

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

*Antihypertensive profile and potential drug interactions in climacteric women*

*Gabriela Tassotti Gelatti<sup>1</sup>, Jerry Berlezi Kal<sup>1</sup>, Daiana Meggiolaro Gewehr<sup>1</sup>, Vanessa Adelina Casali Bandeira<sup>1</sup>, Karla Renata de Oliveira<sup>1</sup>, Christiane de Fátima Colet<sup>1</sup>, Evelise Moraes Berlezi<sup>1</sup>*

## 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<sup>®</sup>. **Resultados:** As 53 mulheres estudadas apresentaram média de idade de 52,77±7,40 anos. Quando considerados exclusivamente os medicamentos com ação anti-hipertensiva, o número variou entre um e quatro com média de 1,77±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±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<sup>®</sup> 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.

<sup>1</sup>Universidade 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.<sup>1</sup> 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.<sup>2</sup>

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.<sup>3</sup> Os efeitos das alterações hormonais repercutem, principalmente, na incidência de HAS, doenças cardiovasculares, osteoporose, hipotireoidismo, obesidade, diabetes mellitus, transtornos psicossociais, entre outros.<sup>4,5</sup> Desse modo, as mulheres apresentam maiores chances de uso de medicamentos em relação aos homens, os quais aumentam o consumo com a idade.<sup>6-8</sup>

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.<sup>9</sup> Embora haja interações benéficas e úteis, há também interações que reduzem a eficácia de um fármaco ou podem aumentar a sua toxicidade.<sup>10</sup>

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.<sup>11</sup>

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).<sup>12</sup> 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®,<sup>13</sup> 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),<sup>14</sup> 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.<sup>15,16</sup> 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.<sup>17</sup> Verifica-se, em estudos com a população brasileira, que a prevalência de hipertensão aumenta com a idade<sup>18,19</sup> 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%).<sup>20</sup> 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.<sup>21</sup> 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)
	C08 - Bloqueadores dos canais de cálcio	Bloqueadores seletivos dos canais de cálcio com efeitos principalmente vasculares		Betabloqueadores não seletivos	Atenolol	9 (27,27)
				Derivados fenilaquilamínicos	Verapamil	1 (1,89)
	C09 - Agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina	Inibidores da enzima de conversão de angiotensina, simples		Derivados dihidropiridínicos	Anlodipino	6 (11,32)
				Inibidor da enzima de conversão de angiotensina, simples	Captopril	6 (11,32)
Antagonistas da angiotensina II				Enalapril	26 (49,06)	
			Antagonistas da angiotensina II, simples	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)
	Atenolol + Hidroclorotiazida	1 (1,89)
Betabloqueadores + Tiazidas	Propranolol + Hidroclorotiazida	2 (3,77)
	Losartana + Hidroclorotiazida	1 (1,89)
AA II + Tiazidas	Atenolol + Clortalidona	2 (3,77)
Betabloqueadores + Diuréticos de teto baixo, excl. tiazidas	Metoprolol + Anlodipino	1 (1,89)
Betabloqueadores + BSCC com efeitos principalmente vasculares	Metoprolol + Clonidina	1 (1,89)
Betabloqueadores + Antiadrenérgicos de ação central		
Total		20 (37,73)
Associação de 3 anti-hipertensivos		
BSCA 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.<sup>9</sup>

Com relação ao número de anti-hipertensivos utilizados, Schroeter et al.<sup>17</sup> observaram que 40,1% dos participantes do estudo utilizavam dois anti-hipertensivos e 35,3% utilizavam monoterapia. Nobre et al.<sup>22</sup> 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.<sup>11</sup> Entretanto, a monoterapia inicial é eficaz em 40 a 50% dos casos. Dessa forma, faz-se necessário a associação de outro anti-hipertensivo.<sup>23</sup> 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.<sup>11</sup> No entanto, de acordo com o Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults,<sup>2</sup> 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.<sup>11</sup> 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%),<sup>24</sup> assim como no presente estudo. Santos et al.<sup>25</sup> 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.<sup>11</sup> 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.<sup>26</sup>

Sobre as interações negativas, Mibielli et al.<sup>27</sup> 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.<sup>25</sup> 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.<sup>27</sup> 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.,<sup>28</sup> 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.<sup>12</sup> 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),<sup>29</sup> 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.<sup>13</sup> 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.<sup>13</sup> Contudo, existe o risco de queda, que pode ocasionar maiores complicações. Interações entre essas duas classes são frequentes em diversos estudos: Pinto et al.<sup>28</sup> 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.,<sup>24</sup> 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.<sup>11</sup> 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.<sup>10</sup>

A segunda interação mais frequente na presente investigação foi a de enalapril com AAS, que pode resultar na diminuição da eficácia do enalapril.<sup>13</sup> É uma interação bastante frequente, visto que o AAS é utilizado em baixas doses como antiagregante plaquetário em indivíduos com risco cardiovascular elevado.<sup>30</sup> 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%),<sup>26</sup> a qual também prevaleceu (42,5%) em outra pesquisa realizada com idosos hipertensos, residentes em Ribeirão Preto, São Paulo.<sup>28</sup>

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.<sup>31</sup> 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.<sup>32</sup> 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](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/](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