

CAPÍTULO 1

AVALIAÇÃO DO RISCO DE INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA NA ASSOCIAÇÃO DE DIFERENTES CLASSES DE ANTI-HIPERTENSIVOS

Data de aceite: 01/03/2023

Lizandra Laila de Souza Silva

Farmacêutica pelo Centro Universitário UNIFAVIP/WYDEN, Caruaru, Pernambuco. Pós-graduanda em Farmácia Clínica e Hospitalar pela Faculdade de Venda Nova do Imigrante – FAVENI
<https://orcid.org/0000-0002-4490-5763>

Yavanderson Kelven de Souza Silva

Farmacêutico pelo Centro Universitário UNIFAVIP/WYDEN, Caruaru, Pernambuco. Pós-graduando em Farmácia Clínica pela Faculdade Dom Alberto – FAVENI
<https://orcid.org/0000-0001-9545-8193>

Rayanne Marília Carvalho Monteiro

Farmacêutica pelo Centro Universitário UNIFAVIP/WYDEN, Caruaru, Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/3256837607416969>

João Junior de Lima

Farmacêutico pelo Centro Universitário UNIFAVIP/WYDEN, Caruaru, Pernambuco
<https://orcid.org/0000-0001-8671-7712>

João Vitor Sousa Barbosa

Fisioterapeuta pelo Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES-UNITA), Caruaru, Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/3648088006228012>

Keylla Kedja dos Santos Barros

Fisioterapeuta pelo Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES-UNITA), Caruaru, Pernambuco
<https://orcid.org/0000-0001-8059-8628>

Uziel de Lima Silva Filho

Fisioterapeuta pelo Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES-UNITA), Caruaru, Pernambuco
<https://orcid.org/0000-0002-0295-281X>

Tyhuana Ferreira Leão Wanderley

Graduanda em Farmácia pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió (CESMAC), Maceió, Alagoas
<https://orcid.org/0000-0003-2120-868X>

Camila Maria Silvestre

Graduanda em Farmácia pelo Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES-UNITA), Caruaru, Pernambuco
<https://orcid.org/0000-0001-8178-4713>

Matheus Givanildo da Silva

Graduando em Farmácia pelo Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES-UNITA), Caruaru, Pernambuco
<https://orcid.org/0000-0003-0042-2433>

RESUMO: Introdução: A Hipertensão Arterial (HA) é uma doença crônica não transmissível, de etiologia multifatorial. Seu tratamento envolve medidas farmacológicas, como mudanças nos hábitos de vida, e farmacológicas, com uso de medicamentos anti-hipertensivos. Frequentemente, a monoterapia não é suficiente, sendo necessária a associação de duas ou mais substâncias anti-hipertensivas, o que favorece a ocorrência de interações medicamentosas de intensidade leve, moderada e grave. **Metodologia:** Revisão de literatura do tipo narrativa, com o objetivo de avaliar por meio da técnica de investigação documental e análise de artigos científicos, o risco de interação medicamentosa na associação de diferentes classes de medicamentos anti-hipertensivos, por meio da busca nas bases de dados LILACS e SciELO. **Resultados e Discussão:** Os fármacos anti-hipertensivos subdividem-se em classes farmacológicas com mecanismos de ação específicos, cujo propósito principal é alcançar ou manter uma pressão arterial abaixo de 140x90 mmHg, entre eles os diuréticos, inibidores do sistema renina angiotensina, fármacos simpaticolíticos, vasodilatadores, bloqueadores dos canais de cálcio, etc. As consequências relacionadas as interações medicamentosas são ineficácia terapêutica e manifestação de reações adversas, podendo ser menos severas ou mesmo fatais. **Conclusões:** Dessa forma, é fundamental que estudos específicos verifiquem as associações entre medicamentos anti-hipertensivos que aumentam os riscos de interações medicamentosas, possibilitando maior conhecimento aos profissionais da saúde para promoção de um tratamento efetivo, adequado e seguro. **PALAVRAS-CHAVE:** Hipertensão Arterial; Fármaco Anti-Hipertensivo; Farmacologia.

EVALUATION OF THE RISK OF DRUG INTERACTION IN THE ASSOCIATION OF DIFFERENT CLASSES OF ANTIHYPERTENSIVE AGENTS

ABSTRACT: Introduction: Arterial Hypertension (AH) is a non-communicable chronic disease of multifactorial etiology. Its treatment involves pharmacological measures, such as changes in lifestyle, and pharmacological measures, with the use of antihypertensive drugs. Often, monotherapy is not enough, requiring the association of two or more antihypertensive substances, which favors the occurrence of relaxing medications of mild, moderate and severe intensity. **Methodology:** Literature review of the narrative type, with the objective of evaluating, through the technique of documental investigation and analysis of scientific articles, the risk of drug interaction in the association of different classes of antihypertensive drugs, through the search in the databases of LILACS and SciELO data. **Results and Discussion:** Antihypertensive drugs are subdivided into pharmacological classes with specific interruption of action, whose main objective is to reach or maintain blood pressure below 140x90 mmHg, including diuretics, renin-angiotensin system inhibitors, sympatholytic drugs, vasodilators, calcium channel blockers, etc. The consequences related to medication are therapeutic inefficiency and manifestation of adverse reactions, which may be less diverse or even fatal. **Conclusions:** Thus, it is essential that specific studies verify the associations between antihypertensive drugs that increase the risks of relaxing drugs, allowing greater knowledge to health professionals to promote an effective, adequate and safe treatment. **KEYWORDS:** Arterial hypertension; Anti-Hypertensive Drug; Pharmacology.

1 | INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial (HA) é uma doença crônica não transmissível, de etiologia multifatorial e que geralmente se desenvolve em decorrência de outras doenças não relacionadas, configurando um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. Sua prevalência é elevada entre os indivíduos em geral, e embora já existam inúmeros avanços relacionados a farmacoterapia adotada para esses pacientes, grande parte dos hipertensos sob tratamento não possuem seus níveis pressóricos controlados (SANTOS; JUNIOR; RESTINI, 2012).

Os medicamentos anti-hipertensivos estão classificados como um dos mais prescritos em todo mundo. Sabe-se que, para o tratamento das doenças é preferível o uso do menor número de medicamentos possíveis. Contudo, na HA sistêmica, em boa parte dos casos e por diversos motivos, faz-se necessário o uso da politerapia, o que favorece os casos de interações medicamentosas entre os fármacos utilizados (MIBIELLI et al., 2014).

Com base em informações contidas na VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, a eficácia anti-hipertensiva da monoterapia ou politerapia parece ser semelhante. Além disso, seis classes de medicamentos anti-hipertensivos podem ser encontradas no Brasil, com mais de dez mecanismos de ação distintos. Dependendo do estágio e gravidade da doença, a monoterapia pode não ser mais eficaz, podendo ser necessária a associação de até três medicamentos no tratamento, conseqüentemente favorecendo a ocorrência de Interações Medicamentosas Potenciais (IMP) (MIBIELLI et al., 2014).

As IMP ocorrem quando determinado medicamento altera a intensidade farmacológica de outro, seja aumentando ou diminuindo o resultado esperado da farmacoterapia, estando frequentemente presente na terapêutica multifarmacológica. Entre os riscos da IMP, estão descritos na literatura o desequilíbrio eletrolítico, acidentes vasculares centrais ou periféricos, apneia do sono e hipertensão resistente à terapia (SANTOS et al., 2021).

Um dos principais eventos adversos que podem comprometer a segurança e qualidade da assistência à saúde são as interações medicamentosas, o que indica a relevância de estudos que avaliem de forma comparativa o tratamento com as principais combinações de anti-hipertensivos (SANTOS; JUNIOR; RESTINI, 2012; MIBIELLI et al., 2014).

Sendo assim, uma análise minuciosa das prescrições médicas é uma importante ferramenta para monitoração de reações adversas associadas aos medicamentos, favorecendo sua identificação e fornecendo alternativas para segurança clínica do paciente, bem como qualidade e sucesso da terapia farmacológica.

2 | METODOLOGIA

O presente estudo classifica-se como revisão de literatura do tipo narrativa, com o objetivo de avaliar por meio da técnica de investigação documental e análise de artigos

científicos, o risco de interação medicamentosa na associação de diferentes classes de medicamentos anti-hipertensivos. Os dados foram obtidos em periódicos indexados nas bases de dados eletrônicos Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO).

Os critérios de inclusão foram artigos completos, disponíveis na íntegra e gratuitamente, publicados nos últimos quatorze anos (2008-2022), nos idiomas português e inglês, sobre as interações medicamentosas identificados na politerapia com fármacos anti-hipertensivos. Os documentos pagos, relatos de caso, resumos simples, artigos duplicados, que não consideravam a variável hipertensão arterial, bem como aqueles que não atendiam ao período cronológico estabelecido, foram excluídos deste estudo.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) caracteriza-se como patologia de caráter crônico, degenerativo e não transmissível, com gênese associada a diversos fatores, entre eles a genética, o sedentarismo, estresse, má alimentação, obesidade, tabagismo, ingestão alcoólica, entre outros, podendo provocar modificações funcionais e estruturais em órgãos alvo, como coração, rins, vasos sanguíneos e encéfalo (MORAIS et al., 2022).

Na HAS os valores da pressão arterial (PA) se mostram elevados e conservados maiores que 140 x 90 mmHg, mantendo-se dessa forma ao mesmo tempo ou de maneira isolada para pressão sistólica ou diastólica, estando frequentemente associada a alterações metabólicas no organismo com alto risco para o surgimento de eventos cardiovasculares não letais ou letais, complicações vasculares, infarto agudo do miocárdio, problemas renais e insuficiência cardíaca (BRASIL, 2020; BARROSO et al., 2021; MORAIS et al., 2022).

A depender do quadro clínico e gravidade da condição apresentada pelo paciente, o controle da HAS pode ser feito de forma não farmacológica ou farmacológica. O tratamento não farmacológico inclui mudanças nos hábitos alimentares, prática de atividade física, suspensão do tabagismo e consumo de álcool. Já o tratamento farmacológico, refere-se ao uso de medicamentos com base na monoterapia ou politerapia, prescritos de acordo com idade, quadro clínico e histórico familiar (CARVALHO; BIELLA; GRACIANI, 2017; ARAÚJO; FREITAS, 2022).

Os fármacos anti-hipertensivos subdividem-se em classes farmacológicas com mecanismos de ação específicos, cujo propósito principal é alcançar ou manter uma pressão arterial abaixo de 140x90 mmHg, entre eles os diuréticos (tiazídicos e diuréticos de alça), inibidores do sistema renina angiotensina (inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores de angiotensina e inibidores diretos da renina), fármacos simpaticolíticos (betabloqueadores, agonistas alfa2-adrenérgicos, alfa1-bloqueadores e simpaticolíticos centrais), vasodilatadores, bloqueadores dos canais de cálcio, etc. (MORAIS et al., 2022).

Os fármacos anti-hipertensivos de primeira escolha são os diuréticos,

betabloqueadores, inibidores da ECA ou bloqueadores dos canais de cálcio. Além disso, alguns deles não surtem os efeitos esperados quando administrados isoladamente, sendo necessário introduzir outras associações para obtenção de um efeito sinérgico, um tipo positivo de interação medicamentosa se aplicada de maneira racional (BARROSO et al., 2021; CAMPBELL et al., 2022).

O grande problema ocorre quando essas associações não produzem os efeitos farmacológicos adequados são feitas inadequadamente, aumentando o risco de interações medicamentosas potenciais, que podem gerar alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas em um ou mais fármacos, produzindo reações adversas, bem como intensificando ou impedindo o efeito de algum medicamento, comprometendo o tratamento e segurança do paciente (GELATTI et al., 2016; MORAIS et al., 2022).

A interação medicamentosa representa a modificação no efeito de um medicamento quanto administrado previamente ou de modo simultâneo com outra substância, podendo ser outros fármacos, substâncias químicas, alimentos e bebidas alcoólicas. Chamamos de sinergismo a associação de fármacos que resulta em uma intensificação do efeito farmacológico de maneira positiva, trazendo benefícios ao tratamento do paciente. Por outro lado, o antagonismo representa a interação negativa entre a combinação de medicamentos, onde um pode interferir na ação do outro, provocando sérios danos à saúde, que inclusive podem ser fatais (ANDRADE; SOUZA, 2018; SANTOS et al., 2021).

O risco de interações medicamentosas é de aproximadamente 13% em indivíduos que utilizam dois medicamentos, aumentando para 85% naqueles que fazem uso de mais de seis medicações concomitantemente. Entre os tipos de IM existem as farmacocinéticas, relacionada a transformações na concentração de pelo menos um dos fármacos durante as etapas de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação, interferindo diretamente no início da ação farmacológica, tempo de meia vida, concentração plasmática do ativo, etc. Ou ainda, a IM farmacodinâmica, onde pode ocorrer a interferência ou competição dos fármacos pelo mesmo sítio de ação, gerando sinergismo, potencialização do efeito farmacológico ou antagonismo do mecanismo de ação (MORAIS et al., 2022).

Neste contexto, as consequências relacionadas as interações medicamentosas são ineficácia terapêutica e manifestação de reações adversas, podendo ser menos severas ou mesmo fatais. Classificam-se as IM com base na intensidade leve, muitas vezes imperceptíveis e frequentemente não afeta de modo significativo o objetivo farmacológico; moderada, com efeitos negativos sobre o quadro clínico do indivíduo, podendo ser necessário tratamento adicional ou internações hospitalares por longos períodos; e grave, com potencial para provocar danos permanentes ou mesmo a morte do paciente (SANTOS et al., 2021; MORAIS et al., 2022).

Interação medicamentosa	Classe	Intensidade	Consequência clínica	Fonte
Espironolactona X Captopril	Diurético x IECA	Grave	Elevação da concentração sérica de K ⁺ em pacientes de risco	Frederico, 2012
Espironolactona X Digoxina	Diurético X Digitálico	Grave	O diurético pode atenuar o efeito inotrópico positivo da digoxina. Pode ocorrer o aumento da digoxina no soro.	Frederico, 2012
Hidroclorotiazida X Digoxina	Diurético X Digitálico	Grave	A tiazida pode induzir distúrbios eletrolíticos, que podem predispor arritmias induzidas pelos digitálicos	Frederico, 2012
Hidroclorotiazida X Furosemida	Diurético X Diurético	Grave	Apresentam efeitos sinérgicos que podem provocar diurese profunda e anormalidades eletrolíticas	Frederico, 2012
Digoxina X Verapamil / Digoxina X Amiodarona	Digitálico x Bloqueador dos canais de cálcio e antiarrítmico classe IV / Digitálico x antiarrítmico classe III	Grave	Aumento das concentrações séricas da digoxina, fármaco digitálico com baixo índice terapêutico	Morais et al., 2022
Amiodarona X Losartana	Antiarrítmico classe III x Bloqueador de angiotensina II	Moderada	Aumento dos níveis plasmáticos de losartana e redução dos níveis plasmáticos do seu metabólito ativo	Morais et al., 2022
Anlodipino X Atenolol / Atenolol X Captopril / Enalapril X Hidroclorotiazida	Bloqueador do canal de cálcio x betabloqueador / Betabloqueador x Inibidor da ECA / Inibidor da ECA x Diurético	Moderada	Diminuição intensificada da pressão arterial	Morais et al., 2022
Captopril X Digoxina /	Inibidor da ECA X Digitálico	Moderada	Redução da excreção da digoxina em pacientes portadores de disfunção renal	Morais et al., 2022
Furosemida X Enalapril / Furosemida X Captopril		Moderada	Hipotensão postural (primeira dose)	Morais et al., 2022
Furosemida X Propranolol		Moderada	Hipotensão e bradicardia	Morais et al., 2022
Hidroclorotiazida X Propranolol		Moderada	Risco aumentado de hiperglicemia e hipercalemia (em pacientes com hipertrigliceridemia)	Morais et al., 2022

Tabela 1 – Interações medicamentosas potenciais entre associações de fármacos anti-hipertensivos

Fonte: Elaborado pelos autores.

A severidade das interações medicamentosas depende das classes de fármacos anti-hipertensivos envolvidos. Por exemplo, a combinação entre um anti-hipertensivo inibidor da ECA e diurético poupador de potássio é considerada grave, uma vez que favorece uma elevação da concentração sérica de potássio em pacientes de alto risco, como é o caso dos indivíduos portadores de insuficiência renal (MATOS et al., 2009; FREDERICO, 2012).

Além disso, a associação entre um diurético de alça e um digitálico pode resultar em arritmias cardíacas pelo distúrbio eletrolítico induzido pelo diurético, entre eles uma elevação na excreção de potássio. Importante destacar que os fármacos digitálicos representam importância clínica significativa com relação a interação medicamentosa (MATOS et al., 2009).

Outra interação de relevância clínica é entre um diurético tiazídico e diurético de alça, que podem resultar em anormalidades eletrolíticas, hipotensão, depleção do volume extracelular, hipomagnesemia, alcalose metabólica, hiperglicemia (em pacientes diabéticos) e hipercalcemia (em pacientes com osteoporose) (MATOS et al., 2009; MORAIS et al., 2022).

O uso simultâneo de medicamentos anti-hipertensivos surge em decorrência da inefetividade clínica da monoterapia, sendo fundamental para garantir o controle dos níveis pressóricos dos pacientes. Dessa forma, é fundamental que as associações sejam feitas de maneira racional, com base em informações científicas, visando a segurança farmacoterapêutica e o sucesso do tratamento anti-hipertensivo.

4 | CONCLUSÃO

A hipertensão arterial é uma doença crônica, que na maioria dos casos, requer tratamento farmacológico por meio da politerapia, com uso concomitante de diferentes classes de medicamentos anti-hipertensivos. Esse fato favorece o surgimento de importantes interações medicamentosas, especialmente as de intensidade moderada e grave, como desequilíbrio eletrolítico, hipotensão, bradicardia, aumento dos níveis plasmáticos do fármaco e diminuição de seu metabolito ativo e problemas na excreção de determinadas substâncias em pacientes com disfunção renal.

As interações medicamentosas nem sempre são negativas, como nos casos de sinergismo farmacológico, que favorecem o tratamento do paciente. Entretanto, frequentemente as associações resultam em interações negativas e prejudiciais à saúde e segurança do paciente, bem como em inefetividade do tratamento.

Sendo assim, é fundamental a realização de estudos específicos que verifiquem as associações entre medicamentos anti-hipertensivos que aumentam os riscos de interações medicamentosas, possibilitando maior conhecimento aos profissionais da saúde na promoção de um tratamento efetivo, adequado e seguro.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, K. V. F.; SOUZA, A. M. **Prevalência de interações medicamentosas potenciais em indivíduos hipertensos acompanhados na estratégia de saúde da família.** Journal of Health & Biological Sciences,6 (4), 405-411, 2018.

ARAÚJO, M. O. S.; FREITAS, R. M. C. Atenção farmacêutica ao paciente idoso no uso de anti-hipertensivos Pharmaceutical attention to the elderly patient using. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 6, p. 43983-44001, 2022.

BARROSO, W. K. S. *et al.* **Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial–2020.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 116, p. 516-658, 2021.

BRASIL. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Nefrologia. **Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial.** Diretrizes, v. 116, n. 3, 2020.

CAMPBELL, N. R.C *et al.* **Diretrizes de 2021 da Organização Mundial da Saúde sobre o tratamento medicamentoso da hipertensão arterial: repercussões para as políticas na Região das Américas.** Revista Panamericana de Salud Pública, v. 46, 2022.

CARVALHO, F. A.; BIELLA, C. A.; GRACIANI, F. S. **Riscos de interação medicamentosa em pacientes hipertensos: um estudo em grupo específico de pacientes que fazem uso de anti-hipertensivos.** Journal Health Science Institute, v. 35, n. 09, p. 215-218, 2017.

FREDERICO, P. M. **Interações medicamentosas potenciais dos anti-hipertensivos: uso perigoso entre idosos.** 2012. Tese de Doutorado.

GELATTI, G. T. *et al.* **Perfil de anti-hipertensivos e potenciais interações medicamentosas em mulheres climatéricas.** Rev. bras. hipertens, v. 23, n. 3, p. 66-73, 2016.

MATOS, V. T. *et al.* **Avaliação das interações medicamentosas em prescrições hospitalares de pacientes sob uso de anti-hipertensivos.** Latin Am J Pharm, v. 28, n. 4, p. 501-6, 2009.

MIBIELLI, P. *et al.* **Interações medicamentosas potenciais entre idosos em uso dos anti-hipertensivos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do Ministério da Saúde do Brasil.** Cadernos de Saúde Pública, v. 30, p. 1947-1956, 2014.

MORAIS, K. B. *et al.* **Interações medicamentosas com anti-hipertensivos.** Research, Society and Development, v. 11, n. 2, p. e4411225488-e4411225488, 2022.

SANTOS, B. S. *et al.* **Interações medicamentosas potenciais e polifarmácia em prescrições de pacientes acompanhados por farmacêuticos clínicos em unidades de terapia intensiva.** RECIMA21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218, v. 2, n. 9, p. e29674-e29674, 2021.

SANTOS, J. C.; JUNIOR, M. F.; RESTINI, C. B. A. **Potenciais interações medicamentosas identificadas em prescrições a pacientes hipertensos.** Rev Bras Clin Med, v. 10, n. 4, p. 308-17, 2012.