



**A RELAÇÃO DO USO DE INIBIDORES DE ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA E A
TOSSE**

**THE RELATIONSHIP BETWEEN THE USE OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME
INHIBITORS AND COUGH**

**LA RELACIÓN ENTRE EL USO DE INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE
ANGIOTENSINA Y LA TOS**

Luiz Fernando Arantes de Souza¹, Andréia Cristina Arantes Souza²

e3112175

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i11.2175>

PUBLICADO: 11/2022

RESUMO

Os inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA) são uma classe de fármacos usados em diversas doenças, principalmente na hipertensão. Seu mecanismo está ligado ao sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, no qual ele atua inibindo competitivamente a enzima conversora de angiotensina (ECA). Dentre seus efeitos adversos, está presente a tosse seca, que é a principal causa de abandono ao tratamento. A tosse não possui justificativa direta, mas a teoria mais aceita é que a inibição da ECA causa acúmulo de bradicinina e substância P no trato respiratório, já que a ECA é responsável por degradá-las, e isso estimula diretamente os reflexos de tosse e de contração da musculatura lisa das vias aéreas. Os principais fatores de risco encontrados são sexo feminino, tabagismo e uso de tiazídicos associados ao tratamento. Pacientes leste-asiáticos também possuem maior risco. Fatores genéticos se mostraram associados ao risco de presença de tosse. O uso de estatinas se mostrou inconclusivo, pois um dos estudos abordados indicou como fator de proteção, enquanto as demais literaturas indicaram o contrário. A abordagem completa da tosse é imprescindível antes de indicar o desuso de IECA, pois outros fatores, como a insuficiência cardíaca, podem ser verdadeiros causadores do desenvolvimento da tosse. Como formas de combate ao sintoma, a interrupção temporária do uso aparenta ser possivelmente eficaz, já que parte dos pacientes não apresentam tosse ao retorno do tratamento. Uso associado de inibidores de canais de cálcio se mostrou eficiente no combate à tosse, devido a inibição da propagação do reflexo da tosse.

PALAVRAS-CHAVE: Bradicinina. Enzima Conversora de angiotensina. Inibidor da ECA.

ABSTRACT

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) are a class of drugs used in various diseases, especially hypertension. Its mechanism is linked to the Renin-Angiotensin-Aldosterone system, in which it acts by competitively inhibiting the angiotensin-converting enzyme (ACE). Among its adverse effects, there is dry cough, which is the main cause of treatment abandonment. Cough is not directly justified, but the most accepted theory is that ACE inhibition causes accumulation of bradykinin and substance P in the respiratory tract, as ACE is responsible for degrading them, and this directly stimulates coughing and breathing reflexes and contraction of airway smooth muscle. The main risk factors found are female sex, smoking and use of thiazides associated with treatment. East Asian patients are also at increased risk. Genetic factors have been shown to be associated with the risk of coughing. The use of statins proved to be inconclusive, as one of the studies addressed indicated it as a protective factor, while the other literature indicated the opposite. A complete approach to coughing is essential before indicating the disuse of ACEI, as other factors, such as heart failure, can be true causes of the development of cough. As a way of combating the symptom, the temporary interruption of use appears to be possibly effective, since some of the patients do not have a cough on the return of treatment. Associated use of

¹ Graduando em medicina do Centro Universitário de Brasília - UniCEUB.

² Médica formada pela Escola Superior de Ciências da Saúde - ESCS.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A RELAÇÃO DO USO DE INIBIDORES DE ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA E A TOSSE
Luiz Fernando Arantes de Souza, Andréia Cristina Arantes Souza

calcium channel inhibitors proved to be efficient in fighting cough, due to the inhibition of the propagation of the cough reflex.

KEYWORDS: *Bradykinin. ACE inhibitor. Angiotensin-converting enzyme.*

RESUMEN

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) son una clase de fármacos utilizados en varias enfermedades, principalmente en la hipertensión. Su mecanismo está vinculado al sistema renina-angiotensina-aldosterona, en el que actúa inhibiendo de forma competitiva la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Entre sus efectos adversos está presente la tos seca, que es la principal causa de abandono del tratamiento. No existe una justificación directa para la tos, pero la teoría más aceptada es que la inhibición de la ECA provoca una acumulación de bradiquinina y sustancia P en el tracto respiratorio, ya que la ECA se encarga de degradarlas, y esto estimula directamente los reflejos de la tos y la contracción del músculo liso de las vías respiratorias. Los principales factores de riesgo encontrados son el sexo femenino, el tabaquismo y el uso de tiazidas asociado al tratamiento. Los pacientes de Asia oriental también tienen un mayor riesgo. Los factores genéticos se asociaron con el riesgo de tos. El uso de estatinas no fue concluyente, ya que uno de los estudios abordados lo indicaba como factor de protección, mientras que el resto de la literatura indicaba lo contrario. Es esencial un enfoque completo de la tos antes de indicar el desuso de los IECA, porque otros factores, como la insuficiencia cardíaca, pueden ser verdaderos causantes del desarrollo de la tos. Como formas de combatir el síntoma, la interrupción temporal del uso parece ser posiblemente efectiva, ya que parte de los pacientes no presentan tos al retomar el tratamiento. El uso asociado de inhibidores de los canales de calcio ha demostrado ser eficaz para combatir la tos, debido a la inhibición de la propagación del reflejo de la tos.

PALABRAS CLAVE: *Bradiquinina. Enzima convertidora de angiotensina. Inhibidor de la ECA.*

INTRODUÇÃO

Os inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA) são medicamentos utilizados no tratamento de hipertensão, doença arterial coronariana estável, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, entre outros. Seu mecanismo se baseia na inibição competitiva da enzima conversora de angiotensina (ECA), consequentemente alterando o funcionamento do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (PINTO *et al.*, 2020).

O uso dos IECAS é discutido mundialmente, já que a tosse causada por eles causa abandono ao tratamento por parte de alguns pacientes. Dentre os poucos efeitos, o mais comum é a tosse seca, que tem aparecimento variado de acordo com a etnia do paciente (LEE *et al.*, 2022).

O desenvolvimento da tosse ainda é uma incógnita, tendo diversas teorias que tentam explicar. A teoria mais aceita é a de que o uso de IECA causa o acúmulo de bradicinina e substância P no trato respiratório, o que causa a tosse, por estímulo direto ao reflexo de tosse (DING *et al.*, 2020) (YILMAZ, 2019).

1. OBJETIVO GERAL

Compreender a relação entre o uso de medicamentos da classe dos inibidores de enzima conversora de angiotensina e o desenvolvimento de tosse.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A RELAÇÃO DO USO DE INIBIDORES DE ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA E A TOSSE
Luiz Fernando Arantes de Souza, Andréia Cristina Arantes Souza

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Compreender o mecanismo de indução da tosse por inibidores de enzima conversora de angiotensina;

Delimitar os grupos e fatores que trazem maior risco ao desenvolvimento de tosse;

Compreender como se dá o controle da tosse.

3. JUSTIFICATIVA

Atualmente, é sabido que há uma relação direta do uso de inibidores de enzima conversora de angiotensina e o desenvolvimento da tosse. Entretanto, os mecanismos de ação, os grupos de maior risco e o controle da tosse ainda são fatores pouco abordados. Tais fatores são cruciais para a conduta médica correta, favorecendo a qualidade e efetividade do tratamento, o não abandono e a qualidade de vida do paciente.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura sobre “Uso de inibidores de enzima conversora de angiotensina e a relação com desenvolvimento de tosse”, feita a partir de artigos científicos publicados em revistas indexadas na base de dados PubMed. Foi utilizado, de acordo com o DeCS (Descritores em Ciência e Saúde) e MeSH (Medical Subject Headings), os descritores: “Angiotensin-converting enzyme inhibitor” e “cough development”. Foram encontrados 248 resultados.

Foram usados, como critério de seleção, artigos entre os anos de 2018 e 2022, restando 63 resultados. Posteriormente, foram lidos os títulos e resumos dos artigos, ocorrendo eliminação dos artigos que não se enquadram na revisão. Assim, restaram 9 artigos, sendo um deles eliminado após leitura completa.

DESENVOLVIMENTO

1. Os inibidores de enzima conversora de angiotensina

Os inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECAs) são medicamentos amplamente utilizados em todo o mundo. É considerado um fármaco nefroprotetor e, entre as demais classes de medicamentos anti-hipertensivos, é o que proporciona maior redução do risco cardiovascular. Atualmente, é considerado a primeira opção no tratamento de diversas doenças -principalmente hipertensão- pela *American Heart Association (AHA)*, *European Society of Cardiology (ESC)* e *American College of Cardiology (ACC)* (PINTO *et al.*, 2020).

No funcionamento normal do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, o angiotensinogênio (proteína produzida principalmente no fígado e nos rins) é quebrada pela ação da renina, que é uma enzima produzida no fígado. O produto dessa quebra é a angiotensina I. Após isso, a enzima conversora de angiotensina (ECA) faz a conversão de angiotensina I (ANG1) em angiotensina II (ANG2), que é capaz de causar aumento de pressão pelo aumento da resistência dos vasos



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A RELAÇÃO DO USO DE INIBIDORES DE ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA E A TOSSE
Luiz Fernando Arantes de Souza, Andréia Cristina Arantes Souza

sanguíneos, pela estimulação da vasopressina e pela estimulação das glândulas suprarrenais, liberando aldosterona e aumentando a reabsorção de NaCl nos rins (YILMAZ, 2019).

Assim, o medicamento age inibindo competitivamente a ECA, interrompendo a conversão de ANG1 em ANG2, bloqueando os mecanismos da ANG2 antes mencionados, ajudando no controle da pressão arterial. Captopril, Enalapril, Lisinopril, Perindopril, Amlodipina, Benazepril e o Ramipril são os principais fármacos utilizados nos tratamentos e nos comparativos em pesquisas (LIANG *et al.*, 2021)

2. Desenvolvimento de tosse por uso de IECA

É conhecido que o uso de IECAs pode trazer consigo efeitos colaterais, como tosse seca, cefaléia, hipercalemia e vertigem, sendo a tosse seca o sintoma mais frequente e de maior incômodo. Hoje, é a maior causa de abandono ao tratamento, sendo fator primário na troca do uso de inibidores de enzima conversora de angiotensina por outras classes de medicamentos, principalmente os bloqueadores de receptor de angiotensina (BRAs) (LEE *et al.*, 2022; PINTO *et al.*, 2020).

Tipicamente, a tosse causada por IECA é persistente, seca e acompanhada de coceira ou irritação na garganta. O início dos sintomas é variado, podendo surgir em dias ou semanas após a adoção do tratamento, tendo, em sua maioria, início dentro dos 6 primeiros meses de uso. O sintoma se inicia, em média, em 156,8 dias, segundo a Base de dados de Farmacovigilância da França (SHIM *et al.*, 2020).

A explicação para o desenvolvimento de tosse é justamente devido à inibição da ECA, que também atua na degradação da bradicinina e da substância P. Com isso, ocorre acúmulo de bradicinina nas vias aéreas, que causa sensibilização de receptores de fibra C, resultando na liberação de neuroquinina A e substância P, induzindo a contração da musculatura lisa da via respiratória e causando broncoconstrição (DING *et al.*, 2020; SHIM *et al.*, 2020).

3. Fatores de proteção e risco

No estudo tipo coorte, realizado com 1101 pacientes, o uso de estatinas foi identificado como fator de proteção (OR 0.69; 95% IC, 1.06-2.84). Entretanto, como elencado pelo próprio estudo, tal achado diverge da literatura base, já que o uso de estatinas é considerado fator de risco à tosse pela maioria dos autores (FERNANDEZ-RANDO *et al.*, 2020).

No mesmo estudo, o sexo feminino foi destacado como fator de risco (OR 1.77; 95% IC, 1.31-2.39), como possível justificativa o feedback negativo à ECA exercido pelo aumento de angiotensina II plasmática, causado pelo estrogênio; apneia obstrutiva do sono (OR 1.85; 95% IC, 1.31-2.39); uso associado de tiazídicos (OR 1.50; 95%CI, 1.11-2.04) e o tabagismo (OR 1.73; 95% IC, 1.06- 2.84). Nas literaturas bases ao estudo, pacientes de origem asiática apresentaram o maior risco, devido à maior presença de polimorfismos genéticos (FERNANDEZ-RANDO *et al.*, 2020).

Além disso, determinados genes e polimorfismos de nucleotídeo único (PNUs) demonstraram associação à tosse. No estudo do tipo caso-controle, foram encontrados cinco genes que estariam



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A RELAÇÃO DO USO DE INIBIDORES DE ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA E A TOSSE
Luiz Fernando Arantes de Souza, Andréia Cristina Arantes Souza

associados ao efeito adverso ao uso de IECA, sendo eles: CRIM1, NELL1, CACNA1D, VOPP1 e MYBPC1. Ademais, entre 405 PNUs analisadas, quatro demonstraram associação à tosse. São eles: rs5224, rs147912715, rs8176786, rs10766756 e rs4974539 (LEE *et al.*, 2022).

4. Controle da tosse

O interrompimento do tratamento é a conduta mais adotada, seja temporariamente ou totalmente. Quando o paciente apresenta muita tosse, a troca do IECA por, na maioria das vezes, bloqueadores de receptores de angiotensina (BRAs) é realizada. Porém, o interrompimento total e desuso do medicamento ainda é algo muito polêmico dentre a comunidade científica, já que há dados que demonstram cessão parcial e total da tosse após a segunda abordagem com o medicamento (SHIM *et al.*, 2020).

O uso de bloqueadores de canais de cálcio se mostrou efetivo no controle da tosse. Seus mecanismos de ação se baseiam na inibição da produção de prostaglandinas e inibindo a excreção de glutamato dependente de cálcio, que atua na propagação central do reflexo de tosse (PINTO *et al.*, 2020).

Antes da exclusão do uso de IECA, deve ser avaliado outros possíveis fatores associados ao sintoma. A insuficiência cardíaca é uma das principais causadoras de tosse, sendo assim, deve-se analisar o paciente integralmente para excluir outras possíveis causas para a tosse e evitar o desuso dos IECAs (VUKADINOVIĆ *et al.*, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos até o presente momento não são suficientes para explicar o surgimento da tosse, mas a teoria mais aceita, que foi encontrada na maior parte dos artigos revisados, diz sobre a inibição da ECA causar acúmulo de bradicinina no trato respiratório, consequentemente causando contração da musculatura lisa.

A tosse deve ser vista e analisada integralmente. Fatores de risco como apneia obstrutiva do sono, sexo feminino, tabagismo e uso associado de tiazídicos devem ser considerados para prescrição do medicamento.

Presença de genes e polimorfismos genéticos se mostraram associados ao desenvolvimento de tosse. Com isso, o desenvolvimento da tosse, além dos fatores de risco supracitados, pode estar associado a fatores genéticos. Leste-asiáticos possuem maior propensão à presença de genes e PNUs, sendo mais um fator de risco.

A interrupção temporária do medicamento se mostrou uma das melhores formas de tentar evitar a tosse, já que a revisão mostrou que o sintoma desapareceu em parte dos pacientes no segundo uso de IECA. O uso associado aos inibidores de canais de cálcio deve ser considerado, pois mostrou eficiência na redução da incidência de tosse, inibindo a propagação do estímulo da tosse.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A RELAÇÃO DO USO DE INIBIDORES DE ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA E A TOSSE
Luiz Fernando Arantes de Souza, Andréia Cristina Arantes Souza

Antes do descarte absoluto do medicamento, cabe a análise sobre os possíveis outros fatores que possam estar desencadeando a tosse, dentre eles o maior fator encontrado nesta revisão: A insuficiência cardíaca.

REFERÊNCIAS

DING, Hongmei; SHI, Cuiqin; XU, Xinghuai; YU, Li. Drug-induced chronic cough and the possible mechanism of action. **Annals of Palliative Medicine**, [S. l.], v. 9, p. 3562-3570, 2 set. 2020. DOI <http://dx.doi.org/10.21037/apm-20-819>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32921095/>. Acesso em: 9 jun. 2022.

FERNANDEZ-RANDO, Manuel; HERRERA, María Dolores; ALMEIDA-GONZÁLEZ, Carmen V; GRILLO, Antonio. Days Needed for the Disappearance of a Cough Due to the Use of an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Identification of Predisposing Factors Associated With Its Appearance in a Clinical Cohort of Hypertensive Patients. **The Journal of Clinical Pharmacology**, [S. l.], p. 1-7, 6 dez. 2020. DOI <https://doi.org/10.1002/jcph.1786>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33188549/>. Acesso em: 8 jun. 2022.

LEE, Chan Joo et al. Genetic Variants Associated with Adverse Events after Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Use: Replication after GWAS-Based Discovery. **Yonsei Medical Journal**, [S. l.], v. 63, 4, p. 342-348, 18 mar. 2019. DOI <https://doi.org/10.3349%2Fymj.2022.63.4.342>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8965428/>. Acesso em: 9 jun. 2022.

LIANG, Ling; KUNG, Janice Y.; MITCHELMORE, Bradley; GILL, Jasmine; CAVE, Andrew; BANH, Hoan Linh. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Induced Cough in Chinese Patients: a Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 24, p. 137-147, 18 mar. 2021. DOI <https://doi.org/10.18433/jpps31632>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34559625/>. Acesso em: 10 jun. 2022.

PINTO, Brian; JADHAV, Uday; SINGHAI, Pankaj; SADHANANDHAM, S.; SHAH, Nishita. ACEI-induced cough: A review of current evidence and its practical implications for optimal CV risk reduction. **Indian Heart Journal**, [S. l.], v. 72, p. 345-350, 10 ago. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.08.007>. Acesso em: 9 jun. 2022.

SHIM, Ji-Su; SONG, Woo-Jung; MORICE, Alyn H. Drug-induced Cough. **Physiological Research**, [S. l.], v. 69, p. S81-S92, 1 dez. 2020. DOI <https://doi.org/10.33549%2Fphysiolres.934406>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8604055/>. Acesso em: 8 jun. 2022.

SINGHAI, Pankaj; SADHANANDHAM, S.; SHAH, Nishita. ACEI-induced cough: A review of current evidence and its practical implications for optimal CV risk reduction. **Indian Heart Journal**, [S. l.], v. 72, p. 345-350, 10 ago. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.08.007>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33189192/>. Acesso em: 9 jun. 2022.

VUKADINOVIĆ, Davor; LAVALL, Daniel; BOHM, Michael; WAGENPFEIL, Stefan; LAUFS, Ulrich. Rate of Cough During Treatment With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. **Clinical pharmacology and therapeutics**, [S. l.], v. 105, p. 652-660, 8 fev. 2018. DOI <https://doi.org/10.1002/cpt.1018>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29330882/>. Acesso em: 9 jun. 2022.

YILMAZ, İnsu. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Induce Cough. **Turkish Thoracic Journal**, [S. l.], p. 36-42, 1 jan. 2019. DOI <https://doi.org/10.5152%2FTurkThoracJ.2018.18014>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6340691/>. Acesso em: 10 jun. 2022.