doi.org/10.51891/rease.v12i11.31658

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENVOLVENDO ANTI-HIPERTENSIVOS- UMA REVISÃO DE LITERATURA

Gabriela de Melo Santos[1]
Suyara de Sá Barreto Muniz Mota[2]

RESUMO: A Hipertensão Arterial sistêmica (HAS), é considerada uma doença muito prevalente e com baixo índice de controle, as pessoas com HAS tem alta morbimortalidade, O aumento da idade, quantidade de medicamentos prescritos e falta de conhecimento da abordagem sobre interações medicamentosas por profissionais médicos são as principais causas de reações adversas por interação medicamentosa. Este estudo teve como objetivo fazer um levantamento bibliográfico das interações medicamentosas com anti-hipertensivos evidenciados em estudos que realizaram análise de interações medicamentosas in vivo, a pesquisa foi realizada nas bases de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), e na BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). As classes de medicamentos abordadas nos artigos variaram entre anti-hipertensivos e hipoglicemiantes (n=3); anti-hipertensivos e anti-hipertensivos (n=2); anti-hipertensivos e fitoterápicos (n=2); anti-hipertensivo e inibidor de fosfodiesterase (n=1) anti-hipertensivos e AINES (n=1); anti-hipertensivos e antimicrobianos (n=2); anti-hipertensivos e antidepressivo (n=1); anti-hipertensivos e estatinas (n=2); anti-hipertensivo e imunossupressor (n=1); anti-hipertensivo e antipsicótico (n=1) e anti-hipertensivo e antiarrítmico (n=1).Os resultados apresentaram uma diversidade de interações medicamentosas com anti-hipertensivos, entretanto, com pouca variedade de medicamentos analisados.

Palavras-chave: Anti-hipertensivo. Interações medicamentosas. Hipertensão Arterial.

ABSTRACT: Systemic arterial hypertension (sah) is a highly prevalent condition with a low rate of control, and individuals with sah face high morbidity and mortality. Advancing age, a high number of prescribed medications, and a lack of knowledge among medical professionals regarding drug-drug interactions are the primary causes of adverse reactions resulting from such interactions. This study aimed to conduct a literature review of drug-drug interactions involving antihypertensive agents, as evidenced by studies that performed *in vivo* analyses. The research was carried out using the lilacs (latin american and caribbean health sciences literature) and vhl (virtual health library) databases. The drug classes addressed in the articles included: antihypertensives and hypoglycemic agents (n=3); antihypertensives and other antihypertensives (n=4); antihypertensives and herbal medicines (n=2); antihypertensives and nsaids (n=1); antihypertensives and antimicrobials (n=2); antihypertensives and antidepressants (n=1); antihypertensives and statins (n=2); antihypertensives and immunosuppressants (n=1); and antihypertensives and antiarrhythmics (n=1). The results revealed a diverse range of drug-drug interactions involving antihypertensive agents; however, the variety of specific medications analyzed was limited.

Keywords: Antihypertensive. Drug interactions. Arterial hypertension.

[1]Farmacêutica com especialização em Farmácia Hospitalar. Centro universitário de Juazeiro do Norte-UNIJUAZEIRO. Faculdade de Juazeiro doNorte.
[2]Farmacêutica com pós graduação em Farmácia clínica e hospitalar. Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte- FMJ.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) se trata de uma doença crônica não transmissível (DCNT), multifatorial, caracterizada pelo aumento constante da pressão arterial, onde a pressão arterial sistólica (PAS) se apresenta maior/igual 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) maior/igual 90 mmHg (Diretrizes Brasileiras para Hipertensão Arterial, 2020).

Tal doença é um sério problema de saúde pública tanto no Brasil como no mundo, sendo também uma das causas de queda de expectativa e qualidade de vida. O tratamento aborda condutas medicamentosas e não medicamentosas para redução dos níveis de pressão (LIMA et al. 2021).

A Hipertensão Arterial sistêmica (HAS), é considerada uma doença muito prevalente e com baixo índice de controle, as pessoas com HAS tem alta morbimortalidade e para eficácia da terapia medicamentosa, são associados dois ou mais fármacos para hipertensão (ANDRADE; SOUZA, 2018). O aumento da idade, quantidade de medicamentos prescritos e falta de conhecimento da abordagem sobre interações medicamentosas por profissionais médicos são as principais causas de reações adversas por interação medicamentosa (BARBOSA; MEDEIROS, 2018).

Buscar conhecimento e evidências robustas sobre esta temática se faz essencial no campo de atuação dos profissionais de saúde, sobretudo na rotina do profissional farmacêutico, o que impacta diretamente na qualidade da assistência prestada aos usuários dos serviços de saúde.

A presente pesquisa teve como objetivo fazer um levantamento bibliográfico das interações medicamentosas com anti-hipertensivos evidenciados em estudos farmacológicos in vivo.

A avaliação técnica de prescrição, orientação de uso dos medicamentos e seguimento farmacoterapêutico são algumas das atribuições do farmacêutico em diversos tipos de estabelecimento de saúde, para efetiva contribuição deste profissional com a evolução dos pacientes é necessária atualização e procura constante em literatura das interações medicamentosas que podem influenciar nas metas terapêuticas desejadas.

Desta forma este trabalho tratou-se de uma revisão integrativa de literatura com abordagem qualitativa, utilizando como fonte as bases de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde).

MÉTODOS

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos estudos in vivo publicados entre 2012 e 2022 que avaliassem interações medicamentosas com fármacos para Hipertensão Arterial demonstrados in vivo, sendo eles em língua portuguesa, espanhola ou inglesa.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos estudos que se tratavam de revisões de literatura, e que não obedecessem aos critérios de inclusão.

PERÍODO DE ESTUDO

A pesquisa foi realizada no período entre os meses de julho e outubro de 2022.

TERMOS DE PESQUISA

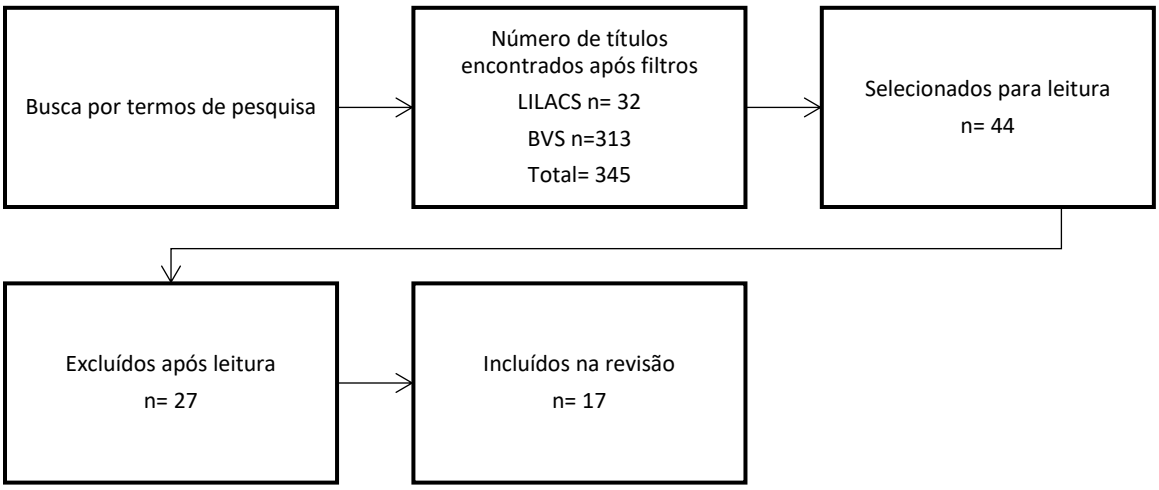
A seleção dos trabalhos foi realizada na LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), e na BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), utilizando palavras interações e medicamentos e descritor anti-hipertensivos consultados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde).

ANÁLISE E ORGANIZAÇÃO DOS DADOS

As principais informações extraídas após leitura seletiva dos artigos, foram agrupadas em tabela contendo título, tema, metodologia e conclusões, para posterior análise dos estudos selecionados.

A busca em literatura foi organizada em uma sequência de etapas conforme descrito no fluxograma 1.

Fluxograma 1- Etapas da revisão de literatura



Fonte: próprio autor

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As classes de medicamentos abordadas nos artigos incluídos variaram entre anti-hipertensivos e hipoglicemiantes (n=3); anti-hipertensivos e anti-hipertensivos (n=2); anti-hipertensivos e fitoterápicos (n=2); anti-hipertensivo e inibidor de fosfodiesterase (n=1) anti-hipertensivos e AINE (n=1); anti-hipertensivos e antimicrobianos (n=2); anti-hipertensivos e antidepressivo (n=1); anti-hipertensivos e estatinas (n=2); anti-hipertensivo e imunossupressor (n=1); anti-hipertensivo e antipsicótico (n=1) e anti-hipertensivo e antiarrítmico (n=1).

As interações medicamentosas relatadas nos estudos incluídos na revisão estão descritas na tabela 1.

Tabela 1- Interações medicamentosas encontradas nos estudos incluídos na revisão

Título da pesquisa	Desfecho/conclusão
Interação farmacodinâmica e farmacocinética da losartana com a combinação glimepirida-metformina em ratos e coelhos	A losartana induziu discreta redução de glicose no sangue de ratos e coelhos normais, já nos animais com diabetes tratados com metformina + glimepirida, resultou em maior redução da glicemia e aumento dos níveis de insulina.
Interações farmacocinéticas e hemodinâmicas entre anlodipino e losartana em seres humanos	Após a coadministração das duas drogas, fez-se avaliação dos parâmetros laboratoriais e verificou-se a redução da exposição e o aumento da depuração de losartana.

A influência do telmisartan na farmacocinética e farmacodinâmica da metformina.	A concentração máxima e curva concentração –tempo de metformina reduziu significativamente após a administração de telmisartana, houve redução da biodisponibilidade, porém, a resultou em pouca redução da ação hipoglicemiante.
Avaliação da Interação Farmacocinética e Farmacodinâmica Medicamentosa de Sacubitril/Valsartana (LCZ696) e Sildenafil em Pacientes com Hipertensão Leve a Moderada	A coadministração resultou em efeito aditivo na redução da PA média do que apenas sacubitril valsartana.
A rifampicina reverte o efeito da nicardipina induzindo hipertensão essencial não controlada.	Redução da concentração plasmática de nicardipina a nível indetectável, após 5 horas da coadministração entre os dois medicamentos.
A telmisartana aumenta a exposição sistêmica à rosuvastatina após doses únicas e múltiplas, e estudos in vitro mostram que a telmisartana inibe o transporte de rosuvastatina mediado por ABCG2	telmisartana aumentou significativamente a concentração de rosuvastatina, entretanto, sem diferença significativa entre o grupo saudável e o grupo com terapia de longo prazo de rosuvastatina e com indivíduos com diferentes genótipos para o transportador ABCG2.
Avaliação de uma interação farmacocinética potencial entre nebivolol e bupropiona em voluntários saudáveis.	A associação dos medicamentos resultou no aumento das concentrações plasmáticas de nebivolol e do seu metabólito ativo em comparação com nebivolol sozinho.
Considerações farmacocinéticas no tratamento da hipertensão em pacientes medicados com risperidona - pensando em interações CYP2D6 clinicamente relevantes	A dose diária média não mudou entre os grupos, e a relação concentração dose foi significativamente maiores para risperidona-anlodipino do que risperidona-metoprolol.
Efeitos de antibióticos administrados por via oral na biodisponibilidade da anlodipino: interação medicamentosa mediada pela microbiota intestinal	A coadministração reduziu o metabolismo do anlodipino pela microbiota intestinal.
Envolvimento do CYP 3A5 na interação entre tacrolimus e nicardipina: relato de caso	Redução da concentração plasmática do tacrolimus quando coadministrado com a nicardipina.
Interação medicamentosa in vitro e in vivo de losartana e glimepirida em ratos e seu possível mecanismo.	O estudo in vivo mostrou uma elevação das concentrações de glimepirida, o que divergiu do estudo in vitro, onde a glimepirida inibiu as concentrações de losartana.
Modelagem da interação farmacocinética/farmacodinâmica entre irbesartana e hidroclorotiazida em indivíduos normotensos.	Apesar do aumento da depuração da hidroclorotiazida, foi visto um sinergismo para redução da PA quando utilizadas as duas drogas juntas, demonstrado pelo aumento da eficácia da irbesartana.
Interação farmacocinética entre rosuvastatina e olmesartana: um estudo cruzado de dose múltipla, randomizado, aberto, de 3 períodos, em indivíduos coreanos saudáveis do sexo masculino.	Houve alterações na farmacocinética do metabolito ativo da rosuvastatina após a administração simultânea com olmesartana, porém, não foram de significância clínica.
Interação farmacocinética entre scutellarina e valsartana em ratos.	Foi vista a redução da depuração plasmática de scutellarina, quando em uso concomitante com valsartana.
Efeito de naproxeno e acetaminofeno na redução da pressão arterial por ramipril, valsartana e alisquireno em pacientes hipertensos	Durante o acompanhamento foi visto que o naproxeno aumentou significativamente a pressão arterial dos pacientes tratados com ramipril e valsartana, já o acetaminofeno aumentou significativamente a pressão arterial para os 3 grupos de medicamentos, além de produzir um leve aumento na frequência cardíaca.

Interação clinicamente importante entre metoprolol e propafenona.	Observou-se a redução do metabolismo do metoprolol em dose acima de 100 mg, quando coadministrado com propafenona.
Interação farmacocinética entre losartana e *Rhodiola rosea* em coelhos.	A *R. rosea* alterou de forma significativa as características farmacocinéticas do losartana após coadministração oral a coelhos.

Dentre os parâmetros avaliados nos estudos para identificar e mensurar as interações medicamentosas destacam-se os níveis séricos dos medicamentos isoladamente e em associação, modelos farmacocinéticos e medidas de pressão arterial e frequência cardíaca.

A classe de anti-hipertensivo que mais se repetiu foram os antagonistas dos receptores de angiotensina II, (Losartana, Telmisartana, Valsartana, Irbesartana e Olmesartana) seguido pelos antagonistas dos canais de cálcio (Anlodipino e Nicardipino) e pelos Betabloquedores (Metoprolol e Propranolol).

Os medicamentos presentes nessas interações variaram entre os hipoglicemiantes, anti-hipertensivos, estatinas, AINES, fitoterápicos, antidepressivo, imunossupressor, antiarrítmico, inibidor de fosfodiesterase tipo 5, e antibióticos, sendo as duas primeiras mais prevalentes, estas classes terapêuticas são frequentemente associadas em pacientes hipertensos com comorbidades como diabetes mellitus.

Resultados semelhantes foram encontrados em outras revisões, como em Morais et al. (2022), que dividiram as interações medicamentosas encontradas em anti-hipertensivos e outros fármacos do sistema cardiovascular; anti-hipertensivos e hipoglicemiantes; anti-hipertensivos e AINES; e anti-hipertensivos e outras classes farmacológicas.

Maia e Freitas (2021), realizaram uma revisão de literatura onde as interações identificadas prevaleciam entre a associação de diferentes classes de anti-hipertensivos, como os diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) e anti-hipertensivos da classe dos bloqueadores adrenérgicos (BRA) e o AAS da classe dos anti-inlamatórios não esteroidais (AINES).

Já um estudo observacional realizado por Alves et al. (2019) com 22 pacientes hipertensos e diabéticos, identificou a presença de 13 interações medicamentosas, onde os medicamentos mais prescritos foram Metformina, Losartana e Hidroclorotiazida, entretanto, os que estiveram mais envolvidos em interações foram respectivamente a Metformina, Hidroclorotiazida e Enalapril.

Semelhante a isto, a pesquisa observacional conduzida por Neto; Junior; Crozara (2017), em um centro de reabilitação multiprofissional, acompanhou 37 pacientes ambulatoriais, e elencou como os medicamentos mais utilizados a sinvastatina, AAS, Metformina, Omeprazol, Atenolol, Enalapril, Losartana, Hidroclorotiazida e Alopurinol respectivamente. Dentre as interações potenciais identificadas, foram consideradas grave aquelas entre os anti-hipertensivos Enalapril e Espironolactona e Enalapril-Losartana.

Um estudo de revisão sistemática realizado por Villa et al. (2014), avaliou os relatos de interações entre AINES e anti-hipertensivos, classificando-os quanto a relevância clínica, onde foram identificadas 21 interações, sendo classificadas como de médio (23,8%) e alto risco (76,2%).

Em um grupo de mulheres hipertensas acompanhadas no estudo de Gellati et al. (2016), 54,72% estavam expostas a interações relacionadas a anti-hipertensivos, o número de interações estimado foi de 75, sendo 39 tipos diferentes, onde os mais frequentes foram entre enalapril e hidroclorotiazida, enalapril e AAS, e captopril e hidroclorotiazida.

As interações identificadas nas pesquisas avaliadas demonstram variações de concentrações séricas entre medicamentos, causando redução do efeito anti-hipertensivo ou aumento dos níveis dos medicamentos que foram utilizados concomitantemente, entretanto, fatores como a população estudada (espécie, número de participantes), e parâmetros utilizados para análise, são pouco homogêneos, dessa forma, os resultados obtidos podem não ter a mesma proporção ou serem reprodutíveis em diferentes estudos.

CONCLUSÃO

Os resultados apresentaram uma diversidade de interações medicamentosas com anti-hipertensivos, entretanto, com pouca variedade de medicamentos, quando comparado com outros relatos em literatura, o que pode ser atribuído aos critérios de inclusão e exclusão, e a quantidade de bases de dados utilizadas, pois, boa parte das pesquisas encontradas com os termos utilizados para este estudo, foram observacionais, e de revisão de literatura. Diante da bibliografia revisada, verifica-se que novas pesquisas que abordem as mesmas classes farmacológicas e diferentes metodologias são de relevância para conseguir dados mais robustos.

REFERÊNCIAS

BARROSO *et al*. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial-2020. **Arq Bras Cardiol,** Rio de Janeiro v.116, n. 3, p. 516- 658, 2021.

LIMA *et al*. Hipertensão arterial: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v.4, n.4, p. 16417-16427 Jul./Ago. 2021

ANDRADE, K. V. F; SOUZA, A. M. Prevalência de interações medicamentosas potenciais em indivíduos hipertensos acompanhados na estratégia de saúde da família. **J. Health Biol Sci**, Feira de Santana, v. 6, n.4 p.405-411, 2018.

BARBOSA, K. L; MEDEIROS, K. C. S. Interação medicamentosa: um agravo à saúde fragilizada. **Rev. Aten. Saúde**, São Caetano do Sul, v. 16, n. 58, p. 84-92, out./dez, 2018

NAGARAJUE, B; ANILKUMAR, K. V; Pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction of losartan with glimepiride-metformin combination in rats and rabbits**. Indian J Pharmacol,** v. 53, n.6, p. 465–470, Nov/Dez 2021.

PARQUE *et al*. Pharmacokinetic and haemodynamic interactions between amlodipine and losartan in human beings. **Basic Clin Pharmacol Toxicol,** v. 125, n. 4, p. 345-352, Out, 2019.

WEN, J. *et al.* The influence of telmisartan on metformin pharmacokinetics and Pharmacodynamics. **J Pharmacol Sci,** v. 139, n.1, p. 37-41, Jan, 2019.

HISIAO, H. L *et al*. Evaluation of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug-Drug Interaction of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) and Sildenafil in Patients With Mild-to-Moderate Hypertension. **Clin Pharmacol Ther** , v. 103, n. 3, p. 468-476, Mar, 2018

CORDEANU, E. M *et al.* Rifampicin reverses nicardipine effect inducing uncontrolled essential hypertension. **Fundam Clin Pharmacol** , v. 31, n. 5, p. 587-589, Out, 2017

HU, M. *et al.* Telmisartan increases systemic exposure to rosuvastatin after single and multiple doses, and in vitro studies show telmisartan inhibits ABCG2-mediated transport of rosuvastatin. **Eur J Clin Pharmacol ,** v. 72, n.12, p. 1471-1478, Dez, 2016

GHELDIU, A. M *et al.* Assessment of a Potential Pharmacokinetic Interaction between Nebivolol and Bupropion in Healthy Volunteers. **Pharmacology** , v. 98, n. 3-4, p. 190-8, 2016

PAUZEN, M. *et al.* Pharmacokinetic considerations in the treatment of hypertension in risperidone-medicated patients - thinking of clinically relevant CYP2D6 interactions. **J Psychopharmacol** , v. 30, n. 8, p. 803-9, 2016

YOO, H. H, *et al.* Effects of orally administered antibiotics on the bioavailability of amlodipine: gut microbiota-mediated drug interaction. **J Hypertens** , v. 34, n.1, p. 156-62, Jan, 2016

SASSI, M. B. *et al.* Involvement of CYP 3A5 In the Interaction Between Tacrolimus and Nicardipine: A Case Report. **Curr Drug Saf** , v. 10, n. 3, p. 254-6, 2015.

CHEN, S. Z. *et al.* In vitro and in vivo drug-drug interaction of losartan and glimepiride in rats and its possible mechanism. **Pharmacology** , v. 95,n. 3-4, p. 133-8, 2015

HEDAYA, M. A; HELMY, S. A. Modeling of the pharmacokinetic/pharmacodynamic interaction between irbesartan and hydrochlorothiazide in normotensive subjects. **Biopharm Drug Dispos** , v. 36, n. 4, p. 216-31, May, 2015

ROH, H. *et al.* Pharmacokinetic interaction between rosuvastatin and olmesartan: a randomized, open-label, 3-period, multiple-dose crossover study in healthy Korean male subjects. **Clin Ther** , v. 36, n. 8, p.1159-70, Ago, 2014

CUI, M. Y. *et al.* Pharmacokinetic interaction between scutellarin and valsartan in rats. **Yao Xue Xue Bao** , v. 48, n.4, p. 541-6, Abr, 2013.

GUALTIEROTTI, R. *et al.* Effect of naproxen and acetaminophen on blood pressure lowering by ramipril, valsartan and aliskiren in hypertensive patients. **Expert Opin Pharmacother** , v. 14, n.14, p. 1875-84, Out, 2013 .

DURIVOVA, J. *et al.* Clinically important interaction between metoprolol and propafenone. **Can Fam Physician** , v. 59, n.4, p. 373-5, Abr, 2013

SPANAKIS, M. *et al.* Pharmacokinetic interaction between losartan and Rhodiola rosea in rabbits. **Pharmacology** , v. 91, n. 1-2, p. 112-6, 2013
MORAIS *et al*. Interações medicamentosas com anti-hipertensivos. **Research, Society and Development,** Vargem Grande Paulista, v. 11, n. 2, 2022

ALVES *et al*. Avaliação das interações medicamentosas entre antihipertensivos e hipoglicemiantes orais. **Id on Line Rev. Mult. Psic**, V.13, N. 44, p. 374-392, 2019

NETO, L. M; JUNIOR, V. L. C; CROZARA, M. A. Interações medicamentosas potenciais em pacientes ambulatoriais. **O Mundo da Saúde**, São Paulo, v. 41, n.1, p.107-115, 2017

CAVALCANTE, N. C. **Potenciais interações medicamentosas na farmacoterapia de hipertensos cadastrados no programa hiperdia de uma unidade integrada de saúde da família do município de joão pessoa-PB**. 2014, Monografia (Graduação em Farmácia). Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2014.

VILLA, J. *et al.* Relevancia clínica de las interaciones medicamentosas entre antiinflamatorios no esteroideos y anti-hipertensivos. **Aten Primaria**, v. 46, n. 9, p.464-474, 2014

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