


**ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS EM PACIENTES HIPERTENSOS COM
INTOLERÂNCIA À IECA/BRA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

**ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EN PACIENTES HIPERTENSOS INTOLERANTES A
LOS INHIBIDORES DE LA ECA/ARA II: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA**

**THERAPEUTIC ALTERNATIVES IN HYPERTENSIVE PATIENTS INTOLERANT TO
ACE INHIBITORS/ARBS: A LITERATURE REVIEW**

 <https://doi.org/10.56238/arev8n5-114>

Data de submissão: 24/04/2026

Data de publicação: 24/05/2026

Laura Carbonel Michelutti

Instituição: Centro Universitário de Brasília (CEUB)

E-mail: lauracmichelutti@gmail.com

Isabela Neves Onives Dias

Instituição: Centro Universitário de Brasília (CEUB)

E-mail: isabelaonives@gmail.com

Clara Tomaz Silva

Instituição: Centro Universitário de Brasília (CEUB)

E-mail: clara.tomaz@sempreceu.com

Camila Martins Dias Rondelli

Instituição: Centro Universitário de Brasília (CEUB)

E-mail: camila.rondelli@sempreceub.com

Isabella Caetano Romão

Instituição: Centro Universitário de Brasília (CEUB)

E-mail: isabella.caetanor@sempreceub.com

Ana Luiza Hooper Romeiro Acevedo

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (Uniceplac)

E-mail: analuiza.hooperr@gmail.com

Lucas Rocha Cronemberger

Instituição: Centro Universitário de Brasília (CEUB)

E-mail: lucas.cronem@sempreceub.com.br

Pedro Henrique Simões de Lima Assis

Instituição: Centro Universitário de Brasília (CEUB)

E-mail: pedrohsima@gmail.com

Gabriel Gonçalves de Oliveira Junqueira

Instituição: Centro Universitário Euro-Americano (UniEURO)

E-mail: gabrielojunqueira@gmail.com

Ana Luiza Dantas Portocarrero

Instituição: Centro Universitário de Brasília (CEUB)

E-mail: aldportocarrero@gmail.com

RESUMO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição crônica multifatorial definida clinicamente por níveis pressóricos elevados (PAS \geq 130 mmHg e/ou PAD \geq 80 mmHg). A HAS é classificada em estágio 1 (PAS 130-139 mmHg e/ou PAD 80-89 mmHg) e estágio 2 (PAS \geq 140 mmHg e/ou PAD \geq 90mmHg). O tratamento da HAS é multifatorial e inclui terapia medicamentosa e não medicamentosa.^{1,2} As principais classes medicamentosas incluem diuréticos tiazídicos, inibidores da enzima conversora de angiotensina II (IECAs), bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRAs) e bloqueadores dos canais de cálcio (BCCs). Alguns pacientes desenvolvem reações adversas aos medicamentos e precisam de alternativas terapêuticas.⁴ A intolerância aos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e aos bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) pode ser definida como a ocorrência de efeitos adversos clinicamente relevantes que impedem a manutenção segura e contínua dessas terapias, exigindo sua suspensão definitiva. No caso dos IECA, os eventos mais frequentemente associados à intolerância incluem tosse seca persistente e angioedema, ambos relacionados, em grande parte, ao acúmulo de bradicinina decorrente da inibição da enzima conversora de angiotensina. Outras manifestações, como hipercalemia significativa e deterioração da função renal, também podem limitar o uso dessa classe, especialmente em pacientes com comorbidades associadas. Embora os BRA apresentem menor incidência desses efeitos adversos por não interferirem na degradação da bradicinina, casos de intolerância, incluindo angioedema, foram descritos, sugerindo a possibilidade, ainda que rara, de reação cruzada entre essas classes farmacológicas. Dessa forma, a identificação da intolerância requer avaliação clínica criteriosa, uma vez que sua presença influencia diretamente a escolha terapêutica e o manejo adequado da hipertensão arterial sistêmica.

Palavras-chave: Intolerância. Alternativas Terapêuticas. Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina. Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina II.

ABSTRACT

Systemic arterial hypertension (SAH) is a chronic multifactorial condition clinically defined by elevated blood pressure levels (SBP \geq 130 mmHg and/or DBP \geq 80 mmHg). SAH is classified into stage 1 (SBP 130-139 mmHg and/or DBP 80-89 mmHg) and stage 2 (SBP \geq 140 mmHg and/or DBP \geq 90 mmHg). Treatment of SAH is multifactorial and includes both pharmacological and non-pharmacological therapy.^{1,2} The main drug classes include thiazide diuretics, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin II receptor blockers (ARBs), and calcium channel blockers (CCBs). Some patients develop adverse drug reactions and require alternative therapies.⁴ Intolerance to angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin II receptor blockers (ARBs) can be defined as the occurrence of clinically relevant adverse effects that prevent the safe and continuous maintenance of these therapies, requiring their definitive discontinuation. In the case of ACE inhibitors, the events most frequently associated with intolerance include persistent dry cough and angioedema, both largely related to bradykinin accumulation resulting from angiotensin-converting enzyme inhibition. Other manifestations, such as significant hyperkalemia and deterioration of renal function, may also limit the use of this class, especially in patients with associated comorbidities. Although ARBs have a lower incidence of these adverse effects because they do not interfere with bradykinin degradation, cases of intolerance, including angioedema, have been described, suggesting the possibility, albeit rare, of cross-reactivity between these pharmacological classes. Therefore, identifying intolerance requires careful clinical

evaluation, since its presence directly influences the choice of therapy and the appropriate management of systemic arterial hypertension.

Keywords: Intolerance. Therapeutic Alternatives. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. Angiotensin II Receptor Blockers.

RESUMEN

La hipertensión arterial sistémica (HAS) es una afección crónica multifactorial definida clínicamente por niveles elevados de presión arterial (PAS \geq 130 mmHg y/o PAD \geq 80 mmHg). La HAS se clasifica en estadio 1 (PAS 130-139 mmHg y/o PAD 80-89 mmHg) y estadio 2 (PAS \geq 140 mmHg y/o PAD \geq 90 mmHg). El tratamiento de la HAS es multifactorial e incluye terapia farmacológica y no farmacológica.^{1,2} Las principales clases de fármacos incluyen diuréticos tiazídicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA II) y bloqueadores de los canales de calcio (BCC). Algunos pacientes desarrollan reacciones adversas a los medicamentos y requieren terapias alternativas.⁴ La intolerancia a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y a los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA II) se define como la aparición de efectos adversos clínicamente relevantes que impiden el mantenimiento seguro y continuo de estas terapias, lo que requiere su interrupción definitiva. En el caso de los IECA, los eventos más frecuentemente asociados con la intolerancia incluyen tos seca persistente y angioedema, ambos relacionados en gran medida con la acumulación de bradicinina resultante de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina. Otras manifestaciones, como hiperpotasemia significativa y deterioro de la función renal, también pueden limitar el uso de esta clase, especialmente en pacientes con comorbilidades asociadas. Aunque los ARA II tienen una menor incidencia de estos efectos adversos porque no interfieren con la degradación de la bradicinina, se han descrito casos de intolerancia, incluido el angioedema, lo que sugiere la posibilidad, aunque rara, de reactividad cruzada entre estas clases farmacológicas. Por lo tanto, la identificación de la intolerancia requiere una evaluación clínica cuidadosa, ya que su presencia influye directamente en la elección del tratamiento y en el manejo adecuado de la hipertensión arterial sistémica.

Palabras clave: Intolerancia. Alternativas Terapéuticas. Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina. Bloqueadores de los Receptores de Angiotensina II.

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição crônica, caracterizada pela elevação dos níveis da pressão arterial sistólica (PAS \geq 130 mmHg) e/ou diastólica (PAD \geq 80 mmHg). A Sociedade Europeia de Hipertensão definiu a pressão alta como uma PAS \geq 120-129 mmHg e PAD $<$ 80 mmHg, enquanto a HAS apresentaria dois estágios; estágio 1: PAS a partir de 130 mmHg sendo o valor máximo 139 mmHg e PAD a partir de 80 mmHg e valor máximo 89 mmHg; o estágio 2: PAS igual ou acima de 140 mmHg e PAD igual ou acima de 90 mmHg.^{1,3}

A HAS é uma condição multifatorial, que depende de fatores genéticos/epigenéticos, ambientais e sociais, e é o principal fator de risco modificável com associação independente, linear e contínua para doenças cardiovasculares (DCV), doença renal crônica (DRC) e morte prematura.^{1,2}

A HAS apresenta como fatores de risco para o seu desenvolvimento o uso de cigarros, obesidade ou sobrepeso, DM2 e doença renal crônica. Suas principais complicações a longo prazo são: doença coronariana, aterosclerose, doença vascular periférica, disfunção renal, AVC isquêmico e hemorrágico, demência e déficit cognitivo.³

Na confirmação do diagnóstico de hipertensão é necessária a coleta de uma história clínica completa, exame físico, exames laboratoriais como hemograma, eletrólitos séricos, creatinina sérica, perfil lipídico, glicose ou hemoglobina A1c [HbA1c], hormônio estimulante da tireoide, urinálise, relação albumina/creatinina na urina e procedimentos diagnósticos como o ECG de 12 derivações. Essa abordagem visa excluir causas secundárias de HAS e identificar possíveis lesões de órgãos-alvo.³

O tratamento da HAS é multifatorial e inclui tratamento não farmacológico e farmacológico. O primeiro constitui em perda de peso para os pacientes com sobrepeso e obesidade, realização de atividade física, implementação da dieta DASH, redução do consumo de sódio, reposição de potássio, exceto para pacientes com DRC ou pacientes que utilizam medicações poupadores de potássio, redução do consumo de álcool, meditação para redução do estresse.²

O tratamento farmacológico está recomendado a partir do estágio 2 (PAS \geq 140 mm Hg e PAD \geq 90 mm Hg) visando reduzir o risco cardiovascular e a mortalidade. Outras indicações incluem pacientes com HAS, independentemente do estágio, e com doença cardiovascular devem iniciar medicações para redução dos níveis pressóricos. O objetivo dessa terapêutica é a redução da morbimortalidade a partir da redução da PA seguida da redução dos desfechos cardiovasculares como IAM, AVC, DAC e DRC.⁸

As principais classes medicamentosas incluem diuréticos tiazídicos, inibidores da enzima conversora de angiotensina II (IECAs), bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRAs) e

bloqueadores dos canais de cálcio (BCCs). O uso de betabloqueadores está reservado para condições clínicas como síndromes coronarianas (pós-IAM e angina), com histórico de FA, insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) e em mulheres que desejam engravidar.^{4,8}

Estudos demonstram que os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) constituem pilares fundamentais no tratamento da hipertensão arterial sistêmica, não apenas pelo controle eficaz dos níveis pressóricos, mas também pela redução comprovada da morbimortalidade cardiovascular e renal. Essas classes farmacológicas estão associadas à diminuição da incidência de eventos cardiovasculares maiores, como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, progressão da doença renal crônica e mortalidade por causas cardiovasculares, o que justifica sua recomendação como terapias de primeira linha em diretrizes nacionais e internacionais.^{6,8}

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina II atuam no sistema renina-angiotensina. As células justaglomerulares presentes nas arteríolas aferentes produzem e secretam renina em resposta à diminuição da pressão arterial identificada por barorreceptores. A renina, por sua vez, atua no fígado estimulando a produção de angiotensina I. A enzima conversora de angiotensina (ECA) é essencial para esse sistema, pois converte angiotensina I em angiotensina II, que exerce múltiplos efeitos fisiológicos, levando a um aumento da pressão arterial sistêmica. Os IECA inibem a ECA e, portanto, bloqueiam a conversão de angiotensina I em angiotensina II, impedindo os efeitos hipertensivos da angiotensina II. Por consequência, promovem a diminuição da pressão arterial sistêmica.⁸

De forma semelhante aos inibidores da enzima conversora de angiotensina, os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) desempenham papel central no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. Esses fármacos atuam por meio do bloqueio seletivo dos receptores AT1 da angiotensina II, impedindo seus efeitos vasoconstritores, pró-inflamatórios e de retenção hidrossalina, o que resulta em redução da resistência vascular periférica, diminuição da secreção de aldosterona e efeitos favoráveis sobre o remodelamento cardiovascular e renal.⁸

A intolerância aos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e aos bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) pode ser definida como a ocorrência de efeitos adversos clinicamente relevantes que impedem a manutenção segura e contínua dessas terapias, exigindo sua suspensão definitiva.⁶

Os IECA apresentam alguns efeitos adversos que podem ser classificados em fisiológicos e não fisiológicos. Entre os fisiológicos destaca-se a hipotensão arterial, a redução da taxa de filtração

glomerular (TFG), a hipercalcemia e a contraindicação durante a gravidez devido risco de isquemia fetal por diminuição do fluxo sanguíneo feto-placentário.

Os efeitos colaterais não fisiológicos incluem tosse, angioedema e anemia. A tosse é seca e é decorrente do aumento da bradicinina e outros peptídeos vasoativos, como a Substância P, que pode desempenhar um papel de segundo mensageiro no desencadeamento do reflexo da tosse e para ter certeza de que o sintoma é causado pela medicação deve-se descontinuar a medicação e reavaliar o pacientes após algumas semanas.⁶

O angioedema é potencialmente fatal e inicialmente pode ter como apresentação sintomas orais, linguais e labiais inespecíficos que são frequentemente atribuídos a alimentos ou outros medicamentos concomitantes. O angioedema pode ser explicado porque a ECA, também conhecida como cininase II, é adicionalmente responsável pela degradação da bradicinina. A bradicinina é gerada a partir do cininogênio de alto peso molecular pela calicreína. Por meio dos receptores de bradicinina 2, a bradicinina afeta a permeabilidade vascular e estimula a liberação da substância P, um peptídeo que causa vasodilatação e extravasamento de fluidos para os tecidos. Portanto, o bloqueio da degradação da bradicinina é uma explicação provável para o angioedema induzido por IECA. O angioedema pode ser controlado de forma eficaz a longo prazo com a simples descontinuação do inibidor da ECA agressor.¹

A anemia ocasionada pelo uso de IECAs é decorrente da supressão de eritropoietina de maneira dose-dependente, relacionada ao acúmulo de N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina, uma substância atuante como potente inibidor natural da proliferação de células-tronco hematopoiéticas, bem como uma fração antifibrótica, que é degradada principalmente pela ECA.⁹

Os efeitos colaterais fisiológicos com um inibidor da ECA podem ser corrigíveis e frequentemente permitem o reinício da medicação em circunstâncias mais controladas e assistidas. Os efeitos colaterais não fisiológicos são imprevisíveis em sua ocorrência e podem passar despercebidos; no entanto, quando reconhecidos, a decisão de descontinuar um inibidor da ECA deve ser considerada.⁹

Diversos estudos demonstram que os BRA apresentam eficácia semelhante à dos IECA na redução dos níveis pressóricos e na prevenção de desfechos cardiovasculares e renais adversos, incluindo infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e progressão da doença renal crônica. Em virtude desses benefícios, essa classe é amplamente recomendada como terapia de primeira linha em diretrizes nacionais e internacionais, especialmente em pacientes com diabetes mellitus, nefropatia diabética, insuficiência cardíaca ou intolerância aos IECA.⁸

Uma característica relevante dos BRA é o fato de não interferirem na degradação da bradicinina, diferentemente dos IECA, o que explica a menor incidência de efeitos adversos como tosse seca e angioedema. Essa diferença farmacológica torna os BRA uma alternativa terapêutica particularmente importante em pacientes que desenvolvem tosse persistente associada ao uso de IECA. No entanto, embora incomum, há relatos de intolerância cruzada, sobretudo em pacientes com histórico de angioedema induzido por IECA, situação na qual a prescrição de BRA deve ser realizada com cautela e monitorização clínica adequada (BAS et al., 2015; KOSTIS et al., 2018).

Entretanto, o uso de IECA e BRA pode ser limitado pela ocorrência de efeitos adversos que configuram intolerância ao tratamento. A intolerância é caracterizada pela incapacidade de manter o uso contínuo do fármaco em razão de reações adversas clinicamente relevantes, como tosse persistente, angioedema, hipercalemia significativa ou deterioração da função renal, que tornam necessária a suspensão definitiva da medicação (KOSTIS et al., 2018; BAS et al., 2015). Embora os BRA apresentem menor incidência de efeitos adversos relacionados à bradicinina quando comparados aos IECA, a possibilidade de intolerância cruzada, especialmente no contexto de angioedema, deve ser considerada (BROWN et al., 2017).

A presença de intolerância aos IECA e/ou BRA representa um desafio significativo no manejo da hipertensão arterial, particularmente em pacientes com hipertensão arterial resistente ou com múltiplas comorbidades cardiovasculares e renais. A impossibilidade de utilização dessas classes pode comprometer o controle pressórico adequado e limitar o acesso a terapias com comprovado benefício prognóstico, resultando em maior risco de eventos cardiovasculares adversos e progressão de lesões de órgãos-alvo.^{6,8}

Diante desse cenário, torna-se fundamental identificar e compreender alternativas terapêuticas eficazes e seguras para pacientes hipertensos que não toleram IECA ou BRA. A escolha de estratégias farmacológicas substitutivas deve considerar não apenas a eficácia na redução da pressão arterial, mas também o perfil de segurança, as comorbidades associadas e o impacto potencial sobre os desfechos cardiovasculares e renais.⁴

Assim, o objetivo deste estudo é analisar as principais alternativas terapêuticas disponíveis para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica em pacientes com intolerância aos inibidores da enzima conversora de angiotensina e aos bloqueadores dos receptores da angiotensina II, enfatizando sua aplicabilidade clínica, eficácia e limitações, à luz das evidências científicas atuais.

2 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão da literatura, na qual foram selecionados 15 artigos publicados entre janeiro de 2010 e setembro de 2025. Os materiais utilizados para a confecção do artigo foram encontrados por meio dos descritores: “ACE inhibitors” OR “ARB”) AND (“intolerance” OR “adverse effects”) AND (“therapy alternatives” OR “antihypertensive”) com o operador booleano “and”. As bases de dados consultadas incluíram PubMed, SciELO, LILACS, Cochrane), reconhecidas por sua relevância e abrangência na literatura científica. Os critérios de inclusão definidos para esta revisão foram: artigos, revisões sistemáticas e ensaios clínicos publicados no período entre 2010 e 2025; guidelines/diretrizes publicadas nos últimos 5 anos. Foram estabelecidos como critérios de exclusão: estudos que não estavam disponíveis em inglês, português e espanhol; artigos, revisões sistemáticas e ensaios clínicos publicados a mais de 15 anos; diretrizes publicadas a mais de 5 anos; revisões não sistemáticas ou opiniões pessoais que não apresentassem dados empíricos substanciais.

3 RESULTADOS

Em pacientes hipertensos com intolerância aos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), especialmente aqueles com tosse persistente ou angioedema, os bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRAs) representam a principal alternativa terapêutica, uma vez que mantêm o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e apresentam menor risco de efeitos adversos relacionados à bradicinina.^{1,2} Contudo, em casos de angioedema grave prévio, recomenda-se cautela no uso de BRAs devido à possibilidade de reação cruzada.³

Quando os BRAs não são suficientes para atingir a meta pressórica ou são contraindicados, outras classes anti-hipertensivas podem ser empregadas. Os bloqueadores de canais de cálcio (BCC), como o anlodipino, promovem vasodilatação arterial ao inibir os canais de cálcio tipo L em células musculares lisas, reduzindo a pós-carga e a pressão arterial. Eles são particularmente eficazes em hipertensão sistólica isolada e em idosos, com redução média de 8–15 mmHg na pressão sistólica e 5–10 mmHg na diastólica, sendo bem tolerados, embora edema periférico dose-dependente e cefaleia possam ocorrer.^{4,11,12} Já os BCC não diidropiridínicos, como o diltiazem, podem ser úteis quando se deseja efeito adicional sobre frequência cardíaca.

Os betabloqueadores, como carvedilol, bisoprolol e metoprolol, bloqueiam os receptores β_1 cardíacos e β_2 vasculares, reduzindo frequência cardíaca, contratilidade e atividade renina plasmática. Eles são indicados preferencialmente em pacientes com doença coronariana, insuficiência cardíaca ou arritmias, apresentando redução modesta da pressão arterial e potencial piora da resistência

insulínica, fadiga e bradicardia como efeitos adversos.^{5,14} Por esse motivo, não são considerados primeira linha isoladamente em hipertensão essencial.

Os diuréticos, especialmente os tiazídicos como hidroclorotiazida, clortalidona e indapamida, aumentam a excreção renal de sódio e água, diminuindo o volume intravascular e a pressão arterial, com redução média de 10/5 mmHg, além de prevenirem eventos cardiovasculares. A espironolactona, antagonista mineralocorticoide, se mostra eficaz na hipertensão resistente, mas requer monitorização de potássio e função renal devido ao risco de hiperpotassemia e ginecomastia^{6,7}. Já os alfa-bloqueadores, como doxazosina e prazosina, promovem vasodilatação arteriolar e venosa ao bloquear receptores α_1 adrenérgicos, sendo úteis especialmente quando há hiperplasia prostática associada, mas apresentam risco de hipotensão postural e não são recomendados como monoterapia de primeira linha⁸.

Entre as terapias emergentes, o inibidor direto da renina aliscireno mostrou eficácia na redução da pressão arterial, porém estudos como o ALTITUDE evidenciaram aumento de eventos renais e cardiovasculares em diabéticos de alto risco quando combinado a IECA ou BRAs, limitando seu uso clínico e disponibilidade⁹. O sacubitril/valsartana (ARNI) combina bloqueio do receptor AT1 com inibição da neprilisina, promovendo vasodilatação e natriurese, e demonstrou redução significativa de mortalidade e hospitalizações em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Seu uso em hipertensão isolada é limitado, devendo-se respeitar o período de washout de pelo menos 36 horas após IECA devido ao risco de angioedema.¹⁰ A combinação hidralazina associado ao nitrato, embora pouco utilizada na hipertensão primária, apresenta benefício em pacientes negros com insuficiência cardíaca sintomática, reduzindo mortalidade e melhorando a capacidade funcional, mas seu uso é limitado pela cefaleia, hipotensão e necessidade de múltiplas doses diárias.¹¹

Além das terapias farmacológicas, as intervenções não farmacológicas permanecem essenciais no manejo da hipertensão. A redução do consumo de sal para menos de 5 g/dia está associada a queda significativa da pressão arterial, especialmente em indivíduos sensíveis ao sódio.¹² A perda de peso, mesmo modesta (5–10% do peso corporal), pode reduzir a pressão sistólica em aproximadamente 5 mmHg.¹² A prática regular de atividade física, combinando exercícios aeróbicos (150–300 minutos por semana) e treinamento resistido duas vezes por semana, melhora a pressão arterial, a sensibilidade à insulina e o perfil lipídico.¹³ Dietas comprovadamente cardioprotetoras, como DASH e mediterrânea, também contribuem com redução adicional da pressão arterial e efeitos metabólicos favoráveis.¹⁴ Por fim, o controle rigoroso de comorbidades, incluindo diabetes mellitus

e dislipidemia, é crucial para a prevenção de eventos cardiovasculares e progressão de lesões em órgãos-alvo.¹⁵

O manejo da hipertensão em pacientes com intolerância a IECA deve ser individualizado, considerando a gravidade da reação adversa, comorbidades associadas, disponibilidade e custo dos medicamentos, bem como adesão às intervenções não farmacológicas. A integração dessas estratégias permite otimizar o controle pressórico, reduzir eventos cardiovasculares e melhorar o prognóstico global do paciente.

4 DISCUSSÃO

A intolerância aos inibidores da enzima conversora de angiotensina e aos bloqueadores dos receptores de angiotensina II possui grande impacto no manejo da HAS, principalmente em pacientes com hipertensão resistente, doença renal crônica e com alto risco cardiovascular. Essas classes são as principais utilizadas para o tratamento de hipertensão arterial pois possuem elevada eficácia na redução da pressão arterial, são consideradas nefroprotetoras e cardioprotetoras. O desfecho de efeitos adversos limitam o uso de tais classes e exigem a realização de estratégias terapêuticas alternativas.

No que se refere à intolerância aos IECA, principalmente pacientes com tosse seca persistente os bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRAs) são a principal classe medicamentosa alternativa terapêutica, por apresentam menor risco de efeitos adversos relacionados à bradicinina.^{1,2} Entretanto, para pacientes que apresentaram casos de angioedema grave prévio, a utilização de BRAs deve ser repensada devido a possibilidade de reação cruzada.

A intolerância aos IECA ou BRAs podem ser temporárias, especialmente em casos de tosse associada ao uso de IECA, que pode regredir após suspensão prolongada. Diretrizes recentes destacam a importância da reavaliação clínica periódica da tolerabilidade medicamentosa, permitindo, em situações selecionadas, a reintrodução cautelosa de BRAs ou a otimização do esquema terapêutico. Essa abordagem dinâmica evita a exclusão definitiva de classes com comprovado benefício prognóstico e contribui para um manejo mais flexível e racional da hipertensão arterial ao longo do tempo (HU et al., 2023; BRUNSTRÖM et al., 2023).

Outras classes medicamentosas se tornam essenciais quando há casos de eventos adversos e quando as metas pressóricas não estão sendo atingidas mediante ao uso de IECA e BRA. Os bloqueadores dos canais de cálcio, especialmente os diidropiridínicos como o anlodipino, demonstram elevada eficácia na redução da pressão arterial, com benefício particular em idosos e em pacientes com hipertensão sistólica isolada. No entanto, o principal efeito adverso relacionado a esta classe é o edema periférico dose-dependente. Na vigência desta clínica pode-se optar por outra classe

anti-hipertensiva. Os bloqueadores não diidropiridínicos, como o diltiazem, podem ser úteis em situações que demandam controle adicional da frequência cardíaca.

Os diuréticos tiazídicos constituem uma classe essencial para o manejo da HAS, devendo ser utilizado principalmente para pacientes com histórico de eventos cardiovasculares como, por exemplo, infarto agudo do miocárdio (IAM) devido redução de eventos cardiovasculares e morbimortalidade.

Além disso, essa classe apresenta benefício adicional na prevenção de insuficiência cardíaca e é recomendada como terapia de primeira linha por diretrizes internacionais, sobretudo em idosos, pacientes negros e indivíduos com hipertensão sensível ao sal ^{2,4}. A clortalidona destaca-se por sua maior potência e duração de ação em comparação à hidroclorotiazida, estando associada a melhores desfechos cardiovasculares em análises comparativas ³. Apesar dos potenciais efeitos adversos metabólicos, como distúrbios eletrolíticos, hiperuricemia e intolerância à glicose, o uso em doses baixas a moderadas, aliado à monitorização clínica adequada, mantém os diuréticos tiazídicos como uma opção segura, eficaz e custo-efetiva no tratamento da hipertensão arterial, especialmente em cenários de intolerância aos bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona ^{4,5}.

Outro aspecto relevante é o impacto diferencial das classes anti-hipertensivas sobre o remodelamento cardíaco e vascular. Evidências provenientes de estudos com ecocardiografia e ressonância magnética cardíaca indicam que algumas terapias exercem maior efeito na regressão da hipertrofia ventricular esquerda e na melhora da complacência arterial. Diuréticos tiazídicos e antagonistas do sistema renina-angiotensina demonstram benefícios estruturais significativos, enquanto betabloqueadores de gerações mais antigas parecem menos eficazes nesse aspecto. A regressão da hipertrofia ventricular esquerda está fortemente associada à redução de mortalidade cardiovascular, independentemente da redução absoluta da pressão arterial (Thais et al., 2025; PÓVOA, Fernando Focaccia, 2019).

Os antagonistas mineralocorticoides, sendo o principal exemplar a espironolactona, destaca-se no tratamento da hipertensão resistente. A espironolactona se liga aos receptores de aldosterona nos túbulos renais promovendo maior eliminação de água e sódio pelos rins. Entretanto, impede a perda de potássio, sendo um poupador de potássio. A sua utilização exige monitorização rigorosa da função renal e dos níveis séricos de potássio, devido ao risco de hipercalemia. Os antagonistas mineralocorticoides podem ser uma alternativa para o tratamento de HAS principalmente em pacientes hipertensos com edema importante, insuficiência cardíaca congestiva e ascite.^{1,4}

Os betabloqueadores bloqueiam receptores da adrenalina e noradrenalina. Reduzem a frequência cardíaca, o débito cardíaco e a pressão arterial. Podem ser não seletivos, seletivos e de

terceira geração. Os não seletivos, também chamados de primeira geração, bloqueiam receptores beta-1 e beta-2, sendo o principal exemplar o propranolol. Os seletivos, de segunda geração, possuem maior afinidade por beta-1, sendo pertencentes dessa divisão o atenolol e metoprolol. Os de terceira geração possuem maior ação vasodilatadora, sendo os principais medicamentos o carvedilol e nebivolol. Essa classe é uma alternativa para pacientes com intolerância IECA/BRA, sendo principalmente indicados para pacientes hipertensos com arritmia, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e pós-IAM. Não são recomendados como monoterapia de primeira linha na hipertensão essencial, mas desempenham papel importante em pacientes hipertensos com doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca ou arritmias, especialmente quando associados a outras classes farmacológicas.⁵

Entre as terapias menos convencionais, encontra-se o aliscireno, inibidor direto da renina. Ele atua bloqueando o início do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), diminuindo consequente a formação de angiotensina I e II, substâncias vasoconstritoras. Apresenta ação vasodilatadora e proporciona a diminuição da pressão arterial. Pode ser utilizado em monoterapia ou em combinação com outras classes. Estudos evidenciaram ausência de benefício adicional em desfechos cardiovasculares e aumento de eventos adversos renais quando associado a IECA ou BRA em pacientes de alto risco, restringindo sua forma de utilização.² A combinação com hidralazina e nitratos apresenta benefício comprovado em pacientes negros com insuficiência cardíaca, com redução de mortalidade e melhora funcional, porém seu uso na hipertensão primária é limitado pela menor tolerabilidade e pela necessidade de múltiplas administrações diárias.¹

O sacubitril/valsartana, um inibidor do receptor de angiotensina-nepirilina, atua promovendo a vasodilatação e redução da retenção hídrica. Apresenta impacto significativo na redução de mortalidade e hospitalizações em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Contudo, seu tratamento como monoterapia para pacientes hipertensos ainda é limitado. Além disso, possui intensa interação medicamentosa com o IECA por agravar a tosse e o angioedema, provocar hipotensão e hipercalemia, devendo-se respeitar o período de washout após o uso de IECA.⁴

Adicionalmente, evidências recentes indicam que terapias cardiometabólicas emergentes, como os inibidores do co-transportador sódio-glicose² (SGLT2), bloqueando a reabsorção de sódio e glicose pelos rins. A urina torna-se mais concentrada e consequente há maior perda de líquidos pela urina sendo favorável para pacientes hipertensos pela depleção de volume. São medicamentos que exercem efeitos favoráveis sobre a pressão arterial, além de promoverem proteção cardiovascular e renal em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Embora não sejam indicados como agentes anti-hipertensivos primários, esses fármacos podem contribuir para o controle pressórico e a redução do

risco cardiovascular global em populações específicas, como pacientes hipertensos e diabéticos, especialmente quando há limitação ao uso de IECA ou BRA.^{7,14}

As intervenções não farmacológicas permanecem fundamentais no manejo da hipertensão arterial, com impacto significativo na redução da PA e na prevenção de eventos cardiovasculares. Medidas como restrição do consumo de sódio, perda ponderal, prática regular de atividade física e controle rigoroso de comorbidades metabólicas potencializam os efeitos do tratamento farmacológico e podem reduzir a necessidade de múltiplas drogas anti-hipertensivas.⁴

A tomada de decisão compartilhada tem sido reconhecida como elemento central no manejo contemporâneo da hipertensão arterial, sobretudo em pacientes com intolerância medicamentosa e múltiplas comorbidades. Diretrizes recentes destacam que a escolha terapêutica deve considerar não apenas a eficácia na redução da pressão arterial, mas também o perfil de efeitos adversos, preferências do paciente, impacto na qualidade de vida e adesão ao tratamento.^{3,8} Evidências indicam que abordagens centradas no paciente estão associadas a maior persistência terapêutica e melhor controle pressórico, reduzindo a inércia clínica e o abandono do tratamento (MARTELL CLAROS,N., 2023). Dessa forma, a decisão compartilhada configura-se como estratégia fundamental para otimizar desfechos clínicos e a efetividade do tratamento anti-hipertensivo.

Dessa forma, o manejo da hipertensão arterial em pacientes com intolerância aos IECA e/ou BRA deve ser individualizado, considerando o perfil clínico, as comorbidades associadas, o risco cardiovascular e a disponibilidade terapêutica. A escolha racional de alternativas farmacológicas, associada a medidas não farmacológicas e, quando indicado, ao uso de terapias cardiometabólicas adjuvantes, permite otimizar o controle pressórico e reduzir desfechos cardiovasculares e renais adversos.

5 CONCLUSÃO

Os achados discutidos ao longo deste trabalho demonstram que o manejo da hipertensão arterial em pacientes com intolerância aos inibidores da enzima conversora de angiotensina e/ou aos bloqueadores dos receptores de angiotensina II exige uma abordagem terapêutica ampliada, dinâmica e individualizada, uma vez que essas classes possuem papel central na proteção cardiovascular e renal. Nessas situações, torna-se indispensável a seleção criteriosa de terapias alternativas que assegurem controle pressórico adequado sem comprometer a segurança do paciente.

A escolha do esquema terapêutico deve ser individualizada, considerando comorbidades associadas, risco cardiovascular global, perfil de efeitos adversos e impacto na adesão ao tratamento. A reavaliação periódica da tolerabilidade medicamentosa, associada à tomada de decisão

compartilhada, contribui para maior persistência terapêutica, melhor controle pressórico e redução de desfechos cardiovasculares adversos.

Apesar das limitações das evidências disponíveis para populações intolerantes ao bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a integração entre estratégias farmacológicas e não farmacológicas permanece fundamental. Essa abordagem permite otimizar o manejo da hipertensão arterial de forma segura, eficaz e sustentável, alinhada às recomendações contemporâneas e à prática clínica centrada no paciente.

REFERÊNCIAS

1. BROWN, Teresa; GONZALEZ, Jimmy; MONTELEONE, Catherine. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a review of the literature. *The Journal of Clinical Hypertension*, v. 19, n. 12, p. 1377-1382, 2017.
2. WRIGHT, James M.; MUSINI, Vijaya M.; GILL, Rupam. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database of systematic reviews*, n. 4, 2018.
3. BRUNSTRÖM, Mattias et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of hypertension*, v. 41, n. 12, p. 1874-2071, 2023.
4. ARE, ARTERIAL HYPERTENSION-IN WHICH DIRECTION; HEADING, W. E. European Society of Hypertension Guidelines 2023: Hipertensão arterial-Estamos indo em qual direção?. *Rev Bras Hipertens*, v. 30, n. 3, p. 64-6, 2023.
5. STRAUSS, Martin H.; HALL, Alistair S.; NARKIEWICZ, Krzysztof. The combination of beta-blockers and ACE inhibitors across the spectrum of cardiovascular diseases. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, v. 37, n. 4, p. 757-770, 2023.
6. HU, Yiyun et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor induced cough compared with placebo, and other antihypertensives: A systematic review, and network meta-analysis. *The Journal of Clinical Hypertension*, v. 25, n. 8, p. 661-688, 2023.
7. SEIDU, Samuel et al. SGLT2 inhibitors—the new standard of Care for Cardiovascular, renal and metabolic protection in type 2 diabetes: a narrative review. *Diabetes Therapy*, v. 15, n. 5, p. 1099-1124, 2024.
8. WRITING COMMITTEE MEMBERS* et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM guideline for the prevention, detection, evaluation and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, v. 152, n. 11, p. e114-e218, 2025.
9. MARTELL CLAROS, N. Importance of adherence in the management of hypertension. *Hipertension Y Riesgo Vascular*, v. 40, n. 1, p. 34–39, 2023.
10. McMurray JJV et al. PARADIGM-HF trial: Angiotensin-neprilysin inhibition vs enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004.
11. Taylor AL et al. A-HeFT: Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in black patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2049–57.
12. Sacks FM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med*. 2001;344:3–10.

13. THAIS et al. A relação entre hipertensão arterial e remodelação cardíaca: desafios no tratamento. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 7, n. 2, p. 204–212, 3 fev. 2025.
14. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2013;62:556–62.
15. Appel LJ et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med*. 1997;336:1117–24.
16. Grundy SM et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2019;140:e596–e646.
17. PÓVOA, Fernando Focaccia. Hipertensão arterial e coração. *Revista Brasileira de Hipertensão*, São Paulo, v. 26, n. 4, p. 126–130, 2019.