **Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations.** J Manag Care Pharm. 2006;12:239–45.

BURNIER, M. Persistence as the Cornerstone of Effective Antihypertensive Therapy. American Journal of Hypertension, Ltd. Published, v. 19. **Self-reported Side-effects of Antihypertensive Drugs: An Epidemiological Study on Prevalence and Impact on Health-state Utility** 11, p. 1190–1196, 2006.

CHANG,T; RITCHEY, M; AYALA, C; et al. **Use Of Strategies To Improve Antihypertensive Medication Adherence Within United States Outpatient Health Care Practices.** Docstyles 2015-2016,Wiley,vol(20),(2018)

CHIMIRRI, Serafina, AIELLO, Rossana, MAZZITELLO, Carmela; et al. **Vertigo/dizziness as a Drugs' adverse reaction.** S104 Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics, v. 4, p. 4–6, 2013.

DAVID, A. LACOURCIÈRE, Calhoun, CHIANG, Yves Yann Tong, R. D. G. Triple Antihypertensive Therapy With Amlodipine, Valsartan, and Hydrochlorothiazide: A Randomized Clinical Trial. Hypertension, v. 54, p. 32–39, 200

DEEKS, E. D. **Amlodipine / Valsartan / Hydrochlorothiazide Fixed-Dose Combination in Hypertension.** Am J Cardiovasc Drugs, v. 9, n. 6, p. 411–418, 2009.
DRAGOMIR, A; COTE, R; ROY, L; et al. **Impacto da adesão aos anti-hipertensivos nos desfechos clínicos e custos de hospitalização.** Med Care. 2010.

ELLIOTT, W. J. **Drug Interactions and Drugs That Affect Blood Pressure.** The Journal Of Clinical Hypertension, v. 8, n. 10, p. 731–737, 2006.

GEBREYOHANNES, Eyob Alemayehu; BHAGAVATHULA, Akshaya Srikanth; ABEBE, Tamrat Befekadu, et al . **Adverse effects and non-adherence to antihypertensive medications in University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital.** Clinical Hypertension, v. 6, p. 1–9, 2019.

GHOSH, A. K. Treating the older hypertensive : beta-blocker or diuretic? **Current Medical Research and Opinion**, v. 9, n. 10, p. 691–696, 1985.

GRASSI, Guido; SERAVALLE, Gino; MANCIA, Giuseppe. **Cardiovascular consequences of poor compliance to antihypertensive therapy.** Blood Pressure, v. 20, p. 196–203, 2011.

GREGOIRE, JP; MOISAN, J; GUIBERT, R. et al. **Determinants of discontinuation of new courses of antihypertensive medications.** J Clin Epidemiol 2002.

GREGOIRE, JP; MOISAN, J; GUIBERT, R. et al. **Tolerability of Antihypertensive Drugs in a Community-Based Setting.** CLINICAL THERAPEUTICSVV, v. 23, n. 5, p. 715–726, 2001.

HAGE, Fadi G; MANSUR, Sulaf J.; XING, Donggi, et al. **Hypertension in women.** Kidney International Supplements, v. 3, n. 4, p. 352–356, 2013.

JAN A. STAESSEN, TATIANA KUZNETSOVA, KATARZYNA STOLARZ. **Hypertension Prevalence and Stroke Mortality Across Populations.** American Medical Association, v. 289, n. 18, p. 5–7, 2003.

JOHNSTON, A.; STAFYLAS, P.; STERGIOU, G. S. **Effectiveness, safety and cost of drug substitution in hypertension.** British Journal of Clinical Pharmacology, v. 70, n. 3, p. 320–334, 2010.

JR BENZ, HR BLACK, A GRAFF, A. R. **Valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension.** A multiple dose, double-blind, placebo controlled trial comparing combination therapy with monotherapy. Journal of Human Hypertension, v. 12, p. 861–866, 1998.

KARDALAS, Efstratios; PASCHOU, Stavroula A; ANAGNOSTIS, Panagiotis, et al. **Hypokalaemia: a clinical update.** Endocrine Connections Publish Ahead of Print, v. 7, n. 4, p. 135-146, 2018.

KNOCHEL, J. P. **Diuretic-Induced Hypokalemia.** The American Journal of Medicine, v. 77, p. 18–27, 1984.

LESSA, Ínes et al. **Arterial hypertension in the adult population of Salvador (BA) - Brazil.** Arq. Bras. Cardiol. [online]. 2006, vol.87, n.6, pp.747-756.

LEVORATO, Cleice Daiana; MELLO, Luane Marques de; SILVA, Anderson Soares da and NUNES, Altacílio Aparecido. **Fatores associados à procura por serviços de saúde numa perspectiva relacional de gênero.** Ciênc. saúde coletiva [online]. 2014, vol.19, n.4, pp.1263-1274. ISSN 1678-4561

LIONAKIS, Nikolaos; MENDRINOS, Dimitrios; SANIDAS, Elias, et al. **Hypertension in the elderly.** World Journal of Cardiology, v. 4, n. 5, p. 135–147, 2012.
Sociedade Brasileira de Cardiologia. **VIII Diretrizes brasileiras de hipertensão.** Arq Bras Cardiol. 2020 (1 supl 1):1-51

MALTA, Deborah Carvalho; BERNAL, Regina Tomie Ivata; ANDRADE, Silvânia Suely, et al. **Prevalência e fatores associados com hipertensão arterial autorreferida em adultos brasileiros.** Revista de Saude Publica, v. 51, p. 1S–10S, 2017.

MATSUZAKI, Masunori; OGIHARA, Toshio; UMEMOTO, Seiji, et al. **Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in**

patients with hypertension: a randomized controlled trial. Journal of Hypertension 2011, v. 29, n. 8, p. 1649–1659, 2011.

NELDAM, S.; EDWARDS, C. **Telmisartan Plus HCTZ vs. Amlodipine Plus HCTZ in Older Patients With Systolic Hypertension: Results From a Large Ambulatory Blood Pressure Monitoring Study.** THE AMERICAN JOURNAL OF GERIATRIC CARDIOLOGY, v. 15, n. 3, p. 151–160, 2005.

OLSEN, Harald; KLEMETSrud, Trine; STOKKE, Hans Petter, et al. **Adverse Drug Reactions in Current Antihypertensive Therapy: a General Practice Survey of 2586 Patients in Norway** Adverse Drug Reactions in Current Antihypertensive Therapy : a General Practice Survey of 2586 Patients in Norway. Blood Pressure, v. 8, p. 94–101, 2009.

Organização Mundial da Saúde (OMS) **Hypertension.** (2019). Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>. Acesso em 26 de outubro de 2020.

PEREIRA, André Nascimento Publio; ARAS JÚNIOR, Roque; MACEDO, Cristiano Ricardo Bastos, *et al.* **Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Cough Prevalence in Refractory Hypertensive Patients.** Journal of Hypertension and Management, v. 2, n. 2, 2016.

POOL, J. L. **Is It Time to Move to Multidrug Combinations?** the American Journal of Hypertension, Ltd., v. 16, p. 36–40, 2003.

RAYNERA, B. L.; SPENCE, J. D. **Hypertension in blacks: insights from Africa.** journal of Hypertension, v. 35, n. 2, p. 234–239, 2017.

SANTIAGO, Emerson Rogério Costa; DINIZ, Alcides da Silva; OLIVEIRA, Juliana Souza, *et al.* **Original Article Prevalence of Systemic Arterial Hypertension and Associated Factors Among Adults from the Semi-Arid Region of Pernambuco, Brazil.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 113, n. 4, p. 687–695, 2019.

TEDLA, Y. G.; BAUTISTA, L. E. **Drug Side Effect Symptoms and Adherence to Antihypertensive Medication.** American Journal of Hypertension, v. 29, n. 6, p. 772–779, 2016.

THOMOPOULOS, C; PARATI, G; ZANCHETTI, A. **Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials.** Journal of Hypertension, v. 34, n. 10, p. 1921–1932, 2016.

TOYOSHIMA, Hideaki, TAKAHASHI, Kihito T. A. **The Impact of Side Effects on Hypertension Management: A Japanese Survey.** CLINICAL THERAPEUTICS, v. 19, n. 6, p. 1458–1469, 1997.

WEDER, A. B; GLEIBERMAN, L; SACHDEVA, A. **Whites Excrete a Water Load More Rapidly Than Blacks.** Hypertension, v. 53, p. 715–718, 2015.

WILLIAMS, B.; LINDHOLM, L. H.; SEVER, P. **Systolic pressure is all that matters.**
The lancet, v. 371, p. 2219–2221, 2008.