

Perfil de anti-hipertensivos e potenciais interações medicamentosas em mulheres climatéricas

Antihypertensive profile and potential drug interactions in climacteric women

Gabriela Tassotti Gelatti¹, Jerry Berlezi Kal¹, Daiana Meggiolaro Gewehr¹, Vanessa Adelina Casali Bandeira¹, Karla Renata de Oliveira¹, Christiane de Fátima Colet¹, Evelise Moraes Berlezi¹

RESUMO

Introdução: No sexo feminino, além da hipertensão arterial sistêmica, o climatério é considerado fator de risco cardiovascular devido ao declínio gradativo da produção de estrogênio e sua privação na menopausa. Nesse processo, pelo aumento das comorbidades, estima-se um elevado consumo de medicamentos e risco de interações medicamentosas no período. **Objetivo:** Identificar os anti-hipertensivos utilizados pelas mulheres climatéricas e as potenciais interações recorrentes da associação desses e os demais medicamentos utilizados. **Materiais e métodos:** A amostra foi constituída por 53 mulheres com idades entre 35 e 65 anos, atendidas nas Estratégias Saúde da Família I, VII e VIII do município de Ijuí/RS e que fazem parte da pesquisa institucional “Estudo do Envelhecimento Feminino”. Para identificar as interações e respectivo nível de severidade foi utilizada a base de dados Micromedex[®]. **Resultados:** As 53 mulheres estudadas apresentaram média de idade de $52,77 \pm 7,40$ anos. Quando considerados exclusivamente os medicamentos com ação anti-hipertensiva, o número variou entre um e quatro com média de $1,77 \pm 0,85$. O anti-hipertensivo mais utilizado foi enalapril (49,06%) seguido de hidroclorotiazida (47,17%). A monoterapia prevaleceu (41,51%), seguida pela associação de dois medicamentos (37,73%). A média de interações que envolveram o uso de anti-hipertensivos foi de $1,42 \pm 2,08$ por mulher, sendo que 29 mulheres estavam expostas a 75 interações; destas, 12 de severidade grave e 63 moderadas. **Conclusões:** A maioria das mulheres estudadas está exposta a interações medicamentosas negativas relacionadas ao tratamento anti-hipertensivo. Isso demonstra que é necessária uma maior atenção pelos profissionais da saúde para se evitar possíveis efeitos adversos.

PALAVRAS-CHAVE

Climatério; interações de medicamentos; hipertensão.

ABSTRACT

Introduction: In females, as well as hypertension, menopause is considered a cardiovascular risk factor due to the gradual decline of estrogen production and its deprivation in menopause. In this process, by rising of comorbidities, it is estimated a high consumption of drugs and risk of drug interactions in this period. **Objective:** Identify the antihypertensives used by menopausal women and the potential interactions recurrent of associating these and other drugs used. **Methods:** The sample consisted of 53 women aged between 35 and 65 years, attended the Health Strategies Family I, VII and VIII of the city of Ijuí/RS and that are part of the institutional research “Study of the Aging Female”. To identify interactions and their level of severity, Micromedex[®] database was used. **Results:** 53 women studied had a mean age of 52.77 ± 7.40 years. When considering only the medication with antihypertensive action, the number ranged between one and four with an average of 1.77 ± 0.85 . The most commonly used antihypertensive was enalapril (49.06%) followed hydrochlorothiazide (47.17%). Monotherapy prevailed (41.51%), followed by the combination of two drugs (37.73%). The mean interactions that involved the use of antihypertensive was 1.42 ± 2.08 for women, and 29 women were exposed to 75 interactions of these 12 severe and 63 moderate severity. **Conclusions:** Most women studied are exposed to negative drug interactions related to antihypertensive treatment. This shows that greater attention by health professionals is necessary to avoid these potential adverse effects.

KEYWORDS

Climacteric; drug interactions; hypertension.

Recebido em: 23/06/2016. Aprovado em: 25/10/2016.

¹Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ) – Ijuí (RS), Brasil.

Correspondência para: Gabriela Tassotti Gelatti – Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Rua do Comércio, 3.000 – Bairro Universitário – CEP: 98700-000 – Ijuí (RS), Brasil – E-mail: gabriela.gelatti@hotmail.com

Fonte de financiamento: nenhuma.

Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), ao mesmo tempo em que é considerada uma doença crônica, é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares.¹ Nesse contexto, é imprescindível a adoção de medidas terapêuticas para o controle pressórico. Pois, caso a HAS não seja detectada precocemente e tratada adequadamente, pode ocasionar danos graves que incluem infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência renal e morte.²

No que se refere às mulheres, além da HAS, o climatério é considerado um fator de risco cardiovascular por ocasionar, entre outras alterações, o declínio gradativo da produção estrogênica até sua privação na fase da menopausa.³ Os efeitos das alterações hormonais repercutem, principalmente, na incidência de HAS, doenças cardiovasculares, osteoporose, hipotireoidismo, obesidade, diabetes mellitus, transtornos psicossociais, entre outros.^{4,5} Desse modo, as mulheres apresentam maiores chances de uso de medicamentos em relação aos homens, os quais aumentam o consumo com a idade.⁶⁻⁸

Nesse contexto, infere-se que a associação de medicamentos não garante, necessariamente, maior efetividade do tratamento. Embora possa ter vantagens, ou ser necessária, a interação entre medicamentos pode desencadear um maior número de efeitos indesejados, possibilitando variação no tratamento terapêutico almejado.⁹ Embora haja interações benéficas e úteis, há também interações que reduzem a eficácia de um fármaco ou podem aumentar a sua toxicidade.¹⁰

Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi identificar os medicamentos anti-hipertensivos utilizados pelas mulheres climatéricas, e verificar as associações entre eles e as potenciais interações decorrentes da utilização desses com os demais medicamentos.

MÉTODOS

O estudo apresenta delineamento transversal, retrospectivo e analítico. A população é composta por mulheres, com idades entre 35 e 65 anos, atendidas nas Estratégias Saúde da Família (ESF) I, VII e VIII do município de Ijuí, Rio Grande do Sul, e que participam da pesquisa institucional "Estudo do Envelhecimento Feminino", aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ), sob o Parecer Consubstanciado nº 864.988. O presente estudo é um subprojeto vinculado à pesquisa institucional supracitada, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIJUÍ sob Parecer Consubstanciado nº 968.620.

Para constituir a amostra, foram selecionadas, do banco de dados da referida pesquisa, as mulheres que utilizavam pelo menos um medicamento com indicação anti-hipertensiva classificados conforme a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão.¹¹

As variáveis de interesse foram: dados sociodemográficos e os medicamentos utilizados.

Os medicamentos foram classificados do primeiro ao quinto nível de acordo com a Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC).¹² No sistema da classificação ATC, as substâncias ativas dos medicamentos são divididas em diferentes grupos de acordo com o órgão ou sistema em que atuam, suas propriedades terapêuticas e farmacológicas e propriedades químicas. Essa classificação apresenta cinco níveis diferentes. Assim, o primeiro nível refere-se ao grupo anatômico principal, o segundo nível é o subgrupo terapêutico do medicamento, o terceiro nível é o subgrupo farmacológico, o quarto nível refere-se ao subgrupo químico e o quinto nível a substância química.

Para o presente estudo, foram identificadas e classificadas as interações entre os anti-hipertensivos e os outros medicamentos por meio da base de dados Micromedex®,¹³ que classifica quanto à severidade em:

- grave: a interação pode representar perigo à vida e/ou requerer intervenção médica para diminuir ou evitar efeitos adversos graves;
- moderada: a interação pode resultar em exacerbação do problema de saúde do paciente e/ou requerer uma alteração no tratamento;
- leve: a interação resultaria em efeitos clínicos limitados. As manifestações podem incluir um aumento na frequência ou gravidade dos efeitos colaterais, mas geralmente não requerem uma alteração importante no tratamento.

Para a análise dos dados, foi utilizado o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) (versão 20). Para as variáveis categóricas, utilizou-se frequência relativa e absoluta; e, para as variáveis quantitativas, média e desvio padrão. Utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson (r) para avaliar a correlação entre idade e uso de medicamentos anti-hipertensivos, idade e interações envolvendo anti-hipertensivos e número de anti-hipertensivos em uso e número de interações envolvendo esses medicamentos.

RESULTADOS

Das 168 mulheres participantes da pesquisa, foram incluídas no presente estudo 53 (31,5%) mulheres hipertensas, com idade média de $52,77 \pm 7,40$ anos. Em relação ao uso de medicamentos, verificou-se a mediana de três medicamentos prescritos, quando considerados exclusivamente os anti-hipertensivos, o número variou de um a quatro com média de $1,77 \pm 0,85$. O anti-hipertensivo mais utilizado foi o enalapril (49,06%) seguido de hidroclorotiazida (47,17%), conforme Tabela 1. Não houve correlação entre a idade e o número de anti-hipertensivos utilizados e a idade e potenciais interações envolvendo anti-hipertensivos.

Na Tabela 2 pode-se observar que 41,51% das mulheres utilizam anti-hipertensivos em monoterapia, sendo enalapril (22,64%) o mais utilizado, seguido de propranolol (7,55%). Além disso, verificou-se a associação de dois anti-hipertensivos em 37,73% das mulheres, principalmente entre enalapril e hidroclorotiazida (11,98%), seguida pela associação de três a quatro anti-hipertensivos, utilizados por 16,98% e 3,77% das mulheres, respectivamente.

Identificou-se que 29 (54,72%) mulheres estão expostas a interações envolvendo o uso de anti-hipertensivos (Tabela 3 e Tabela 4), com média de interações de $1,42 \pm 2,08$ por mulher. Destas, 15 (51,72%) apresentaram mais de uma interação. Salienta-se que 5 (17,24%) mulheres apresentaram 6 ou mais potenciais interações medicamentosas. Foi verificada correlação entre o número de anti-hipertensivos utilizados e o número de potenciais interações medicamentosas relacionadas aos mesmos ($r = 0,673$).

Verificou-se um total de 39 interações distintas, totalizando 75 interações. Destas, a mais frequente foi entre enalapril e hidroclorotiazida (18,87%), seguido de enalapril e ácido acetilsalicílico (AAS) (11,32%), e captopril e hidroclorotiazida (9,43%). Com relação à severidade das interações, 8 mulheres estão potencialmente expostas a 12 (16,00% das interações) interações graves (Tabela 3), e 26 mulheres a 63 (84,00% das interações) interações moderadas (Tabela 4), que envolveram os anti-hipertensivos utilizados concomitantemente a outras classes de medicamentos. Com relação às interações graves, destaca-se que 1 mulher está exposta a 3 interações, e 2 mulheres a 2 interações.

DISCUSSÃO

A prevalência de hipertensão referida no presente estudo foi semelhante à encontrada pela Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (Vigitel),¹⁴ que identificou hipertensão em 33,2% das mulheres brasileiras nessa faixa etária, dados superiores aos do sexo masculino. Além disso, estudos recentes apontam que as mulheres são as maiores usuárias de anti-hipertensivos.^{15,16} Quanto ao número médio de medicamentos anti-hipertensivos utilizados, em um estudo com idosos de Porto Alegre/RS (no qual 65,5% dos participantes eram mulheres, com idade média de 70,7 anos) foi encontrada média de 1,96 medicamentos anti-hipertensivos utilizados.¹⁷ Verifica-se, em estudos com a população brasileira, que a prevalência de hipertensão aumenta com a idade^{18,19} e, conseqüentemente, ocorre aumento no consumo de anti-hipertensivos. No presente estudo, no entanto, o uso destes não foi associado à idade, uma vez que as mulheres incluídas apresentavam faixa etária específica, entre 35 e 65 anos.

Em estudo realizado em Parobé, Rio Grande do Sul, com usuários do programa Hiperdia, no qual 85% dos participantes eram do sexo feminino, o anti-hipertensivo mais utilizado foi captopril (53,5%), seguido de hidroclorotiazida (48,8%).²⁰ O mesmo resultado foi encontrado em estudo realizado em Ponta Grossa, Paraná, no qual se verificou uso de captopril por 27,3% dos usuários e de hidroclorotiazida por 25,3% deles.²¹ Esses dados foram semelhantes aos encontrados no presente estudo, que identificou um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) como o principal medicamento utilizado, seguido por hidroclorotiazida (Tabela 1). Contudo, o enalapril apresenta, em relação

Tabela 1. Distribuição dos medicamentos anti-hipertensivos utilizados pelas mulheres climatéricas cadastradas nas ESFs I, VII e VIII do município de Ijuí/RS, classificados conforme os níveis 1, 2, 3, 4 e 5 da ATC, 2015.

ATC1	ATC 2	ATC 3	ATC 4	ATC 5	n (%)	
C-aparelho cardiovascular	C02 - Anti-hipertensores	Antiadrenérgicos de ação central	Agonistas dos receptores da imidazolina	Clonidina	1 (1,89)	
	C03 - Diuréticos	Diuréticos de teto baixo, excl. tiazidas	Sulfonamidas, simples	Clortalidona	2 (3,77)	
		Agentes poupadores de potássio	Diuréticos de alça	Antagonistas da aldosterona	Espironolactona	1 (1,89)
			Tiazidas	Sulfonamidas, simples	Furosemida	2 (3,77)
	C07 - Betabloqueadores	Betabloqueadores		Tiazidas, simples	Hidroclorotiazida	25 (47,17)
				Betabloqueadores seletivos	Metoprolol	5 (9,43)
				Betabloqueadores não seletivos	Atenolol	9 (27,27)
	C08 - Bloqueadores dos canais de cálcio	Bloqueadores seletivos dos canais de cálcio com efeitos principalmente vasculares		Betabloqueadores não seletivos	Propranolol	7 (13,21)
				Derivados fenilaquilamínicos	Verapamil	1 (1,89)
	C09 - Agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina	Inibidores da enzima de conversão de angiotensina, simples	Antagonistas da angiotensina II	Derivados dihidropiridínicos	Anlodipino	6 (11,32)
Inibidor da enzima de conversão de angiotensina, simples				Captopril	6 (11,32)	
Antagonistas da angiotensina II, simples				Enalapril	26 (49,06)	
				Losartana	6 (11,32)	
				Telmisartana	1 (1,89)	

Tabela 2. Distribuição das mulheres climatéricas cadastradas nas ESFs I, VII e VIII do município de Ijuí/RS de acordo com a terapia utilizada (n = 53).

Monoterapia		n (%)
IECA	Enalapril	12 (22,64)
	Captopril	1 (1,89)
Betabloqueadores	Atenolol	3 (5,66)
	Propranolol	4 (7,55)
Tiazidas	Hidroclorotiazida	1 (1,89)
AA II	Losartana	1 (1,89)
Total		22 (41,51)
Associação de 2 anti-hipertensivos		
IECA + Tiazidas	Enalapril + Hidroclorotiazida	9 (11,98)
	Captopril + Hidroclorotiazida	3 (5,66)
Betabloqueadores + Tiazidas	Atenolol + Hidroclorotiazida	1 (1,89)
	Propranolol + Hidroclorotiazida	2 (3,77)
AA II + Tiazidas	Losartana + Hidroclorotiazida	1 (1,89)
Betabloqueadores + Diuréticos de teto baixo, excl. tiazidas	Atenolol + Clortalidona	2 (3,77)
Betabloqueadores + BSCC com efeitos principalmente vasculares	Metoprolol + Anlodipino	1 (1,89)
Betabloqueadores + Antiadrenérgicos de ação central	Metoprolol + Clonidina	1 (1,89)
Total		20 (37,73)
Associação de 3 anti-hipertensivos		
BSCC com efeitos principalmente vasculares + Betabloqueadores + AA II	Anlodipino + Metoprolol + Telmisartana	1 (1,89)
Tiazidas + Agentes poupadores de potássio + AA II	Hidroclorotiazida + Espironolactona + Losartana	1 (1,89)
Tiazidas + AA II + IECA	Hidroclorotiazida + Losartana + Enalapril	1 (1,89)
Tiazidas + IECA + BSCC com efeitos principalmente vasculares	Hidroclorotiazida + Captopril + Anlodipino	1 (1,89)
Tiazidas + IECA + Betabloqueador	Hidroclorotiazida + Enalapril + Propranolol	1 (1,89)
Tiazidas + AA II + Bloqueadores seletivos dos canais de cálcio com efeitos cardíacos diretos	Hidroclorotiazida + Losartana + Verapamil	1 (1,89)
Tiazidas + BSCC com efeitos principalmente vasculares + Betabloqueador	Hidroclorotiazida + Anlodipino + Atenolol	1 (1,89)
Betabloqueador + IECA + BSCC com efeitos principalmente vasculares	Metoprolol + Enalapril + Anlodipino	1 (1,89)
Betabloqueador + Diuréticos de alça + IECA	Atenolol + Furosemida + Enalapril	1 (1,89)
Total		9 (16,98)
Associação de 4 anti-hipertensivos		
Betabloqueador + Diuréticos de alça + IECA + BSCC com efeitos principalmente vasculares	Atenolol + Furosemida + Enalapril + Anlodipino	1 (1,89)
Betabloqueador + Tiazidas + IECA + AA II	Metoprolol + Hidroclorotiazida + Captopril + Losartana	1 (1,89)
Total		2 (3,77)

IECA: Inibidores da Enzima de Conversão de Angiotensina; AA II: Antagonistas da Angiotensina II; BSCC: Bloqueador Seletivo dos Canais de Cálcio.

Tabela 3. Distribuição das mulheres de acordo com a exposição a potenciais interações graves de anti-hipertensivos com outros medicamentos, e possível desfecho (n = 53).

Anti-hipertensivo	Medicamento	n (%)	Desfecho
Anlodipino	Sinvastatina	2 (3,77)	↑ risco de miopatia, incluindo rabdomiólise
Hidroclorotiazida	Metotrexato	2 (3,77)	↑ exposição ao metotrexato e reforçada mielossupressão
Anlodipino	Clopidogrel	1 (1,89)	↓ efeito antiplaquetário e aumento do risco de eventos trombóticos
Captopril	Losartana Potássica	1 (1,89)	↑ risco de efeitos adversos (hipotensão, síncope, hipercalemia, alterações na função renal, insuficiência renal aguda)
Clonidina	Metoprolol	1 (1,89)	↑ risco de bradicardia sinusal; resposta de retirada exagerada clonidina (hipertensão aguda)
Enalapril	Azatioprina	1 (1,89)	Pode causar mielossupressão
Enalapril	Losartana Potássica	1 (1,89)	↑ risco de efeitos adversos (hipotensão, síncope, hipercalemia, alterações na função renal, insuficiência renal aguda)
Hidroclorotiazida	Carbonato de Lítio	1 (1,89)	↑ concentrações e toxicidade do lítio (fraquezas, tremores, sede excessiva, confusão)
Losartana Potássica	Carbamazepina	1 (1,89)	↓ exposição dos substratos do CYP3A4
Propranolol	Amitríptilina	1 (1,89)	↑ exposição ao propranolol, risco aumentado de hipotensão postural

ao captopril, as vantagens de exigir um menor número de administrações diárias e de não ter sua disponibilidade influenciada pelos alimentos.⁹

Com relação ao número de anti-hipertensivos utilizados, Schroeter et al.¹⁷ observaram que 40,1% dos participantes do estudo utilizavam dois anti-hipertensivos e 35,3% utilizavam monoterapia. Nobre et al.²² verificaram que a maioria dos participantes de seu estudo (67,5%), cuja idade média foi de 60,4 anos, faziam uso de mais de um medicamento anti-hipertensivo, e o uso de monoterapia correspondia a 32,5%. Tais resultados divergem dos dados encontrados no presente estudo, no qual a monoterapia prevaleceu. Sabe-se que a monoterapia pode ser o tratamento de escolha para pacientes com HAS estágio 1, e com risco cardiovascular baixo a moderado.¹¹ Entretanto, a monoterapia inicial é eficaz em 40 a 50% dos casos. Dessa forma, faz-se necessário a associação de outro anti-hipertensivo.²³ Contudo, não foi analisado (em ambos os estudos) se a terapia utilizada

era a inicial ou se já haviam sido feitas alterações, de modo que é possível sugerir que o número elevado de pacientes utilizando monoterapia, no presente estudo, esteja relacionado com terapia inicial. Além disso, trata-se de indivíduos mais jovens ou, ainda, do uso concomitante de terapia não farmacológica (o que também não foi avaliado). Tais dados constituem limitações do presente estudo.

A respeito dos anti-hipertensivos mais utilizados em monoterapia no presente estudo (Tabela 2), salienta-se que tais medicamentos pertencem às classes de anti-hipertensivos preferenciais para o controle da pressão arterial em monoterapia, de acordo com a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão.¹¹ No entanto, de acordo com o Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults,² o uso de beta-bloqueadores não é recomendado como tratamento inicial da hipertensão, especialmente do atenolol, pois poderia elevar a taxa de morte cardiovascular, uma vez que seus benefícios

Tabela 4. Distribuição das mulheres de acordo com a exposição a potenciais interações moderadas envolvendo anti-hipertensivos e outros medicamentos e possível desfecho (n = 53).

Anti-hipertensivo	Medicamento	n (%)	Desfecho
Enalapril	Hidroclorotiazida	10 (18,87)	Hipotensão postural (primeira dose)
Enalapril	Ácido acetilsalicílico	6 (11,32)	↓ eficácia do Enalapril
Captopril	Hidroclorotiazida	5 (9,43)	Hipotensão postural (primeira dose)
Hidroclorotiazida	Metformina	4 (7,55)	Piora do controle glicêmico
Hidroclorotiazida	Ácido acetilsalicílico	4 (7,55)	↓ eficácia anti-hipertensiva e diurética
Enalapril	Metformina	3 (5,66)	↑ risco de hipoglicemia
Losartana potássica	Ácido acetilsalicílico	3 (5,66)	↓ eficácia anti-hipertensiva e ↑ risco de insuficiência renal
Captopril	Metformina	3 (5,66)	↑ risco de hipoglicemia
Hidroclorotiazida	Prednisona	3 (5,66)	Hipocalcemia e arritmias cardíacas subseqüentes
Hidroclorotiazida	Propranolol	3 (5,66)	Pode resultar em hiperglicemia, hipertrigliceridemia
Anlodipino	Ácido acetilsalicílico	2 (3,77)	↑ risco de hemorragia gastrointestinal e ↓ eficácia anti-hipertensiva
Atenolol	Ácido acetilsalicílico	1 (1,89)	↓ eficácia anti-hipertensiva
Hidroclorotiazida	Ginkgo Biloba	1 (1,89)	Pode causar aumento da pressão arterial
Enalapril	Diclofenaco	1 (1,89)	Disfunção renal ou diminuição da eficácia do anti-hipertensivo
Furosemida	Ácido acetilsalicílico	1 (1,89)	↓ eficácia anti-hipertensiva e diurética
Hidroclorotiazida	Carbamazepina	1 (1,89)	Pode resultar em hiponatremia
Enalapril	Ibuprofeno	1 (1,89)	Disfunção renal ou diminuição da eficácia do anti-hipertensivo
Hidroclorotiazida	Ibuprofeno	1 (1,89)	↓ eficácia anti-hipertensiva e diurética
Anlodipino	Diclofenaco	1 (1,89)	↑ risco de hemorragia gastrointestinal e/ou antagonismo do efeito hipotensor
Espironolactona	Metformina	1 (1,89)	Piora do controle glicêmico
Espironolactona	Losartana potássica	1 (1,89)	↑ risco de hipercalemia
Espironolactona	Ácido acetilsalicílico	1 (1,89)	↓ eficácia diurética e hipercalemia ou possível nefrotoxicidade
Atenolol	Metformina	1 (1,89)	Pode causar hipoglicemia ou hiperglicemia, ↓ sintomas hipoglicemia
Metoprolol	Diclofenaco	1 (1,89)	↓ efeito anti-hipertensivo
Metoprolol	Metformina	1 (1,89)	Pode causar hipoglicemia ou hiperglicemia, ↓ sintomas hipoglicemia
Metoprolol	Ácido acetilsalicílico	1 (1,89)	↓ eficácia anti-hipertensiva
Anlodipino	Prednisona	1 (1,89)	↓ eficácia do anlodipino
Telmisartana	Diclofenaco	1 (1,89)	↓ efeito anti-hipertensivos e risco aumentado de insuficiência renal
Captopril	Ácido Acetilsalicílico	1 (1,89)	↓ eficácia do captopril

relacionados à redução da morbimortalidade são menores quando comparados aos demais anti-hipertensivos.¹¹ No presente estudo, sete mulheres fazem uso de betabloqueadores (propranolol e atenolol) em monoterapia, o que demonstra que, apesar de ser indicado para o controle pressórico, existem classes anti-hipertensivas mais eficazes no que se refere à redução do risco de mortalidade cardiovascular.

Em um estudo realizado com diabéticos e hipertensos acompanhados em Unidades Básicas de Saúde do Vale do Taquari/RS, a combinação de dois medicamentos mais encontrada foi a de enalapril e hidroclorotiazida (13,2%),²⁴ assim como no presente estudo. Santos et al.²⁵ verificaram em uma farmácia comunitária no município de Pradópolis, São Paulo, que a associação de dois fármacos mais encontrada foi a de IECA com diuréticos, seguida por betabloqueadores com diuréticos, associações estas que também prevaleceram no presente trabalho (Tabela 2). Destaca-se que essas terapias associadas estão reconhecidas como eficazes nas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, e é possível verificar amplo uso de tais associações.¹¹ A associação de medicamentos é empregada, com vista ao incremento da eficácia anti-hipertensiva e menor incidência de eventos adversos, uma vez que a hipertensão envolve múltiplos mecanismos fisiopatológicos e o controle pressórico em monoterapia é difícil, pois podem ocorrer mecanismos contrarregulatórios que reduzem o efeito anti-hipertensivo do medicamento utilizado.²⁶

Sobre as interações negativas, Mibielli et al.²⁷ relatam em seu estudo com idosos uma média de 1,36 interações entre anti-hipertensivos e outros medicamentos, semelhante ao encontrado neste estudo. Enquanto Santos et al.²⁵ ao analisar prescrições com no mínimo um anti-hipertensivo de uma farmácia comunitária de Pradópolis, São Paulo, verificaram entre as mulheres, com predomínio de 46 a 65 anos, média de 2,63 interações. Destaca-se que, embora a população estudada não seja idosa, é composta exclusivamente por mulheres, as quais tendem a utilizar mais medicamentos do que os homens. Além disso, encontram-se no climatério, fase da vida na qual surgem complicações e, muitas vezes, necessitam de tratamento medicamentoso, o que pode elevar o número de interações.

Ao analisar a gravidade das interações encontradas, Mibielli et al.²⁷ identificaram 20,9% de interações graves e 79,1% de interações moderadas – dado semelhante ao encontrado no presente estudo (16% graves e 84% moderadas). O estudo de Pinto et al.,²⁸ da mesma forma, constatou 82,2% de interações moderadas e 17,2% de interações graves.

As interações graves que prevaleceram nas mulheres estudadas foram anlodipino com sinvastatina e hidroclorotiazida com metotrexato, ambas com duas mulheres expostas a cada interação (Tabela 3). O anlodipino e a sinvastatina, quando administrados concomitantemente, podem acarretar em aumento da

exposição à sinvastatina e risco elevado de miopatias, incluindo rabdomiólise.¹² Salienta-se que anlodipino e sinvastatina são indicados para o controle da hipertensão e hipercolesterolemia, respectivamente, e esses são agravos comuns em mulheres no climatério, fato que pode aumentar a frequência dessa interação.

Conforme alerta publicado pelo Food and Drug Administration (FDA),²⁹ caso seja necessário o uso desses dois medicamentos, a dose de sinvastatina não deve exceder 20 mg/dia. Já o uso associado de hidroclorotiazida e metotrexato pode resultar em exposição aumentada ao metotrexato e reforçada mielossupressão.¹³ No entanto, não foram identificadas as doses diárias e potenciais sintomas relacionados à ocorrência de interações medicamentosas, o que se apresenta como uma limitação do presente estudo.

Quanto às interações de severidade moderada, destacam-se as encontradas entre os IECA (captopril e enalapril) com a hidroclorotiazida (Tabela 4), que pode ocasionar hipotensão postural na primeira dose.¹³ Contudo, existe o risco de queda, que pode ocasionar maiores complicações. Interações entre essas duas classes são frequentes em diversos estudos: Pinto et al.²⁸ verificaram interações medicamentosas em prescrições de idosos e relataram que 25% dos participantes do estudo estavam expostos à interação entre enalapril com hidroclorotiazida e 10% captopril com hidroclorotiazida; no estudo de Rempel et al.,²⁴ no qual foram analisados medicamentos e interações de hipertensos e diabéticos, as interações entre enalapril e captopril com hidroclorotiazida acometeram 21,38% dos participantes. No que se refere às participantes do presente estudo, embora o número de mulheres expostas seja elevado, aquelas que são sensíveis a esse efeito já o manifestaram e o risco está superado, tendo em vista que o risco de interação está relacionado com as doses iniciais e, nas mulheres estudadas, o tratamento está instituído.

Embora haja o risco de interação na primeira dose entre os IECA e a hidroclorotiazida, essa é uma combinação eficaz no tratamento da hipertensão.¹¹ Além disso, trata-se de medicamentos de baixo custo e de fácil acesso pela presença na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), fatores que facilitam a adesão ao tratamento.¹⁰

A segunda interação mais frequente na presente investigação foi a de enalapril com AAS, que pode resultar na diminuição da eficácia do enalapril.¹³ É uma interação bastante frequente, visto que o AAS é utilizado em baixas doses como antiagregante plaquetário em indivíduos com risco cardiovascular elevado.³⁰ Em um estudo realizado no Rio de Janeiro com idosos, observou-se que, dentre aqueles que utilizavam medicamento anti-hipertensivo, 31% estavam expostos a potenciais interações medicamentosas, sendo que a interação mais frequente foi entre enalapril e AAS (9,6%),²⁶ a qual também prevaleceu (42,5%) em outra pesquisa realizada com idosos hipertensos, residentes em Ribeirão Preto, São Paulo.²⁸

O AAS foi o medicamento que interagiu com o maior número de anti-hipertensivos no presente estudo. Os IECA, os betabloqueadores e os diuréticos, devido ao seu mecanismo de ação relacionado com as prostaglandinas, são as classes mais afetadas pelo uso de anti-inflamatórios não esteroidais.³¹ Porém, uma análise revela que o uso de baixas doses de AAS não influencia o nível de pressão sistólica e média, e diminui a pressão diastólica.³² Considerando que todas as participantes do presente estudo utilizam AAS na concentração de 100 mg, é provável que o efeito dessa interação não se manifeste nessas mulheres.

A partir dos resultados obtidos, torna-se necessário propor estratégias de intervenção envolvendo os profissionais de saúde, principalmente os médicos e farmacêuticos, que são os profissionais habilitados para identificar interações negativas potenciais. Além disso, como esta amostra é atendida em ESFs, a relação entre os profissionais tende a ser contínua, facilitando a resolubilidade das interações. Salienta-se também que, como se trata de potenciais interações, torna-se necessário o acompanhamento das mulheres pelos profissionais da equipe de saúde. Elas devem receber informações suficientes para serem capazes de identificar a ocorrência de uma interação medicamentosa a qual estejam expostas, e estabelecer estratégias para minimizar as consequências de efeitos adversos quando a interação for a melhor alternativa terapêutica.

Como limitações do estudo, destaca-se que a amostra foi pequena, não foram analisadas as dosagens e a posologia dos medicamentos utilizados, não se verificou se as mulheres faziam uso de terapia não medicamentosa para HAS, se a terapia anti-hipertensiva utilizada era a inicial ou se já haviam sido feitas adequações, e se as interações verificadas foram potenciais.

CONCLUSÕES

A maioria das mulheres estudadas estão expostas a interações medicamentosas negativas relacionadas com o tratamento anti-hipertensivo. As interações de gravidade moderada prevaleceram, seguidas das interações graves, o que demonstra que é necessária uma maior atenção pelos profissionais da saúde para evitar a exposição e os riscos decorrentes de potenciais interações medicamentosas.

No que se refere ao tratamento da hipertensão, por esta ser uma doença prevalente e crônica, faz-se necessário o uso de medicamentos para o controle pressórico, que pode ocorrer em monoterapia ou pela associação de anti-hipertensivos. Além disso, pela presença de comorbidades, os anti-hipertensivos podem ser utilizados concomitantemente a outras classes de medicamento. Nesse sentido, destaca-se a necessidade de protocolos clínicos que apresentem as potenciais interações medicamentosas relacionadas ao uso de anti-hipertensivos.

Além disso, infere-se sobre a importância de que tais materiais sejam de fácil acesso aos profissionais de saúde, especialmente as equipes de ESF, que assistem grande parte da população e devem promover uma farmacoterapia segura e eficaz aos hipertensos.

REFERÊNCIAS

1. Organização Pan-Americana da Saúde; Organização Mundial da Saúde. Hipertensão arterial [cited 2015 Outubro 25]. Available from: http://new.paho.org/bra/index.php?option=com_content&task=view&id=397&Itemid=539.
2. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20. DOI: 10.1001/jama.2013.284427
3. He L, Tang X, Li N, et al. Menopause with cardiovascular disease and its risk factors among rural Chinese women in Beijing: a population-based study. *Maturitas*. 2012;72(2):132-8. DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.02.013
4. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Climatério: manual de orientação. São Paulo: Febrasgo; 2010.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual de Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2008. 192p.
6. Bertoldi AD, Barros AJD, Hallal PC, Lima RC. Utilização de medicamentos em adultos: prevalência e determinantes individuais. *Rev Saúde Pública*. 2004;38(2):228-38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102004000200012>
7. Arrais PSD, Brito LL, Barreto ML, Coelho HLL. Prevalência de fatores determinantes do consumo de medicamentos no município de Fortaleza, Ceará, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2005;21(6):1737-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2005000600021>
8. Costa KS, Barros MBA, Francisco PMSB, César CLG, Goldbaum M, Carandina L. Utilização de medicamentos e fatores associados: um estudo de base populacional no município de Campinas, São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2011;27(4):649-58. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2011000400004>
9. Santos L, Torriani MS, Barros E. Medicamentos na prática da farmácia clínica. *Porto Alegre: Artmed*; 2013 1120p.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010: Renome 2010. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
11. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl.1):1-51.
12. World Health Organization. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC classification index with DDDs, 2015. Oslo, 2014. [cited 2015 Outubro 16]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
13. Micromedex® 2.0 (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA [cited 2015 Outubro 16]. Available from: <http://www-micromedexsolutions-com.ez115.periodicos.capes.gov.br/>
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Vigitel Brasil 2014: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. 152p.
15. Ferreira RA, Barreto SM, Giatti L. Hipertensão arterial referida e utilização de medicamentos de uso contínuo no Brasil: um estudo de base populacional. *Cad Saúde Pública*. 2014;30(4):815-26.
16. Lemes EO, Pinto IB, Silva JR, Vargem DS. Avaliação do perfil e forma de tratamento da hipertensão arterial em pacientes de uma cidade do estado de Goiás. *Ensaios Ciênc, Ciênc Biol, Agrar, Saúde*. 2015;19(1):16-20.
17. Schroeter G, Trombetta T, Faggiani FT, et al. Terapia anti-hipertensiva utilizada por pacientes idosos de Porto Alegre/RS, Brasil. *Scientia Medica*. 2007;17(1):14-9.
18. Cipullo JP, Martim JFV, Ciorlia LAS, et al. Prevalência e fatores de risco para hipertensão em uma população urbana brasileira. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(4):519-26.
19. Esperandio EM, Espinosa MM, Martins MAS, Guimarães LV, Lopes MAL, Scala LCN. Prevalência e fatores associados à hipertensão arterial em idosos de municípios da Amazônia Legal, MT. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2013;16(3):481-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1809-98232013000300007>
20. Amaral DMD, Perassolo MS. Possíveis interações medicamentosas entre os anti-hipertensivos e antidiabéticos em participantes do Grupo HIPERDIA de Parobé, RS (Uma análise teórica). *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2012;33(1):99-105.
21. Vosgerau MZS, Cabrera MAS, Souza RKT. Saúde da família e utilização de medicamentos anti-hipertensivos e antidiabéticos. *Rev Bras Cardiol*. 2011;24(2):95-104.
22. Nobre F, Ribeiro AB, Mion Júnior D. Controle da pressão arterial em pacientes sob tratamento anti-hipertensivo no Brasil – Controlar Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(5):663-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010005000035>

23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial. Cadernos de Atenção Básica, n. 37. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. 128p.
24. Rempel C, Goettert MI, Strohschoen AAG, Carreno I, Manfroi M, Moreschi C. Análise da medicação utilizada por diabéticos e hipertensos. *Cad Pedag*. 2015;12(1):241-52.
25. Santos JC, Faria Junior M, Restini CBA. Potenciais interações medicamentosas identificadas em prescrições a pacientes hipertensos. *Rev Bras Clin Med*. 2012;10(4):308-17.
26. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Posicionamento Brasileiro sobre Combinação de Fármacos Anti-Hipertensivos. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(3):203-10.
27. Mibielli P, Rozenfeld S, Matos GC, Acurcio FA. Interações medicamentosas potenciais entre idosos em uso dos anti-hipertensivos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do Ministério da Saúde do Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2014;30(9):1947-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00126213>
28. Pinto NBF, Vieira LB, Pereira FMV, Reis AMM, Cassiani SHDB. Interações medicamentosas em prescrições de idosos hipertensos: prevalência e significância clínica. *Rev Enferm UERJ*. 2014;22(6):735-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.12957/reuerj.2014.7111>
29. Food and Drug Administration. Drug safety communication: new restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. 2011 [Cited 2015 Outubro 16]. Available: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>
30. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):89-119.
31. Villa J, Cano A, Franco D, Monsalve M, Hincapié J, Amariles P. Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas entre antiinflamatorios no esteroideos y anti-hipertensivos. *Elsevier Doyma*. 2014;46(9):464-74.
32. Leinonen VM, Varis J, Vesalainen R, Paivarinta J, Sillanpaa M, Kantola I. Low-dose acetylsalicylic acid and blood pressure control in drug-treated hypertensive patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(1):136-40. DOI: [10.1097/HJR.0b013e32833ace3a](https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e32833ace3a)