

# TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO (HTA) EM DOENTES COM DOENÇA PULMONAR CRÓNICA OBSTRUTIVA (DPCO)

2012; 13: NO 51

Csaba Farsang<sup>1</sup>, István Kiss<sup>2</sup>, Andrzej Tykarski<sup>3</sup>, Krzysztof Narkiewicz<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Cardiometabolic Centre of St Imre Hospital, Budapest, Hungary

<sup>2</sup>Department of Nephrology-Hypertension of St Imre Hospital, Budapest, Hungary

<sup>3</sup>Department of Hypertension, Angiology and Internal Diseases, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

<sup>4</sup>Department of Hypertension and Diabetology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

## HTA e DPCO

A HTA é uma das doenças não transmissíveis com maior prevalência no mundo, afectando entre 30–40% da população adulta. Está frequentemente associada a outras doenças (diabetes mellitus, doenças renais crónicas, asma e DPCO, entre outras), as quais podem influenciar a própria escolha da medicação anti-hipertensiva. De acordo com os dados da WHO, 250 milhões de pessoas sofrem em todo o mundo de DPCO, sendo esta responsável por 5% da mortalidade total. A incidência da DPCO está em todo o mundo a crescer muito rapidamente. É mesmo a única causa de morte com um aumento da incidência e estima-se que em 2030 se torne na terceira causa com maior prevalência, depois do acidente vascular cerebral (AVC) e do enfarte agudo do miocárdio. A DPCO ocorre predominantemente em fumadores de cigarros. É uma doença de progressão insidiosa, caracterizada por obstrução à passagem do ar quer nas vias aéreas quer no parênquima pulmonar. A sintomatologia e ou as complicações podem incluir, dispneia, baixa tolerância ao esforço, tosse crónica seca ou produtiva, pieira, falência respiratória e *Cor Pulmonale*. Muitos dos doentes com estes sintomas não têm um suficiente conhecimento da doença e/ou um insuficiente tratamento.

As co-morbilidades mais comuns da DPCO são a HTA (28%), a diabetes mellitus (14%) e a doença coronária (10%). De acordo com os dados internacionais conhecidos, a prevalência da DPCO entre os doentes com HTA é semelhante à da população em geral, pelo que a coexistência destas duas doenças pode afectar cerca de 2,5% da população adulta. A DPCO é considerada como um factor de risco independente das doenças cardiovasculares. De entre os doentes com DPCO, a prevalência em relação à população em geral é na Insuficiência Cardíaca 4 vezes maior, na doença coronária 2.5 vezes maior, na doença arterial periférica e nas arritmias 2.4 vezes maior e no AVC 1.5 vezes maior. Para além disto há uma ligação patogénica entre a DPCO e a HTA, já que a hipoxia pode induzir a produção de radicais livres e de disfunção endotelial, conduzindo à HTA e às complicações cardiovasculares.

Existem para o diagnóstico e tratamento de cada uma destas doenças Guidelines próprias. Contudo, estes assuntos não são discutidos em conjunto nas guidelines internacionais.

O objectivo do tratamento da DPCO centra-se na redução a longo prazo do declínio da dinâmica pulmonar, na prevenção e tratamento das exacerbações, na redução das hospitalizações e da mortalidade, no alívio sintomático da dispneia e em aumentar a tolerância ao esforço, melhorando no global a qualidade de vida dos doentes. O tratamento da DPCO inclui terapêutica inaladora (agentes anti-colinérgicos, agonistas dos receptores beta 2-adrenérgicos de longa acção e corticoides), programas

de cinesiterapia respiratória e o uso suplementar de oxigénio. Este tipo de medicamentos pode afectar o sistema cardiovascular (frequência cardíaca, pressão arterial) e pode aumentar a incidência de eventos cardiovasculares (angina pectoris, enfarte agudo do miocárdio).

O objectivo da terapêutica anti-hipertensiva centra-se na normalização da pressão arterial, na prevenção da morbilidade cardiovascular, na redução da mortalidade, no aumento da esperança de vida e no melhoramento da qualidade de vida dos doentes. O tratamento passa quer por modificações do estilo de vida (cessação tabágica, redução do consumo de sal, aumento do exercício físico), quer por medicação (diuréticos, beta-bloqueantes, antagonistas dos canais de Calcio, i-ECA's, ARAII's, inibidores directos da renina, bloqueadores alfa-1, receptores imidazolinicos ou agonistas dos adrenoreceptores alfa-2 e, por vezes, vasodilatadores directos ou moduladores da 5-hidroxitriptamina). Atendendo a que alguns destes agentes anti-hipertensores podem afectar a dinâmica das vias aéreas, o tratamento da HTA em doentes com disfunção das vias aéreas torna-se particularmente complexo.

## Tratamento da HTA em doentes com DPCO

O tratamento envolve quer medidas não-farmacológicas quer medidas farmacológicas.

Quanto às primeiras, elas passam pela cessação tabágica no sentido de prevenir uma ainda maior degradação da função das vias aéreas, bem como diminuir a morbimortalidade cardiovascular. Exercício físico moderado em doentes com DPCO e HTA sob programas de cinesiterapia pulmonar, conduz a uma melhoria da sintomatologia respiratória, da qualidade de vida e da tolerância ao exercício (Teste dos 6 minutos de marcha).

O Tratamento farmacológico da HTA passa, na maioria dos doentes, por combinações de substâncias activas. Para a selecção das mais adequadas, em complemento à da DPCO, vários outros factores devem ser considerados: factores de risco e co-morbilidades concomitantes (dislipidémia, hiperuricemia, diabetes mellitus, insuficiência renal crónica, entre outros), efeitos colaterais da medicação usada para a DPCO no sistema cardiovascular e sua interacção com a medicação anti hipertensora, bem como os efeitos colaterais desta última medicação na dinâmica das vias aéreas. Não há evidências seguras derivadas de ensaios clínicos randomizados que o tratamento da HTA em doentes com DPCO reduza a morbimortalidade. Tal, deve-se ao facto dos ensaios serem demasiadamente pequenos, não terem um período de seguimento suficientemente longo e com frequência falham no reportar de todos os resultados importantes. Tem contudo havido meta-análises que mostram que os beta-bloqueantes cardio-selectivos reduzem, nestes doentes, quer a morbilidade, quer a mortalidade. Para



além disso, há uma insuficiente evidência dos ensaios clínicos randomizados para determinar qual das substâncias activas é a mais eficaz. Portanto, é importante o clínico saber que esta é uma das áreas onde o tratamento médico não se encontra baseado na evidência, mas antes em estudos controlados ou em opiniões de peritos.

### Diuréticos

Não existem resultados de ensaios clínicos randomizados e controlados com diuréticos em doentes com DPCO. Aparentemente, os diuréticos podem ser benéficos na retenção de líquidos observada na Insuficiência Cardíaca (ICC), a qual é uma complicação frequente quer da DPCO, quer da HTA. Os diuréticos podem inibir o remodeling vascular pulmonar. A Acetazolamida é associada a um aumento da necessidade de ventilação na DPCO. Contudo, os diuréticos podem provocar hipokaliémia, a qual pode ser associada ao efeito hipokaliémico dos esteroides e dos agonistas Beta-2 adrenoreceptores, medicação esta frequentemente usada nos doentes com DPCO. Os diuréticos podem ainda aumentar a retenção de CO<sub>2</sub>, agravar, em doentes hipoventilados, a hipóxia relacionada com alcalose metabólica ou subir o hematócrito e deteriorar a secreção do muco brônquico. Assim, os diuréticos não estão recomendados para o uso generalizado em doentes hipertensos com DPCO.

A Indapamida poderá ser a excepção a esta regra, de acordo com o resultado de um estudo de 28 semanas de doentes hipertensos com DPCO sob terapêutica brocodilatadora standard, no qual se verificou um decréscimo no valor médio na Pressão Arterial de 48/30 mmHg e um melhoramento da função respiratória global.

### Beta-Bloqueantes

O desencadear ou o agravar da asma pelos Beta-Bloqueantes não selectivos é um facto bem conhecido, ao contrário dos bloqueadores adrenoreceptores Beta 1 bem como dos que exercem uma moderada actividade Beta-2 agonista ( celiprolol ), ou mesmo aqueles que em combinação com a sua alta selectividade Beta-1 aumentam a produção endógena do óxido nítrico (NO), caso do nebivolol, em que a alteração da função das vias aéreas é menos evidente ou mesmo ausente.

A terapêutica com Bloqueadores Beta-1 selectivos não só não está contraindicada nos casos de obstrução crónica das vias aéreas, como provaram mesmo diminuir a mortalidade cardiovascular. Em acréscimo aos seus efeitos benéficos, podem também diminuir a incidência de exacerbações da obstrução crónica das vias aéreas. Contudo, se indicado, em doentes com DPCO e para o tratamento da HTA ou da doença coronária os bloqueadores de alta selectividade Beta-1 podem estar recomendados. A meta-análise de Sapeter e al. concluiu que a não selectividade dos Beta-Bloqueantes Beta-1 diminuem, ao passo que os Beta-Bloqueantes Beta-1 cardioselectivos melhoram, os efeitos brocodilatadores dos Beta-2 miméticos devido à sua acção sobre os receptores Beta-2.

### Antagonistas dos Canais de Cálcio (CCB)

Os CCB induzem o relaxamento do músculo liso brônquico bem como inibem a diminuição do tempo expiratório forçado (FEV<sub>1</sub>), sendo ambas as situações mediadas pela actividade física e pela metacolina. Podem ser moderadamente agonistas dos receptores beta-2 provocando uma brocodilatação e diminuindo a reactividade brônquica inespecífica. Assim o uso dos CCB pode tornar-se benéfico nos doentes com HTA e DPCO. A prática clínica mostrou que o uso desta classe de medicamentos habitualmente não provoca efeitos colaterais nas vias aéreas. Contudo, é importante frisar que os CCB podem agravar a relação da perfusão/ventilação e, desta forma aumentar a hipoxia, pelo que a monitorização da saturação de

oxigénio está recomendada. End-points consistentes para o uso de CCB em hipertensos com DPCO ainda não foram publicados.

### Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (i-ECA's)

Desde há muito tempo que é bem conhecido o facto de poderem causar tosse seca e exacerbar ou, mesmo induzir, asma brônquica. 10% dos efeitos adversos reportados dos i-ECA's estão relacionados com broncospasma. Contudo, estes agentes anti-hipertensores têm provado diminuir a morbimortalidade cardiovascular, assim como a doença coronária e a insuficiência cardíaca.

Por outro lado, também diminuem as hospitalizações dos doentes com DPCO. Os i-ECAS podem reduzir o efeito de hipokaliémia relacionada com a estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona provocado pelos agonistas dos receptores beta-2 usados nestes doentes. É importante frisar que a tosse desencadeada pelos i-ECA's não é mais frequentes nos doentes com bronquite crónica do que noutras populações de doentes. Contudo, os i-ECA's podem piorar o estadio clínico de doentes com asma. A disponibilidade sérica aumentada da bradiquinina (responsável pelo aparecimento da tosse) e da substância P (causadora de broncoconstricção) provavelmente contribuem para este indesejável efeito. Infelizmente, estudos incluindo doentes hipertensos com DPCO são escassos; a duração dos ensaios foi curta, os doentes não foram randomizados e grupos de controlo não foram incluídos. Nestes ensaios, os efeitos colaterais relacionados com os i-ECA's foram raros, apesar de da tolerabilidade destes medicamentos ter sido boa.

### Antagonistas dos receptores da Angiotensina II (ARAI's)

Uma importante vantagem desta classe de medicamentos em relação com os i-ECA's é a de praticamente não provocarem tosse e o angio-edema por eles provocado ser raro. Doentes com história de tosse desencadeada como efeito colateral dos i-ECA's, toleram tão bem os ARAII's como o placebo. Contudo, num estudo o losartan aumentou a tosse, um efeito colateral que neste caso se admitiu poder traduzir inibição da libertação endógena do óxido nítrico.

Contrariamente a estes achados, num outro estudo, o losartan inibiu o broncospasma induzido pela metacolina e conseqüentemente diminuiu a redução do FEV<sub>1</sub>. O bloqueio do receptor AT<sub>1</sub> da Angiotensina é benéfico porque a hipoxia estimula o sistema nervoso simpático e, conseqüentemente, o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

### Bloqueadores alfa-1 adrenérgicos

Em geral, estes medicamentos não afectam a resistência das vias aéreas. A Prazosina é tida como capaz de inibir parcialmente a broncoconstricção provocada pelo ar frio. A função deteriorada das vias aéreas na DPCO não é modificada por esta classe de medicamentos, pelo que pode ser usada em doentes hipertensos com DPCO.

### Bloqueadores alfa e beta

O Labetalol não modifica a resistência das vias aéreas, ao contrário do carvedilol que provavelmente devido ao seu fraco efeito alfa-1 e forte efeito beta2 não selectivo aumenta o broncospasma. Daí que este tipo de medicamento pode não ser a melhor escolha no tratamento de doentes hipertensos com DPCO. Contudo, em doentes com insuficiência cardíaca o carvedilol não agravou a dinâmica das vias aéreas.

### Modeladores da 5-hidroxitriptamina

**Esta classe de medicamentos é raramente usado no tratamento da HTA.** O urapidil para além da sua acção de modelador da 5-hidroxi-

itriptamina tem perifericamente um efeito bloqueador alfa-1. Quer um quer outro destes efeitos provocam broncodilatação, pelo que o urapidil pode ser uma alternativa no tratamento da HTA em doentes com obstrução crónica das vias aéreas.

### Agonistas alfa-2

Estes medicamentos diminuem o tónus simpático central, diminuem a actividade do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona e ainda aumentam moderadamente o tónus parassimpático. Consequentemente aumentam a susceptibilidade para um aumento do broncospasmo. Os agonistas alfa-2 podem potenciar o broncospasmo induzido pela histamina, pelo que não devem ser usados em doentes hipertensos com broncospasmo.

Para estes doentes não existem dados sobre o uso de medicamentos mais específicos da inibição do tónus simpático central, como é o caso da imidazolina, rilmenidina ou moxonidina.

### Conclusões

Em doentes com HTA complicada por DPCO é essencial incluir, em complemento à medicação anti-hipertensiva, medidas não farmacológicas (exercício físico moderado, dieta adequada e restrição de sal, entre outras). É absolutamente crucial a cessação tabágica.

Para o tratamento anti-hipertensivo não existem nem regras nem recomendações bem definidas, já que a resposta às diferentes classes de anti hipertensivos e suas combinações, tais como antagonistas do Cálcio, Inibidores do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona e dentro destes preferencialmente os antagonistas dos receptores da Angiotensina II ou em combinação com os antagonistas do Cálcio, assim como a escolha da classe inicial, podem depender de uma resposta individual às mesmas. Se houver uma resposta insuficiente ou inadequada, os diuréticos tiazídicos, os beta-bloqueantes cardio-selectivos, especialmente aqueles com propriedades mais específicas (caso do nebulolol ou do celiprolol) ou os antagonistas alfa-1 adrenérgicos, podem ser uma escolha a considerar.

Em resumo, o mais importante é adoptar uma escolha flexível.

### Referências

1. Hurd SS, Lenfant C. COPD: good lung health is the key. Comment. *Lancet* 2005; 366: 1832–1834.
2. WHO Key Facts COPD: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html>
3. Crisafulli E, Costi S, Luppi F et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2008; 63: 487–492.
4. Sin DD. Is COPD Really a Cardiovascular Disease? *Chest* 2009; 136: 329–330.
5. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension* 2007; 25: 1105–1187.
6. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE et al. Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011; 155: 179–191.
7. Dicipinigitis PV, Thomas SA, Sherman MB, Gayle YE, Rosenstreich DL. Losartan-induced bronchospasm. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1128–1130.
8. Au DH, Curtis JR, Every NR, McDonnell MB, Fihn SD. Association between inhaled beta-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction. *Chest* 2002; 121: 846–851.
9. Dart RA, Gollub S, Lazar J, Nair C, Schroeder D, Woolf SH. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease: COPD and asthma. *Chest* 2003; 123: 222–243.
10. Cazzola M, Noschese P, D'Amato G, Matera MG. The Pharmacologic Treatment of Uncomplicated Arterial Hypertension in Patients With Airway Dysfunction. *Chest* 2002; 121: 230–241.
11. Hill NS. Fluid and Electrolyte Considerations in Diuretic Therapy for Hypertensive Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Intern Med* 1986; 146: 129–133.
12. Bhalla KK. Evaluation of the effect of indapamide on moderate benign essential hypertension complicated by airways obstruction. *Postgrad Med J*. 1981; 57 Suppl 2: 34–6.
13. Van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD et al. Impact of cardioselective beta-blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 695–700.
14. Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Archives Internal Medicine* 2010; 170: 880–887.
15. Short PM, Lipworth SI, Elder DH, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of  $\beta$  blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *Br Med J* 2011; 342: d2549.
16. Kazano S, Israel E. Editorial: Treatment with  $\beta$ -blockers in people with COPD. *British Medical Journal* 2011; 342: d2655.
17. Saltpeter S, Ormiston T, Saltpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD003566.
18. Mancini GBJ, Noschese P, D'Amato G, Matera MG. Reduction of Morbidity and Mortality by Statins, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, and Angiotensin Receptor Blockers in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J. Am. Coll. Cardiol* 2006; 47: 2554–2560.
19. Sebastian JL, McKinney WP, Kaufman J, Young MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough. Prevalence in an outpatient medical clinic population. *Chest* 1991; 99: 36–39.
20. Chan P, Tomlinson B, Huang TY et al. Double-blind comparison of losartan, lisinopril, and metolazone in elderly hypertensive patients with previous angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 253–257.
21. Myou S, Fujimura M., Kamio Y. et al. Effect of losartan, a type 1 angiotensin II receptor antagonist, on bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 40–44.