



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - UFCG**  
**CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE - CES**  
**CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**  
**CAMPUS CUITÉ**

**ALAÍDE REGINA DANTAS LIMA**

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS INDESEJÁVEIS ENVOLVENDO ANTI-  
HIPERTENSIVOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**CUITÉ - PB**

**2014**

**ALAÍDE REGINA DANTAS LIMA**

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS INDESEJÁVEIS ENVOLVENDO ANTI-  
HIPERTENSIVOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada ao CURSO DE  
BACHARELADO EM FARMÁCIA da  
Universidade Federal de Campina Grande, Centro de  
Educação e Saúde, Campus Cuité, para obtenção do  
grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira

CUITÉ - PB

2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE  
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

L732i Lima, Alaíde Regina Dantas.

Interações medicamentos indesejáveis envolvendo anti-hipertensivos: uma revisão de literatura. / Alaíde Regina Dantas Lima. – Cuité: CES, 2014.

48 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2014.

Orientadora: Fernando de Sousa Oliveira.

1. Interação de medicamentos. 2. Anti-hipertensivos. 3. Farmacologia. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 615.03

**ALAÍDE REGINA DANTAS LIMA**  
**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENVOLVENDO ANTI-HIPERTENSIVOS:**  
**UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada ao CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA da Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Campus Cuité, para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

**Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira**

Orientador – UFCG

---

**Prof<sup>a</sup>. Msc. Andrezza Duarte Farias**

Examinadora – UFCG

*Suplente: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Júlia Beatriz Pereira de Souza*

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Emília da Silva Menezes**

Examinadora - UFCG

*Suplente: Prof. Dr. Wellington Sabino Adriano*

Aos meus pais, Genaldo Marques Lima e Maria Goretti Dantas Lima,

A minha irmã, Leiliane Dantas Lima,

A minha querida avó Alaide Marques de Lima,

A minha inesquecível avó Regina Sebastiana Dantas, dedico.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser essencial em minha vida.

Aos meus pais, por toda a dedicação, presença e incentivo aos meus estudos desde sempre.

A minha irmã, pela amizade e cumplicidade.

Ao Professor. Dr. Fernando de Sousa Oliveira, pela dedicação, responsabilidade e pelas valiosas contribuições na orientação deste trabalho.

Aos membros da Banca Examinadora, professora Andrezza Duarte Farias e professora Maria Emília da Silva Menezes, por todo o apoio.

Ao coordenador do Curso de Farmácia, Egberto Santos Carmo, pela disponibilidade e profissionalismo.

A todos os professores do Curso de Bacharelado em Farmácia que contribuíram para a minha formação profissional.

Aos meus colegas de Curso, em especial, Claudicely Lima, Alanna Moraes, Kalianny Medeiros, Cassianne Lins e Saionara Lenarda, pela amizade e companheirismo.

A todos os funcionários do Centro de Educação e Saúde, por toda a colaboração prestada.

Ao meu primo-irmão Danilo Lima Dantas, pela compreensão e apoio em todos os momentos.

Aos familiares que contribuíram direta ou indiretamente para a minha formação, em especial, a minha tia Maria Aparecida Dantas, aos meus padrinhos Luis Agripino e Nair Marques, as minhas tias Graça, Socorro e Avani, que me acolheram em Campina Grande, durante períodos de vestibulares e estágios.

A Juliana Holanda, Lucimara Andrade, Rafael Trajano, Marluce Aguiar, Daniely Azevedo, Josefa Paula, Rosana Leal, Silvana Sobral, Suênia e Jairo Araújo, por toda a boa vontade em transmitir seus conhecimentos durante os estágios.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

*José de Alencar*

## RESUMO

Interação medicamentosa é um evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, fitoterápico, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental. Não é possível distinguir claramente quem irá ou não apresentar uma interação medicamentosa adversa. Dentre as condições que colocam os pacientes em alto risco para interações medicamentosas está o grupo de hipertensos por apresentarem doenças crônicas e na maioria das vezes fazerem uso de outros fármacos. Esta revisão de literatura integrativa objetivou fazer um levantamento das interações medicamentosas indesejáveis envolvendo anti-hipertensivos de modo a contribuir para um melhor desempenho profissional na prática terapêutica. A pesquisa foi realizada nas bases de dados eletrônicas: Scielo, Bireme, Scholar Google e Portal CAPES. Como estratégia de busca, utilizou-se termos como: “interações de medicamentos”, “hipertensão”, “anti-hipertensivos”, “interação droga-nutriente” e “plantas medicinais”. Houve cruzamento dos termos. Foram encontradas informações relevantes quanto as interações de anti-hipertensivos com: outros anti-hipertensivos, com outras classes farmacológicas, com nutrientes e com plantas medicinais. Concluiu-se que as interações apresentadas evidenciam a necessidade de profissionais farmacêuticos capacitados, oferecendo suporte na atenção farmacêutica para toda população e, em especial, ao grupo de pacientes hipertensos devido ao maior risco de interação medicamentosa, uma vez que fazem uso contínuo dos medicamentos com diversas associações.

**Palavras-chave:** Interações de medicamentos, anti-hipertensivos, hipertensão.

## ABSTRACT

Drug interaction is a clinical event in which the effects of a drug are affected by the presence of another drug, herbal, food, drink or some environmental chemical agent. Can not distinguish clearly who will or will not show an adverse drug interaction. Among the conditions that place patients at high risk of drug interactions is the group of hypertensive patients, presenting chronic diseases and most often make use of other drugs. This integrative literature review aims to survey the undesirable drug interactions involving antihypertensive drugs in order to contribute to a better performance in professional therapeutic practice. The research was conducted in the electronic databases: Scielo, Bireme, Scholar Google e Portal CAPES. As search strategy was used with terms such as "drug interaction", "hypertension", "anti-hypertensive", "drug-nutrient interaction" and "herbal". There was cross terms. Relevant information was found regarding the interactions of antihypertensive drugs with: other antihypertensives, with other drug classes, with nutrients and herbal. It was concluded that interactions presented evidence the need for trained pharmacists, offering support in pharmaceutical care for the whole population and, in particular, the group of hypertensive patients due to increased risk of drug interactions, since they are continuous use of drugs with various associations.

**Keywords:** Drug interactions, antihypertensives, hypertension.

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Classes de fármacos anti-hipertensivos. ....	21
<b>Quadro 2.</b> Representantes das classes de anti-hipertensivos mais utilizadas, disponíveis na RENAME. ....	22

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Interações indesejáveis entre anti-hipertensivos .....	31
<b>Tabela 2.</b> Interações indesejáveis entre anti-hipertensivos e medicamentos de outras classes terapêuticas. ....	35
<b>Tabela 3.</b> Interações indesejáveis entre anti-hipertensivos e plantas medicinais. ....	36

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AINE	- Antiinflamatórios Não-Esteróides
BRA	- Bloqueadores do Receptor de Angiotensina
CAPES	- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
COX	- Ciclo-oxigenase
CYP450	- Citocromo P450
ECA	- Enzima Conversora de Angiotensina
FDA	- <i>Food and Drugs Administration</i>
HA	- Hipertensão Arterial
IDR	- Inibidores Diretos de Renina
IECA	- Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
IM	- Interação Medicamentosa
K <sup>+</sup>	- Potássio
KCl	- Cloreto de Potássio
PA	- Pressão Arterial
PG	- Prostaglandina
RENAME	- Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SUS	- Sistema Único de Saúde
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	15
2 OBJETIVOS .....	17
2.1 Objetivo geral .....	17
2.2 Objetivos específicos .....	17
3 METODOLOGIA .....	18
3.1 Critérios de inclusão .....	18
3.2 Critérios de exclusão .....	18
4 REFERENCIAL TEÓRICO .....	20
4.1 Tratamento anti-hipertensivo .....	20
4.1.1 Tratamento não medicamentoso .....	20
4.1.2 Tratamento medicamentoso .....	20
4.1.2.1 Diuréticos .....	22
4.1.2.2 Inibidores adrenérgicos .....	23
4.1.2.2.1 Ação central .....	23
4.1.2.2.2 Betabloqueadores .....	23
4.1.2.2.3 Alfabloqueadores .....	24
4.1.2.3 Antagonistas dos canais de cálcio .....	24
4.1.2.4 Vasodilatadores diretos .....	25
4.1.2.5 Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) .....	25
4.1.2.5.1 Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) .....	25
4.1.2.5.2 Bloqueadores dos receptores de angiotensina II .....	26
4.1.2.5.3 Inibidores direto da renina .....	26
4.2 Interações medicamentosas .....	27
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	29
5.1 Interações indesejáveis entre anti-hipertensivos .....	29
5.1.1 IECA e espirolactona .....	29
5.1.2 Captopril e furosemida .....	30
5.1.3 Hidroclorotiazida e propranolol .....	30
5.1.4 Enalapril e losartana .....	30
5.2 Interações indesejáveis entre anti-hipertensivos e medicamentos de outras classes terapêuticas .....	31
5.2.1 IECA e lítio .....	31
5.2.2 Diuréticos e lítio .....	31

5.2.3 IECA e alopurinol .....	32
5.2.4 Captopril e venlafaxina.....	32
5.2.5 Atenolol e cimetidina .....	33
5.2.6 Betabloqueadores e glibenclamida.....	33
5.2.7 Diuréticos (furosemida e hidroclorotiazida) e antidiabéticos .....	33
5.2.8 Betabloqueadores e rifampicina.....	34
5.2.9 Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) e anti-hipertensivos .....	34
5.3 Anti-hipertensivos x plantas medicinais .....	36
5.4 Anti-hipertensivos x nutrientes.....	38
5.5 Estratégias para prevenir a ocorrência das IMs .....	38
6 CONCLUSÕES .....	40
REFERÊNCIAS .....	41

## 1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) configura-se como um dos principais problemas de saúde pública por se tratar de uma doença crônica, multifatorial e com grande potencial de risco para doenças cardiovasculares. O número de portadores vem crescendo cada vez mais, tendo o Brasil cerca de 17 milhões de pessoas com HA, 35% dos quais acima de 40 anos (SANTOS; NERY; MATUMOTO, 2013).

A linha demarcatória que define HA considera valores de PA sistólica  $\geq 140$  mmHg e/ou de PA diastólica  $\geq 90$  mmHg. O diagnóstico deverá ser sempre validado por medidas repetidas, em condições ideais, em, pelo menos, três ocasiões (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010). Para o tratamento medicamentoso da hipertensão arterial utilizam-se vários fármacos genericamente denominados anti-hipertensivos (CARVALHO, 2005; NIGRO; FORTES, 2005).

A possibilidade de interação medicamentosa merece especial atenção nos casos de doença crônica, como a hipertensão arterial, para a qual está indicado tratamento com medicamentos de uso contínuo e, muitas vezes, associações de anti-hipertensivos. O paciente hipertenso necessita também de outros medicamentos de uso contínuo, para tratamento de doenças associadas e/ou complicações do próprio quadro hipertensivo (EMERSON et al., 2004 *apud* MORENO et al., 2007).

Estudos encontrados na literatura comprovam o fato de que pacientes hipertensos costumam fazer uso de mais de um tipo de medicamento, estando assim, sujeitos a mudanças inesperadas no resultado da terapia farmacológica.

Linarelli et al. (2009), por exemplo, realizaram uma pesquisa onde analisaram 543 prontuários de pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica. Destes, 42,2% estavam em uso de associação de dois fármacos. A associação de três fármacos foi observada em 25,4% e a associação de quatro ou mais fármacos em 9,0% dos prontuários. As interações medicamentosas estão entre as principais causas de eventos adversos relacionados a medicamentos, estimando-se que 6-10% sejam decorrentes de combinações inadequadas (SECOLI et al., 2012).

Interação medicamentosa é um evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, fitoterápico, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental (TAVARES; MACEDO; MENDES, 2012). Elas podem ser *benéficas ou desejáveis* quando objetivam tratar doenças concomitantes, reduzir efeitos adversos, prolongar

a duração do efeito, impedir ou retardar o surgimento de resistência bacteriana, aumentar a adesão ao tratamento, incrementar a eficácia ou permitir a redução de dose. Em contrapartida, as interações *indesejáveis* são as que determinam redução do efeito ou resultado contrário ao esperado, aumento na incidência e na gama de efeitos adversos e no custo da terapia, sem incrementar o benefício terapêutico. Especificamente aquelas que resultam na redução da atividade do fármaco e, conseqüentemente, na perda de sua eficácia, são difíceis de serem detectadas e podem ser responsáveis pelo fracasso da terapia ou pela progressão da doença (DIDATI; COLET, 2010).

As interações foram classificadas quanto ao seu perfil em: *Farmacocinéticas*: quando era constatada a possibilidade de interferência de um dos fármacos nos processos de absorção, distribuição, metabolização e excreção de outro, tendo como resultado um aumento ou uma redução na concentração plasmática; *Farmacodinâmica*: quando fármacos de efeitos semelhantes ou contrários são administrados conjuntamente. Fármacos de ação semelhante podem apresentar um efeito sinérgico, ao passo que a coadministração dos que apresentam ações contrárias pode resultar em antagonismo. Estas interações independem da ocorrência de ligação a um mesmo sítio receptor. As interações cujos mecanismos não estão estabelecidos, foram alocadas na categoria *não-especificada* (SEHN et al., 2003; PASSOS et al., 2012).

Vale ressaltar que, embora na prática clínica muitas das interações farmacológicas tenham importância relativa, com pequeno potencial lesivo para os pacientes, algumas podem causar efeitos colaterais graves, podendo inclusive conduzir o paciente a óbito (DITADI; COLET, 2010).

Além disso, levando em consideração a alta prevalência de pacientes diagnosticados com hipertensão arterial e o fato de muitos destes utilizarem uma terapia com dois ou mais fármacos, aumentando assim as chances do surgimento de algum tipo de interação, tornou-se interessante a realização desta revisão de literatura, objetivando levantar informações que possam ajudar a detectar interações medicamentosas indesejáveis envolvendo anti-hipertensivos, fazendo com que o tratamento farmacológico seja o mais seguro possível.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

- Realizar um levantamento bibliográfico com base na literatura nacional sobre as interações medicamentosas que ofereçam riscos à saúde de pacientes usuários de anti-hipertensivos, a fim de possibilitar uma melhor orientação na prática terapêutica.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Fazer levantamento das interações medicamentosas indesejáveis envolvendo anti-hipertensivos mais comumente descritas na literatura;
- Descrever as interações medicamentosas indesejáveis de fármacos anti-hipertensivos com: outros fármacos anti-hipertensivos; outras classes de medicamentos; nutrientes; plantas medicinais;
- Compilar dados importantes para os leitores, a fim de auxiliar na compreensão da existência de interações medicamentosas indesejáveis envolvendo anti-hipertensivos.

### 3 METODOLOGIA

Esse trabalho trata-se de uma revisão de literatura integrativa, definida como um tipo de revisão permite a síntese de múltiplos estudos publicados e possibilita conclusões gerais a respeito de uma particular área de estudo. A revisão integrativa inclui a análise de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica, possibilitando a síntese do estado do conhecimento de um determinado assunto, além de apontar lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Foram pesquisados periódicos com ano de publicação referente ao período de 2006 a 2014. Porém, arquivos datados antes de 2006, que se tornaram imprescindíveis para o trabalho, também foram incluídos.

A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: *Scielo*, *Bireme*, *Scholar Google* e *Portal CAPES*. Foram utilizados termos como: “interações de medicamentos”, “hipertensão”, “anti-hipertensivos”, “inibidores da enzima conversora de angiotensina”, “bloqueadores dos receptores de angiotensina II”, “inibidor da renina”, “bloqueadores dos canais de cálcio”, “diuréticos”, “inibidores adrenérgicos”, “interação droga-nutriente”, “plantas medicinais”. Como estratégia de busca, foi feito o cruzamento dos termos já apontados.

#### 3.1 Critérios de inclusão

O material de estudo que serviu como fonte de pesquisa só foi validado caso a publicação estivesse de acordo com a pesquisa desejada, os anos estabelecidos foram atendidos, salvo os arquivos que definiram de forma eficaz o que o trabalho propôs, e ainda se as fontes fossem atentas de credibilidade.

#### 3.2 Critérios de exclusão

O processo de levantamento bibliográfico, mesmo que fosse característico para as palavras-chave atendidas nas bases de dados, se não atendessem aos requisitos básicos como a

faixa de ano estabelecida e as referências confiáveis, não seriam liberados para a utilização neste trabalho.

## 4 REFERENCIAL TEÓRICO

### 4.1 Tratamento anti-hipertensivo

#### 4.1.1 Tratamento não medicamentoso

A HA pode ser controlada, dependendo da gravidade, da elevação nos valores da PA e do risco individual, por mudança no estilo de vida ou pelo tratamento medicamentoso. A mudança no estilo de vida abrange situações de menor risco pessoal e menores elevações de PA, e envolve medidas para controle do peso e mudanças nos padrões de alimentação, com ingestão de ácidos graxos insaturados, fibras, proteínas de soja, redução no consumo de sal e de álcool; regularidade na prática de atividade física; combate ao tabagismo; técnica de respiração lenta; e o controle do stress psicossocial (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

#### 4.1.2 Tratamento medicamentoso

O uso de medicamentos anti-hipertensivos deve ser iniciado quando esgotadas as alternativas das terapias não farmacológicas (VERONEZ; SIMÕES, 2008).

O tratamento medicamentoso é adotado em situações de maior risco individual e maiores aumentos na PA, e é muito diversificado. Estão disponíveis, segundo o documento “VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão” da Sociedade Brasileira de Cardiologia, sete classes de fármacos anti-hipertensivos, envolvendo mais de dez mecanismos de ação diferentes. Dependendo do estágio de gravidade da doença, a monoterapia não é suficiente, e pode ser necessário associar até três medicamentos (FREDERICO, 2012).

Diuréticos, inibidores adrenérgicos, vasodilatadores diretos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidor direto de renina, bloqueadores do receptor  $\alpha_1$  e inibidores da enzima conversora de angiotensina, formam as classes de anti-hipertensivos que são apresentadas no **quadro 1**, juntamente com seus respectivos exemplos de substâncias comumente comercializadas:

**Quadro 1** - Classes de fármacos anti-hipertensivos.

<b>DIURÉTICOS</b>	<b>INIBIDORES ADRENÉRGICOS</b>	<b>BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO</b>
<b>Tiazídicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clortalidona</li> <li>• Hidroclorotiazida</li> <li>• Indapamida</li> </ul> <b>Alça</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bumetanida</li> <li>• Furosemida</li> </ul> <b>Poupadores de potássio</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amilorida</li> <li>• Espironolactona</li> </ul>	<b>Ação central</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metildopa</li> <li>• Clonidina</li> </ul> <b>Betabloqueadores</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atenolol</li> <li>• Metoprolol</li> <li>• Propanolol</li> </ul> <b>Alfabloqueadores</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxazosina</li> <li>• Prazosina</li> </ul>	<b>Fenilalquilaminas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verapamil</li> </ul> <b>Benzotiazepinas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diltiazem</li> </ul> <b>Diidropiridinas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anlodipino</li> <li>• Nifedipino</li> <li>• Nitrendipino</li> <li>• Felodipino</li> </ul>
<b>VASODILATADORES DIRETOS</b>	<b>BLOQUEADORES DO RECEPTOR AT<sub>1</sub></b>	<b>INIBIDORES DA ECA*</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidralazina</li> <li>• Minoxidil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Losartana</li> <li>• Valsartana</li> <li>• Candesartana</li> <li>• Irbesartana</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Captopril</li> <li>• Enalapril</li> <li>• Ramipril</li> <li>• Lisinopril</li> <li>• Perindopril</li> </ul>
<b>INIBIDOR DIRETO DE RENINA</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alisquireno</li> </ul>		

\* Enzima conversora de angiotensina

Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010.

Em trabalho realizado na cidade de São Paulo sobre o uso de anti-hipertensivos mostrou que as classes de medicamentos mais utilizados foram os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), diuréticos, betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio (SOUZA, 2006).

Para Schoroeder et al. (2007), os diuréticos, inibidores da ECA e betabloqueadores estão entre as classes de anti-hipertensivos mais utilizados no Brasil. Tal resultado foi associado ao fato dessas classes serem fornecidas à população pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Os representantes dessas classes, e suas respectivas concentrações e apresentação,

disponíveis na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), podem ser observados no quadro 2.

**Quadro 2** – Representantes das classes de anti-hipertensivos mais utilizadas, disponíveis na RENAME.

GRUPOS E REPRESENTANTES	CONCENTRAÇÕES	APRESENTAÇÃO
<b>Diuréticos</b>		
✓ Furosemida	40 mg/ 10 mg/mL	Comprimido/ Solução injetável
✓ Hidroclorotiazida	12,5 mg/ 25 mg	Comprimido
<b>Beta bloqueadores</b>		
✓ Cloridrato de propranolol	10mg/ 40 mg	Comprimido
✓ Succinato de metoprolol	25 mg/ 50 mg/ 100 mg	Comprimido de liberação controlada
✓ Tartarato de metoprolol	100 mg	Comprimido
✓ Atenolol	50 mg/ 100 mg	Comprimido
<b>Inibidores da ECA</b>		
✓ Captopril	25 mg	Comprimido
✓ Maleato de enalapril	5 mg/ 10 mg/ 20 mg	Comprimido

Fonte: BRASIL, 2013.

#### 4.1.2.1 Diuréticos

Diuréticos, têm sido utilizados no tratamento da hipertensão arterial há mais de 40 anos e permanecem como uma das cinco classes de medicamentos anti-hipertensivos de primeira linha (BATLOUNI, 2009).

São substâncias com ação sobre os rins, atuando de forma a aumentar a taxa do débito e volume urinário, conseqüentemente a excreção urinária de solutos, em especial o sódio e cloreto. Seu efeito primário consiste em diminuir a reabsorção de sódio pelos túbulos, causando natriurese (maior débito de sódio), o que por sua vez, causa diurese (maior débito de água), sendo o aumento da perda de água secundário à excreção aumentada de sódio, já que o sódio remanescente nos túbulos age de forma osmótica, diminuindo a reabsorção de água (LONGO; MARTELLI; ZIMMERMANN, 2011).

O uso clínico mais comum dos diuréticos é para reduzir o volume de líquido extracelular, especialmente em doenças associadas a edema e hipertensão, inibindo a reabsorção tubular em locais diferentes ao longo do néfron renal (LONGO; MARTELLI; ZIMMERMANN, 2011).

São três as classes de diuréticos comercialmente disponíveis no Brasil: Diuréticos tiazídicos, diuréticos de alça e diuréticos poupadores de potássio (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

Os diuréticos tiazídicos são os diuréticos mais utilizados na prática clínica em monoterapia ou em associação com outros fármacos anti-hipertensivos. Reduzem de forma satisfatória a pressão arterial quando utilizados em baixas doses (MOREIRA; CIPULLO; VILELA-MARTIN, 2013). Os diuréticos de alça são reservados para situações de hipertensão associada a insuficiência renal com taxa de filtração glomerular abaixo de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e na insuficiência cardíaca com retenção de volume (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010). Os diuréticos poupadores de potássio são principalmente indicados para casos de hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva (MOREIRA; CIPULLO; VILELA-MARTIN, 2013).

#### **4.1.2.2 Inibidores adrenérgicos**

##### **4.1.2.2.1 Ação central**

O aumento do tônus simpático central, que resulta no aumento da liberação de catecolaminas pelos neurônios simpáticos e pela suprarrenal, é um achado precoce e constante na fisiopatologia da hipertensão arterial primária. Os medicamentos anti-hipertensivos de ação central, representados pela metildopa, clonidina, caracterizam-se por inibir a atividade do sistema nervoso simpático central, com conseqüente redução da pressão arterial sistêmica. O efeito terapêutico dessa classe de anti-hipertensivos resulta, portanto, da inibição da atividade de grupos neuronais no sistema nervoso central envolvidos no controle da pressão arterial (TIBIRIÇÁ; LESSA, 2005).

##### **4.1.2.2.2 Betabloqueadores**

Nos últimos 40 anos, os betabloqueadores ou antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos têm demonstrado eficácia no tratamento da hipertensão arterial (BARBOSA; ROSITO, 2013; BORTOLOTTI, CONSOLIM-COLOMBO, 2009).

Os betabloqueadores reduzem a pressão tanto sistólica quanto diastólica de maneira efetiva, desde o início do tratamento atingindo efeito máximo após 1-2 semanas. Têm seu efeito anti-hipertensivo por diminuição da liberação da renina pelas células justaglomerulares e também reduzindo a liberação de catecolaminas via bloqueio dos beta-receptores pré-sinápticos. De forma geral, reduzem o débito cardíaco pela diminuição da frequência cardíaca (PÓVOA, 2009).

Apresentam como mecanismo de ação comum o bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos, porém os betabloqueadores não são idênticos em suas ações, pois diferem na seletividade aos receptores adrenérgicos ( $\beta_1$  e  $\beta_2$ ), podendo ser classificados como: Não seletivos (bloqueiam tanto os receptores adrenérgicos  $\beta_1$ , encontrados principalmente no miocárdio, quanto os  $\beta_2$ , localizados no músculo liso dos brônquios, vasos, útero, bexiga e intestino. São exemplos: carvedilol, nadolol, pindolol e propranolol) ou Cardiosseletivos (bloqueiam apenas os receptores  $\beta_1$  adrenérgicos, presentes em maior parte no coração, no sistema nervoso e nos rins e, portanto, sem os efeitos de bloqueio periférico indesejáveis. No entanto, em doses muito altas podem também ter ação nos receptores  $\beta_2$ . São exemplos: atenolol, bisoprolol, metoprolol e nebivolol) (BOSCO, BRAZ, 2001; BORTOLOTTI, CONSOLIM-COLOMBO, 2009).

#### **4.1.2.2.3 Alfabloqueadores**

Os efeitos mais importantes desses agentes ocorrem no sistema cardiovascular. O bloqueio de receptores alfa-1 adrenérgicos inibe a vasoconstrição induzida por catecolaminas, podendo ocorrer vasodilatação arteriolar e venosa, com queda da pressão arterial devida à diminuição da resistência periférica. Apresentam efeito hipotensor discreto a longo prazo como monoterapia, devendo, portanto, ser associados com outros anti-hipertensivos. Podem induzir ao aparecimento de tolerância, o que exige o uso de doses gradativamente crescentes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

#### **4.1.2.3 Antagonistas dos canais de cálcio**

Todos os antagonistas dos canais de cálcio (ACC) promovem diminuição da resistência vascular periférica, com consequente redução na PA, além da diminuição da

concentração de cálcio nas células da musculatura lisa vascular (JARDIM; JARDIM; SOUZA, 2013).

Os ACC podem ser divididos em duas categorias de acordo com seus efeitos fisiológicos predominantes: os diidropiridínicos, que preferencialmente bloqueiam os canais de cálcio tipo L na vasculatura e são predominantemente vasodilatadores (anlodipino, felodipino, nifedipino, nitrendipino); e os não diidropiridínicos (benzodiazepinas e fenilalquilaminas), tais como verapamil e diltiazem, que bloqueiam seletivamente os canais de cálcio tipo L no miocárdio e afetam a contratilidade e a condução cardíaca (BOMBIG; PÓVOA, 2009).

#### **4.1.2.4 Vasodilatadores diretos**

Os vasodilatadores são fármacos que exercem sua ação por atuação direta na musculatura lisa vascular, promovendo relaxamento e redução da resistência vascular periférica. No Brasil, estão disponíveis cinco representantes dessa classe, sendo dois para utilização por via oral (hidralazina e minoxidil) e três para utilização parenteral (nitroprussiato de sódio, nitroglicerina e diazóxido) (CAMPANA et al., 2009).

#### **4.1.2.5 Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)**

A hiperatividade do SRAA é um dos mecanismos fisiopatológicos mais importantes da HA. A ativação sistêmica do SRAA promove retenção de sódio e água e vasoconstrição arterial, culminando em aumento dos níveis tensionais. Três são as classes de fármacos que inibem o SRAA: os fármacos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), os bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) e os inibidores diretos da renina (IDR) (MORAES; GONZAGA; PASSARELLI JR., 2013).

##### **4.1.2.5.1 Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)**

Há mais de duas décadas foram desenvolvidos agentes que bloqueiam o sistema renina-angiotensina com relevante papel na terapia da hipertensão arterial e das doenças cardiovasculares. O primeiro composto liberado para uso clínico foi o captopril, em 1981.

Atualmente, existem no mercado em torno de 20 inibidores da enzima conversora da angiotensina (RIBEIRO, 2002).

Os IECA agem fundamentalmente, pela inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueando a transformação da angiotensina I em II no sangue e nos tecidos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

Em resposta à diminuição do volume sanguíneo efetivo, a renina é liberada pela mácula densa do aparelho justaglomerular. Na circulação, ela catalisa a conversão do angiotensinogênio (liberado pelo fígado) em angiotensina I que, ao entrar em contato com a enzima conversora da angiotensina situada na superfície do endotélio vascular, é convertida no peptídeo efector angiotensina II (RAMOS; CASALI, 2012).

A angiotensina II estimula a secreção de aldosterona, que é um hormônio produzido pelas glândulas supra-renais e localmente em diferentes tecidos. Ela participa da regulação da pressão arterial, do volume sanguíneo circulante e também do remodelamento cardíaco e vascular. Receptores de mineralocorticóides conferem especificidade à aldosterona (FRIMM; KOIKE, 2003).

O aumento da secreção de aldosterona estimulado pela angiotensina II, irá provocar aumento da retenção de sódio e água, elevando a pressão arterial. A angiotensina II também provoca vasoconstrição, aumentando a resistência periférica e elevando a pressão arterial. Assim, a inibição da angiotensina II reduz a pressão arterial principalmente pela redução da resistência vascular periférica (BRASIL, 2008).

#### **4.1.2.5.2 Bloqueadores dos receptores de angiotensina II**

Os fármacos bloqueadores do receptor da angiotensina disponíveis para uso clínico atuam impedindo a ação da angiotensina II sobre o receptor AT1. Este receptor é responsável pela vasoconstrição, pela produção de aldosterona, pela potencialização da ação simpática e pelos efeitos tróficos exercidos pela angiotensina II (FERRARIO, 2006).

#### **4.1.2.5.3 Inibidores direto da renina**

Os inibidores da renina têm grande afinidade pela renina impedindo-a de clivar o angiotensinogênio. Os inibidores da renina diminuem a formação tanto de AI como de AII e, assim, diferem dos IECA e dos BRAs (RIBEIRO, 2006).

## 4.2 Interações medicamentosas

As IM são um grave problema de saúde pública, pois podem estar relacionadas com o número de internações hospitalares, com o aumento dos gastos médicos e do tempo de hospitalização, estando associadas a um custo médio aproximado de US\$ 16.000 por internação em países desenvolvidos. Estima-se que a prevalência de pacientes hospitalizados acometidos por Reações Adversas a Medicamentos (RAM) relacionadas às IM é de 15%, sendo que 68 -70% das IM potenciais identificadas demandam cuidados médicos, e 1-2% colocam em risco a vida do paciente (VARALLO; COSTA; MASTROIANNI, 2013).

A polifarmácia é o mais importante fator de risco para a ocorrência de interações medicamentosas: a prevalência desse evento varia de 3 a 5% na população geral quando se consomem 2 ou 3 medicamentos, chegando a 20% quando o número de medicamentos consumidos é superior a 10 (GORTADELO et al., 2014).

Na prática, todos os indivíduos submetidos à terapia farmacológica com dois ou mais medicamentos estão expostos aos efeitos das interações medicamentosas, mas determinados grupos são certamente mais suscetíveis (PIVATTO JR et al., 2009).

Indivíduos portadores de doenças crônicas como cardiopatias, hepatopatias e nefropatias, afecções que acometem o sistema imunológico ou que são submetidos à terapia com agentes imunossupressores costumam ser expostos a protocolos de tratamento com múltiplos medicamentos e por tempo prolongado. Todos esses fatores combinados podem precipitar reações indesejáveis, agravando o quadro fisiopatológico já instalado e/ou exigindo a suspensão ou troca do esquema terapêutico (MARQUITO et al., 2014).

Os idosos também fazem parte do grupo de pacientes de alto risco suscetíveis às IM, portanto a atenção com estes deve ser redobrada (SECOLI et al., 2012). A alta vulnerabilidade dos idosos se deve à complexidade dos problemas clínicos, necessidade de múltiplos agentes e alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas inerentes ao envelhecimento, podendo os medicamentos, mesmo em doses terapêuticas habituais, produzir efeitos tóxicos e reações medicamentosas adversas e, além disso, está bem estabelecido na literatura que o risco de IM aumenta com idade. Essa vulnerabilidade é intensificada no idoso em terapia intensiva (VIEIRA et al., 2012; GORTADELO et al., 2014).

Os pacientes de unidades de terapia intensiva (UTI) apresentam maior risco de desenvolver interações medicamentosas (IM) que os pacientes de outras unidades. Pode ocorrer riscos maiores de agravamento da doença e da falência de órgãos. A prevalência de

potenciais interações medicamentosas em unidade de terapia detectada em estudos observacionais variou de 44,3 a 86% (CARVALHO et al., 2013).

Os hipertensos também estão sujeitos às interações medicamentosas (TAVARES; MACEDO; MENDES, 2012). A hipertensão arterial é uma doença de alta prevalência e comumente se associa a várias comorbidades, por isso são comuns os casos de pacientes polimedicados. O conhecimento da natureza e da gravidade potencial das associações medicamentosas e a escolha da associação mais benéfica e menos prejudicial são de extrema importância. (BOMBIG; PÓVOA, 2009).

Vale destacar que o conhecimento da existência da interação medicamentosa não significa necessariamente que a combinação aparentemente adversa deva ser evitada, e sim que devem ser considerados, caso a caso, os benefícios da combinação, e realizado o monitoramento cauteloso do paciente, especialmente dos pacientes mais vulneráveis (SECOLI et al., 2012).

Com relação ao conhecimento do mecanismo envolvido em determinada interação medicamentosa, nota-se ser de grande utilidade clínica, uma vez que pode possibilitar previsibilidade temporal do surgimento da IM e planejamento da conduta a ser instituída quando necessário. (PIVATTO JR et al., 2009).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na presente revisão de literatura foram analisados inúmeros artigos, onde 66 destes atenderam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos.

As classes de anti-hipertensivos, envolvidas nas interações, mais frequentemente encontradas neste estudo foram os IECA, correspondendo a um total de 40%, seguidos pelos diuréticos (33,3%), betabloqueadores (20%) e bloqueadores do receptor AT<sub>1</sub> (6,7%).

As interações encontradas foram agrupadas em: interações indesejáveis entre anti-hipertensivos e interações indesejáveis entre anti-hipertensivos e medicamentos de outras classes terapêuticas. Uma discussão sobre o uso de anti-hipertensivos com alimentos ou plantas medicinais também se faz presente neste trabalho.

### 5.1 Interações indesejáveis entre anti-hipertensivos

#### 5.1.1 IECA e espironolactona

A espironolactona é um diurético poupador de potássio, e exerce um efeito antagonista competitivo sobre o receptor de aldosterona (NIGRO; FORTES, 2005). Está indicada no hiperaldosteronismo primário e secundário (ex. síndrome nefrótica, cirrose, insuficiência cardíaca congestiva). Está contra-indicada na gravidez devido ao risco de feminização dos fetos masculinos (GIESTAS; PALMA; RAMOS, 2010).

A interação IECA e espironolactona está relacionada ao possível aumento das concentrações de potássio, pois os dois fármacos aumentam as concentrações do íon, exigindo também adequado monitoramento para avaliação da necessidade do ajuste da dose (TATRO, 2006 *apud* BUENO et al., 2009).

Isto acontece porque estes diuréticos competem com a aldosterona, inibindo a secreção de potássio. Ressalta-se que outros fármacos são capazes de aumentar o potássio plasmático, como os betabloqueadores e antagonistas dos receptores de angiotensina. Ocasionalmente, essa coadministração tem provocado arritmias e mortes (LIMA et al., 2011).

### **5.1.2 Captopril e furosemida**

A furosemida é um fármaco pertencente ao grupo dos diuréticos de alça, que atuam inibindo seletivamente a reabsorção de cloreto de sódio no ramo ascendente espesso na alça de Henle. A principal utilização da furosemida é na terapêutica do edema pulmonar agudo, mas também é bastante utilizada no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva crônica, da hipertensão arterial, bem como em edema, ascite decorrente da cirrose hepática e hipercalcemia (SILVEIRA et al., 2011).

O uso concomitante de captopril associado à furosemida, aumenta o risco de insuficiência renal, por inibirem a aldosterona (VERONEZ; SIMÕES, 2008).

### **5.1.3 Hidroclorotiazida e propranolol**

Esta interação eleva os níveis de glicose sanguínea por atuação direta da hidroclorotiazida no bloqueio de secreção de insulina e na produção hepática de glicose na qual os betabloqueadores inibem de forma indireta a captação tissular da glicose sanguínea, causando um alto risco de crise hiperglicêmica, principalmente em pacientes diabéticos (ESPÓSITO; VILAS-BOAS, 2001, *apud* VERONEZ; SIMÕES, 2008).

### **5.1.4 Enalapril e losartana**

A interação entre losartana e enalapril é reforçada pela VI Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, que considera o benefício da associação dessas drogas inferior ao risco de insuficiência renal, hipercalemia e hipotensão (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010). Porém, se a administração concomitante de IECA e BRA for necessária, recomenda-se acompanhar de perto a função renal (MARQUITO et al., 2014).

Os anti-hipertensivos que interagem entre si e os efeitos resultantes dessas associações são expostos de maneira sucinta na tabela 1.

**Tabela 1** - Interações indesejáveis entre anti-hipertensivos.

Anti-hipertensivo	Anti-hipertensivo	Efeitos
IECA	Espironolactona	Hipercalcemia
Captopril	Furosemida	Aumento do risco de insuficiência renal
Hidroclorotiazida	Propranolol	Aumento do risco de Hiperglicemia
Enalapril	Losartana	Riscos de insuficiência renal, hipercalcemia e hipotensão

Fonte: Própria autora, 2014.

## 5.2 Interações indesejáveis entre anti-hipertensivos e medicamentos de outras classes terapêuticas.

### 5.2.1 IECA e lítio

O lítio foi o primeiro fármaco aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o Transtorno do Humor Bipolar, sendo utilizado há mais de 50 anos para o tratamento das fases agudas e de manutenção da doença bipolar, o único medicamento com propriedades estabilizadoras do humor comprovadas (ROSA et al., 2006).

Os IECA podem elevar a concentração plasmática de lítio, a qual deve ser monitorizada mais estreitamente quando ambos são usados concomitantemente (GONZAGA; PASSARELLI JR; AMODEO, 2009).

A supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona pelo IECA provoca elevação da excreção de sódio no túbulo proximal. Esta por sua vez, interfere na excreção do lítio, elevando as suas concentrações plasmáticas, com risco de toxicidade (LIMA et al., 2011). Há relatos de casos de toxicidade pelo lítio entre dez dias a várias semanas após início de uso do captopril, enalapril ou lisinopril, todos inibidores da ECA (MARCOLIN; CANTARELLI; GARCIA JR, 2004).

### 5.2.2 Diuréticos e lítio

Os diuréticos tendem a aumentar a eliminação urinária de outros fármacos, mas isto raramente é clinicamente importante. Por outro lado, os diuréticos tiazídicos e de alça aumentam a excreção de sódio e, indiretamente, a reabsorção tubular do lítio, induzindo o

aumento de concentrações sanguíneas do mesmo, com risco de toxicidade (BATLOUNI, 2009; LIMA et al. 2011).

### **5.2.3 IECA e alopurinol**

O alopurinol, um fármaco que inibe a xantina-oxidase, enzima responsável pela produção de ácido úrico, é eficaz em reduzir os níveis séricos deste ácido, o que o coloca como a base do tratamento de hiperuricemia e gota (CRUZ, 2006).

A associação com alopurinol aos IECAs pode aumentar a frequência de reações de hipersensibilidade, como a síndrome de Stevens-Johnson, artralgia, febre e anafilaxia (GONZAGA; PASSARELLI JR.; AMODEO, 2009).

### **5.2.4 Captopril e venlafaxina**

O captopril é um inibidor da ECA (enzima conversora da angiotensina). É utilizado nas doenças cardiovasculares como hipertensão arterial sistêmica e entre os efeitos colaterais estão: hipotensão arterial, tosse e hiperpotassemia (MARCOLIN; CANTARELLI; GARCIA JR, 2004).

A venlafaxina é um antidepressivo, de potente ação bloqueadora da recaptação de noradrenalina e serotonina, de modo que, poderá elevar a tensão arterial (TA) de pacientes normotensos, geralmente em níveis não patológicos sem, portanto, implicar em repercussões clínicas significativas. Entretanto, em pacientes portadores de labilidade dos seus níveis pressóricos, ou hipertensos, essa alteração da TA poderá trazer consequências clínicas moderadas ou até graves (SUCAR, 2000).

Há relato de descompensação dos níveis tensionais, antes estáveis, com captopril, após a introdução da venlafaxina (MARCOLIN; CANTARELLI; GARCIA JR, 2004).

A excelente resposta clínica de remissão dos sintomas depressivos, em função do aumento da neurotransmissão noradrenérgica, possivelmente também conduziu ao efeito indesejável de antagonizar, o efeito hipotensor do captopril. Possivelmente, o aumento da atividade noradrenérgica tenha sido ampliado na presença do captopril, que, além de diminuir a concentração de angiotensina II, aumenta a concentração de bradicinina. Logo, o aumento da neurotransmissão noradrenérgica nesse caso seria seguido por uma hiperatividade sistêmica renina-angiotensina, sendo possível ainda um aumento na degradação de

bradicinina, que desempenha papel decisivo na regulação de níveis pressóricos, nessa situação, por sua ação vasodilatadora (SUCAR, 2000).

### **5.2.5 Atenolol e cimetidina**

A cimetidina foi o primeiro fármaco capaz de prevenir e curar úlcera péptica. Este fármaco foi planejado para atuar como antagonista seletivo de receptores histaminérgicos do sub-tipo 2 (H-2) (BARREIRO, 2002).

Cimetidina aumenta a concentração sérica do atenolol, pois reduz a depuração e a sua biotransformação (SANTOS; FARIA JR; RESTINI, 2012).

### **5.2.6 Betabloqueadores e glibenclamida**

O uso de betabloqueadores como o propranolol associado a glibenclamida, um antidiabético oral, interagem entre si dando lugar a variações na glicemia. Os betabloqueadores interferem no mecanismo regulador da glicemia que é mediado pelas catecolaminas, especialmente, na glicogenólise, que se produz em resposta a um episódio hipoglicêmico. Ao ocorrer um episódio hipoglicêmico, se produz liberação de adrenalina endógena, resultando numa maior produção hepática de glicose e diminuição de captação nos tecidos insulino-sensíveis. Como os betabloqueadores atuam bloqueando os receptores beta-adrenérgicos, a adrenalina não consegue desempenhar tal papel (ESPÓSITO; VILAS-BOAS, 2001; GUS et al., 2005 *apud* VERONEZ; SIMÕES, 2008).

A glibenclamida age estimulando a secreção de insulina e pode desencadear hipoglicemia. Dessa forma, quando associada aos betabloqueadores, pode acontecer um aumento potencial da frequência e severidade de episódios de hipoglicemia (CODAGNONE NETO et al., 2010; ESPÓSITO; VILAS-BOAS, 2001; GUS et al., 2005 *apud* VERONEZ; SIMÕES, 2008).

### **5.2.7 Diuréticos (furosemida e hidroclorotiazida) e antidiabéticos**

Os diuréticos podem antagonizar a ação hipoglicemiante, principalmente das sulfoniluréias, através do bloqueio da secreção de insulina pelo pâncreas, por um mecanismo

desconhecido, antagonizando desta forma, a ação das sulfoniluréias, que tem a função de estimular liberação de insulina pelas células B das ilhotas de Langerhans. Estes pacientes deveriam ter sua glicemia rigorosamente controlada e como a depleção de potássio influi no aparecimento desta interação, a calemia também deve ser vigiada e corrigida se detectada uma perda de potássio considerável (ESPÓSITO; VILAS-BOAS, 2001; MION et al., 2001 *apud* VERONEZ; SIMÕES, 2008).

### **5.2.8 Betabloqueadores e rifampicina**

A rifampicina é um potente indutor do sistema citocromo P450 (CYP450), incluindo as subfamílias CYP3A e CYP2C, que representam mais de 80% das isoenzimas da CYP450. Portanto, a rifampicina pode aumentar o metabolismo de fármacos que são metabolizados de forma parcial ou total pelo CYP450, quando administrados de maneira concomitante. Além disso, a rifampicina também induz a UDP-glicuroniltransferase, outra enzima implicada no metabolismo de diversos medicamentos que podem ter seus níveis plasmáticos reduzidos quando administrados em conjunto (ARBEX et al., 2010).

Os betabloqueadores são extensamente metabolizados pelo fígado e, quando administrados concomitantemente à rifampicina, têm sua concentração plasmática diminuída. Aconselha-se espaçar em até 12 h o intervalo de administração entre os fármacos (ARBEX et al., 2010).

### **5.2.9 Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) e anti-hipertensivos**

É muito frequente o uso concomitante de AINEs e anti-hipertensivos no mesmo paciente, assim como o surgimento de interações medicamentosas clinicamente significativas entre tais classes de fármacos (NASCIMENTO; PIGOSO, 2013). Se eventual, não gera problemas, mas é perigosa se mantida em longo prazo. Os AINEs promovem aumento da pressão arterial (SOUZA et al., 2013).

O principal mecanismo que envolve a elevação da pressão arterial pelos AINEs é a inibição da enzima ciclo-oxigenase (COX), que gera a redução sistêmica e renal da síntese de prostaglandinas (PGs). Dessa forma, todos os AINEs podem antagonizar a terapia anti-hipertensiva, seja parcial ou total, podendo não ter efeito algum sobre a pressão arterial ou até

gerar crises hipertensivas (SILVA JÚNIOR et al., 2008 *apud* NASCIMENTO; PIGOSO, 2013).

Portanto, a inibição da formação de PGs e a abolição da inibição induzida por PGs na reabsorção de  $\text{Cl}^-$  e na ação do hormônio antidiurético, ocasionando retenção de sal e água, provocada pelos anti-inflamatórios não-esteroidais, podem levar a diversos efeitos colaterais; entre eles, o aumento da pressão arterial, sendo os hipertensos os pacientes de maior risco (FORTES; NIGRO, 2005; BURKE et al., 2010 *apud* LIMA et al., 2011).

As classes de anti-hipertensivos cujo mecanismo de ação envolve também a síntese das prostaglandinas vasodilatadoras, como diuréticos, IECA e betabloqueadores, sofrem mais interferência dos AINEs em seus efeitos do que os bloqueadores dos canais de cálcio e antagonistas dos receptores de angiotensina II, uma vez que não dependem da PGs renais (BATLOUNI, 2010).

Os anti-hipertensivos que interagem com medicamentos de outras classes terapêuticas e os efeitos resultantes dessas associações são expostos de maneira sucinta na tabela 2.

**Tabela 2.** Interações indesejáveis entre anti-hipertensivos e medicamentos de outras classes terapêuticas.

Anti-hipertensivo	Medicamentos de outras classes terapêuticas	Efeitos
IECA	Lítio	Aumento dos níveis séricos do lítio
Diuréticos	Lítio	Aumento dos níveis séricos do lítio
IECA	Alopurinol	Aumento da frequência de hipersensibilidade
Captopril	Venlafaxina	Antagonização do efeito hipotensor do captopril
Atenolol	Cimetidina	Aumento dos níveis séricos de atenolol
Betabloqueadores	Glibenclamida	Aumento do risco de hipoglicemia
Diuréticos (Furosemida e Hidroclorotiazida)	Hipoglicemiantes orais	Antagonização da ação hipoglicemiante
Betabloqueadores	Rifampicina	Diminuição da concentração plasmática dos betabloqueadores
Anti-hipertensivos	AINEs	Aumento da pressão arterial

Fonte: Própria autora, 2014.

### 5.3 Anti-hipertensivos x plantas medicinais

As interações medicamentosas não se limitam, somente, ao universo das substâncias químicas sintetizadas, mas também, com aquelas presentes em plantas que são empregadas na preparação de chás, xaropes caseiros e medicamentos fitoterápicos (NICOLETTI et al., 2007).

As plantas medicinais e, por consequência, os medicamentos fitoterápicos são constituídos de misturas complexas de muitos compostos químicos, que podem ser responsáveis pelas suas ações polivalentes (WILLIAMSON, 2005).

TEIXEIRA (2011), através de um levantamento bibliográfico, apresentou 11 plantas medicinais que demonstraram ter interação com os medicamentos anti-hipertensivos (Tabela 3) – Diuréticos, IECA, Simpatolíticos – interferindo na eficácia terapêutica do mesmo e consequentemente na regulação da pressão arterial.

**Tabela 3.** Interações indesejáveis entre anti-hipertensivos e plantas medicinais.

Nome científico	Nome popular	Potencial Interação	Fármacos que interage	Efeito na PA
<i>Achillea Millefolium L.</i>	Mil-folhas	Potencializa	IECA	↓
<i>Allium sativum L.</i>	Alho	Potencializa	IECA	↓
<i>Catha edulis</i>	Flor-do-paráiso	Antagoniza	Simpatolíticos	↑
<i>Cynara scolymus L.</i>	Alcachofra	Potencializa	Diuréticos	↓
<i>Ephedra sinica Ephedra nevadensis</i>	Ephedra	Antagoniza	Simpatolíticos	↑
<i>Gingo biloba L.</i>	Ginkgo	Antagoniza	Diuréticos	↑
<i>Panax ginseng</i>	Ginseng	Potencializa	Diuréticos	↓
<i>Pausinystalia iohimbe</i>	Casca de ioimba, ioimbé	Antagoniza	IECA e Simpatolíticos	↑
<i>Rauwolfia serpentina</i>	Raiz de rauwolfia, rauwolfia	Potencializa	Simpatolíticos e Diuréticos	↓
<i>Ruscus aculeatus</i>	Gilbarbeira	Antagoniza	Simpatolíticos	↑
<i>Taraxacum officinale</i>	Dente-de-leão	Potencializa	Diuréticos	↓

IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; PA: pressão arterial; ↑: causa elevação da pressão arterial; ↓: causa diminuição da pressão arterial.

Fonte: TEIXEIRA, 2011.

As interações evidenciadas foram baseadas em resultados de pesquisas e estudos já realizados através de modelos experimentais e o potencial de interação foi classificado da seguinte maneira: potencializa, quando a planta causa aumento do efeito do medicamento, e antagoniza, quando a planta causa diminuição do efeito do medicamento (TEIXEIRA, 2011).

Para melhor entendimento desses dados, podemos citar como exemplo a interação entre os medicamentos anti-hipertensivos e as plantas *Cynara scolymus L.* e *Pausinystalia iohimbe*:

**Alcachofra** (*Cynara scolymus L.*) – Indicações/Ações terapêuticas: Colerético e colagogo. Interações medicamentosas: Estudo em animais demonstrou que o efeito diurético promovido pela alcachofra poderá ser prejudicial quando utilizada com diuréticos, porque o volume sanguíneo poderá diminuir drasticamente gerando quedas de pressão arterial por hipovolemia e como a alcachofra atua na diurese, incluindo a excreção de potássio, existe a possibilidade de desencadeamento de níveis baixos de potássio na corrente sanguínea gerando a hipocalcemia. As interações mais graves poderão ser verificadas com diuréticos de alça (furosemida) e tiazídicos (Clortalidona, Hidroclorotiazida, Indapamida) (NICOLETTI et al., 2007).

**Ioimbé** (*Pausinystalia iohimbe*) – Indicações terapêuticas: agente simpatolítico (OLIVEIRA; ARAÚJO, 2007). Interações medicamentosas: esta planta possui um alcaloide conhecido como ioimbina que tem propriedade antagonista sobre alfa<sub>2</sub>-adrenoreceptor, por isso ela causa interação com anti-hipertensivos que agem neste mesmo local, antagonizando seus efeitos e aumentando a pressão arterial (TEIXEIRA, 2011).

No entanto, pode-se perceber que as interações entre os medicamentos convencionais, neste caso os anti-hipertensivos, e os componentes químicos presentes nas plantas medicinais ocorrem, e podem afetar os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção do fármaco, resultando em ampliação ou redução dos efeitos esperados (ALEXANDRE; BAGATINI; SIMÕES, 2008).

#### **5.4 Anti-hipertensivos x nutrientes**

As interações entre medicamentos e nutrientes são complexas e difíceis de serem reconhecidas. As possíveis interações podem determinar prejuízo da ação do medicamento e/ou alimento, podendo determinar inadequado efeito farmacológico do medicamento ou comprometimento do estado nutricional, além de obstrução de sondas de alimentação (HELDT; LOSS, 2013).

Segundo TAVARES; MACEDO; MENDES, (2012), as interações entre fármacos e alimentos é mais comum quando determinado alimento é associado ao Captopril. Em estudo realizado por Lopes et al. (2010), o anti-hipertensivo captopril, identificado como um dos principais fármacos nas possíveis interações com alimentos/nutrientes, não é absorvido adequadamente quando administrado próximo ou durante as refeições; portanto, recomenda-se que o mesmo deve ser administrado uma hora antes ou duas horas após as refeições.

Outra possível interação frequentemente observada ocorreu entre a espironolactona e os alimentos ricos em potássio ( $K^+$ ), como o leite e as carnes (LOPES et al., 2010). A espironolactona promove a excreção de água e sódio e retenção de potássio através de sua ligação competitiva a receptores nos locais de trocas sódio/potássio dependentes da aldosterona nos túbulos distais, quando administrada com cloreto de potássio (KCl) pode levar hipercalemia, não sendo aconselhável suplementar potássio a pacientes que estão usando espironolactona (NOVAES; GOMES, 2006).

#### **5.5 Estratégias para prevenir a ocorrência das IMs**

De acordo com Moreno et al. (2007), é importante que o prescritor conheça as principais interações entre anti-hipertensivos e medicamentos de uso contínuo que poderão vir a ser prescritos para o paciente hipertenso. Ao indicar um tratamento, deve-se observar não apenas os demais medicamentos utilizados pelo paciente, mas também seus hábitos de vida, a distribuição dos medicamentos ao longo do dia e como costumam ser ingeridos (SANTOS; TORRIANI; BARROS, 2013).

Ressalta-se a importância da atenção multiprofissional, uma vez que o atendimento a diferentes perfis de pacientes exige adequação prévia da anamnese e estabelecimento de um sistema efetivo, seguro e que beneficie resultados terapêuticos definidos na saúde e qualidade de vida do hipertenso na sua individualidade (SANTOS; FARIA JR; RESTINI, 2012).

Segundo Passos et al. (2012), o médico deve prescrever e indicar o esquema terapêutico medicamentoso e a posologia adequada, o enfermeiro deve determinar os horários da administração e administrar os medicamentos e o farmacêutico garantir a qualidade e racionalidade dos medicamentos dispensados, assim como, no seguimento farmacoterapêutico, orientar e acompanhar, os problemas relacionados aos medicamentos.

Reis et al. (2014) destacam o trabalho conjunto entre nutricionista e farmacêutico, para casos de interações fármaco-nutriente. Diante dessas interações é necessário monitorar a resposta terapêutica e quando necessário realizar ajustes da terapia nutricional ou farmacológica visando alcançar os resultados clínicos desejáveis. Neste sentido o trabalho em equipe é fundamental para a minimização e controle de tais agravos.

Vale reforçar a importância do profissional farmacêutico, que detém conhecimentos em farmacologia e toxicologia, tornando-se o profissional mais indicado para realizar a identificação e a monitorização de possíveis interações medicamentosas em prescrições, representando uma das últimas oportunidades de, ainda dentro do sistema de saúde, corrigir os possíveis riscos associados à terapêutica (FERREIRA SOBRINHO; NASCIMENTO, 2006).

## 6 CONCLUSÕES

Ainda que o conhecimento da existência de interações medicamentosas não signifique necessariamente que a combinação aparentemente adversa deva ser evitada, a possibilidade de interações que possam causar danos relevantes faz com que este assunto mereça uma atenção especial em se tratando do acompanhamento da terapia medicamentosa de um paciente.

Observou-se a necessidade de profissionais farmacêuticos capacitados, oferecendo suporte na atenção farmacêutica para toda população e, em especial, ao grupo de pacientes hipertensos devido ao maior risco de interação medicamentosa, uma vez que fazem uso contínuo dos medicamentos com diversas associações. E, a partir de então, poder intervir como membro de uma equipe multiprofissional na prevenção de possíveis interações farmacológicas.

Para aumentar a segurança da farmacoterapia, é fundamental implementar estratégias, como as descritas na discussão deste trabalho, que auxiliem a equipe de saúde a tomar medidas de prevenção e a ter uma atenção especial com pacientes mais propensos a desenvolver IMs.

Dessa forma, acredita-se que o uso do material contido nesta ferramenta juntamente com os demais meios de informações possam ser úteis, de modo auxiliar na compreensão da importância que deve ser dada às interações medicamentosas indesejáveis envolvendo anti-hipertensivos.

## REFERÊNCIAS

ALEXANDRE, R.F.; BAGATINE F.; SIMÕES, C.M.O. Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos a base de ginkgo ou ginseng. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 1, p. 117-26, 2008.

ARBEX, M.M.; VARELLA, M.C.L.; SIQUEIRA, H.R.; MELLO, F.A.F. Drogas antituberculose: Interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. Parte 1: Fármacos de primeira linha. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, n. 5, p. 626-640, 2010.

BATLOUNI, M. Anti-inflamatórios Não Esteroides: Efeitos Cardiovasculares, Cerebrovasculares e Renais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n.4, p. 556-563, 2010.

BATLOUNI, M. Diuréticos. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.16, n.4, p.211-214, 2009.

BARBOSA, E.; ROSITO, G. Diferenças dos betabloqueadores no tratamento da hipertensão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.20, n.2, p.73-77, 2013.

BARREIRO, E.J. Estratégia de simplificação molecular no planejamento racional de fármacos: a descoberta de novo agente cardioativo. **Química Nova**, v.25, n.6B, p.1172-1180, 2002.

BOMBIG, M.T.N.; PÓVOA, R.; Interações e associações de medicamentos no tratamento anti-hipertensivo – Antagonistas dos canais de cálcio, **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.16, n.4, p.226-230, 2009.

BORTOLOTTO, L.A.; CONSOLIM-COLOMBO, F.M. Betabloqueadores adrenérgicos. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.16, n.4, p.215-220, 2009.

BOSCO, F.A.P.; BRAZ, J.R.C. Beta-bloqueadores em Anestesiologia: Aspectos Farmacológicos e Clínicos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.51, n.5, p.431-447, 2001.

BRASIL. Ministério da saúde. / **DATASUS - Departamento de Informática do SUS**. Hiperdia – Captopril, 2008. Disponível em: <<http://w3.datasus.gov.br/hiperdia/captopril.php>> Acesso em: 30 de outubro de 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2013)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BUENO, C.S.; OLIVEIRA, K.R.; BERLEZI, E.M.; EICKHOFF, H.M.; DALLEPIANE, L.B.; GIRARDON-PERLINI, N.M.O.; MAFALDA, A. Utilização de medicamentos e risco de interações medicamentosas em idosos atendidos pelo Programa de Atenção ao Idoso da Unijuí. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.30, n.3, p.331-338, 2009.

CAMPANA, E.M.G.; LEMOS, C.C.; MAGALHÃES, M.E.C.; BRANDÃO, A.A.; BRANDÃO, A.P. Interações e associações medicamentosas no tratamento da hipertensão – Bloqueadores alfa-adrenérgicos e vasodilatadores diretos. **Revista Brasileira de Hipertensão** v.16, n.4, p.231-236, 2009.

CARVALHO, M. H. C. et al. Aspectos farmacológicos dos inibidores da ECA e dos receptores de angiotensina II. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.12, n.2, p.97-102, 2005.

CARVALHO, R.E.F.L.; REIS, A.M.M.; FARIA, L.M.P.; ZAGO, K.S.A.; CASSIANI, S.H.B. Prevalência de interações medicamentosas em unidades de terapia intensiva no Brasil. **Acta Paulista de Enfermagem**, v.26, n.2, p.150-157, 2013.

CODAGNONE NETO, V.; GARCIA, V.P.; SANTA HELENA, E.T. Possíveis interações farmacológicas em hipertensos e / ou diabéticos idosos nas unidades de saúde da família em Blumenau (SC). **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.46, n.4, p.795-804, 2010.

CRUZ, B.A. Gota. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.46, n.6, p.419-422, 2006.

DIDATI; A.C.; COLET, C. Interações medicamentosas potenciais em ambiente hospitalar: Uma revisão Bibliográfica. **Revista Contexto & Saúde**, v.9, n.18, p.29-36, 2010.

ESPÓSITO, M.C.; VILAS-BOAS, O.M.G.C. Avaliação do uso de medicamentos anti-hipertensivos na rede ambulatorial de Alfenas. 2001. 114 f. **Dissertação de mestrado** - Alfenas: Escola de Farmácia e Odontologia de Alfenas, Minas Gerais.

FERRARIO, C.M. Papel da angiotensina II em doenças cardiovasculares: implicações terapêuticas de mais de um século de pesquisa. **Jornal do sistema renina-angiotensina-aldosterona**, v.7, n.1, p.3-14, 2006.

FERREIRA SOBRINHO, F.; NASCIMENTO, J.W.L. Avaliação de interações medicamentosas em prescrições de pacientes hospitalizados. **Racine**, n.94, 2006.

FREDERICO, P.M. Interações medicamentosas potenciais dos anti-hipertensivos: uso perigoso entre idosos. 2012. 116 f. **Dissertação de mestrado** – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

FRIMM, C.C.; KOIKE, M.K. Ações fisiológicas da aldosterona. **Sociedade Brasileira de Hipertensão**, v.6, n.2, p.46-49, 2003.

GIESTAS, A.; PALMA, I.; RAMOS, M.H. Sistema renina-angiotensina-aldosterona e sua modulação farmacológica. **Acta Medica Portuguesa**, v.23, n.4, p.677-688, 2010.

GONZAGA, C.C.; PASSARELLI JR., O.; AMODEO, C. Interações medicamentosas: inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina II, inibidores diretos da renina. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.16, n.4, p.221-225, 2009.

GORTADELO, D.R.; FONSECA, L.S.; MASSON, E.R.; LOPES, L.N.; TOLEDO, V.N.; FAIOLI, M.A.; MEIRA, A.M.M.; COSTA, C.K.M.; ANDRADE, R.B.L. Prevalência e fatores associados a potenciais interações medicamentosas entre idosos em um estudo de base populacional. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v.9, n.31, p.111-118, 2014.

HELDT, T; LOSS, S.H. Interação fármaco-nutriente em unidade de terapia intensiva: revisão da literatura e recomendações atuais. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v.25, n.2, p.162-167, 2013.

JARDIM, P.C.B.; JARDIM, T.S.V.; SOUZA, W.K.S.B. Qual(ais) o(s) antagonistas dos canais de cálcio mais indicados(s) no tratamento da hipertensão arterial? **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.20, n.2, p.78-82, 2013.

LIMA, C. L. P.; RIOS, P. S. S.; LIMA, C. M.; RIOS, M. C. Interações Medicamentosas na hipertensão: Papel do farmacêutico no acompanhamento clínico dos pacientes. **Cadernos de graduação – Ciências Biológicas e da Saúde**, Aracajú, v.13, n.14, p.69-81, 2011.

LINARELLI, M.C.B.; MASSAROTTO, A.N.; ANDRADE, A.M.G.M.C.; JOAQUIM, A.P.; MEYER, L.G.C.; GUIMARÃES, L.; SANTIAGO, M.C.; FELIPPE, M.B.; LAGE, R. Análise do uso racional de medicamentos anti-hipertensivos utilizados em hospital-escola. **Revista de Ciências Médica**, v.18, n.4, p. 193-200, 2009.

LONGO, M.A.T.; MARTELLI, A.; ZIMMEMANN, A. Hipertensão Arterial Sistêmica: aspectos clínicos e análise farmacológica no tratamento dos pacientes de um setor de Psicogeriatria do Instituto Bairral de Psiquiatria, no Município de Itapira, SP. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v.14, n.2, p.271-284, 2011.

LOPES, E.M.; CARVALHO, R.B.N.; FREITAS, R.M. Análise das possíveis interações entre medicamentos e alimento/nutrientes em pacientes hospitalizados. **Einstein**, v.8, n.3, parte 1, p. 298-302, 2010.

MARCOLIN, M.A.; CANTARELLI, M.G.; GARCIA JUNIOR, M. Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v.31, n.2, p.70-81, 2004.

MARQUITO, A.B.; FERNANDES, N.M.S.; COLUGNATI, F.A.B.; PAULA, R.B. Interações medicamentosas potenciais em pacientes com doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.36, n.1, p.26-34, 2014.

MENDES, K.D.S.; SILVEIRA, R.C.C.P.; GALVÃO, C.M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto Enfermagem**, v.17, n.4, p.758-764, 2008.

MORAES, A.; GONZAGA, C.; PASSARELLI JR. O. Qual o melhor bloqueio do sistema renina angiotensina aldosterona na hipertensão? **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.20, n.2, p.63-72, 2013.

MOREIRA, G.C.; CIPULLO, J.P.; VILELA-MARTIN, J.F. Existem diferenças entre os diversos diuréticos? **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 20, n.2, p.55-62, 2013.

MORENO, A.H.; NOGUEIRA, E. P.; PEREZ, M.P.M.S.; LIMA, L.R.O. Atenção farmacêutica na prevenção de interações medicamentosas em hipertensos. **Revista do Instituto de Ciências da Saúde**, v.25, n.4, p.373-377, 2007.

NASCIMENTO, D. M.; PIGOSO, A. A. Interação medicamentosa entre anti-hipertensivos e anti-inflamatórios não esteroidais. **Revista Científica da Fundação Hermínio Hometto/UNIARARAS**, v.1, n.1, p.14-17, 2013.

NICOLETTI, M. A.; OLIVEIRA, M. A.; BERTASSO, C. C.; CAPOROSSI, P.; TAVARES, L. A. Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. **Infarma**, v.19, n.½, 2007.

NIGRO, D.; FORTES, Z.B.; Efeitos farmacológicos dos diuréticos e dos bloqueadores dos canais de cálcio. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.12, n.2, p.103-107, 2005.

NOVAES, M.R.C.G.; GOMES, K.L.G. Estudo da utilização de medicamentos em pacientes pediátricos. **Infarma**, v.18, n.7/8, 2006.

OLIVEIRA, C.J.; ARAUJO, T.L. Plantas medicinais: usos e crenças de idosos portadores de hipertensão arterial. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v.9, n.1, p. 93-105, 2007.

PASSOS, M.M.B.; SANTOS, R.C.; BERGAMINI, V.G.; SOUZA, D.C. Interações medicamentosas em pacientes internados na clínica médica de um hospital de ensino e fatores Associados. **Revista Brasileira de Farmácia**, v.93, n.4, p.450-456, 2012.

PIVATO JR., F.; GODOY, D.B.; PIRES, D.F.S.; PIETROBON, E.; ROSA, F.T.A.; SARAIVA, J.S.; BARROS, H.M.T. Potenciais interações medicamentosas em prescrições de um hospital-escola de Porto Alegre. *Revista da AMRIGS*, v.53, n.3, p.251-256, 2009.

PÓVOA, R. Betabloqueadores na hipertensão não complicada: o fim de uma era? Não. **Revista Factores de Risco**, n.15, p. 56-59, 2009.

RAMOS, D.C.; CASALI, A.C.G. Antagonistas da angiotensina II: uma revisão de classe. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, a.1, n.2, p.80-94, 2012.

REIS, A.M.M.; CARVALHO, R.E.F.L.; FARIA, L.M.P.; OLIVEIRA, R.C.; ZAGO, K.S.A.; CAVELAGNA, M.F.; SILVA, A.G.; NETO, M.L.; CASSIANI, S.H.B. Prevalência e significância clínica de interações fármaco-nutrição enteral em Unidades de Terapia Intensiva. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v.67, n.1, p.85-90, 2014.

RIBEIRO, A. B. Inibidores da renina – uma nova classe de hipertensivos. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.13, n.3, p.219-220, 2006.

RIBEIRO, J.M. Inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores de receptores da angiotensina II no tratamento da hipertensão arterial. **Sociedade Brasileira de Hipertensão**, v.5, n.2, p. 69-72, 2002.

ROSA, A.R.; KAPCZINSKI, F.; OLIVA, R.; STEIN, A.; BARROS, H.M.T. Monitoramento da adesão ao tratamento com lítio. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v.33, n.5, p.249-261, 2006.

SANTOS, F.P.A.; NERY, A.A.; MATUMOTO, S. A produção do cuidado a usuários com hipertensão arterial e as tecnologias em saúde. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v.47, n.1, p.107-114, 2013.

SANTOS, J.C.; FARIA JR, M.; RESTINI, C.B.A. Potenciais interações medicamentosas identificadas em prescrições a pacientes hipertensos. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v.10, n.4, p.308-317, 2012.

SANTOS, L.; TORRIANI, M.S.; BARROS, E. Medicamentos na prática da farmácia clínica. 1ª ed. Porto Alegre: **Artmed**, 2013.

SCHOROEDER, G.; TROMBETTA, T.; FAGGIANI, F.T.; GOULART, P.V.; CREUTZBERG, M.; VIEGAS, K.; SOUZA, A.C.A.; CARLI, G.A.; MORRONE, F.B. Terapia anti-hipertensiva utilizada por pacientes idosos de Porto Alegre/RS, Brasil. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v.17, n.1, p.14-19, 2007.

SECOLI, S.R.; DANZI, N. J.; LIMA, F.F.F.; FILHO, G.L.; CESAR, L.A.M. Interações Medicamentosas em Pacientes Coronariopatas. **Revista Brasileira de Cardiologia**, v.25, n.1, p.11-18, 2012.

SEHN, R.; CAMARGO, A. L.; HEINECK, I.; FERREIRA, M. B. C. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. **Infarma**, v.15, n.9-10, p.77-81, 2003.

SILVEIRA, G.S.; SILVA, L.D.; MOSQUEIRA, V.C.F.; SOUZA. Estudo biofarmacotécnico comparativo entre medicamentos referência, genérico, similar e magistral contendo furosemida, um fármaco de baixa solubilidade e baixa permeabilidade. **Revista Brasileira de Farmácia**, v.92, n.3, p.306-313, 2011).

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.17, n.1, 2010.

SOUZA, F.C.; MARQUES, E.B.; RIBEIRO, A.A.R.; COUTINHO, K.C.; SCARAMELLO, C.B.V. Farmacoepidemiologia e uso indevido de anti-hipertensivo no estado do Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Cardiologia**, v.26, n.2, p.90-93, 2013.

SOUZA, J.J.G. Hipertensão arterial referida e uso de anti-hipertensivos em adultos na cidade de São Paulo: um estudo de base populacional. 2006. 112 f. **Dissertação de mestrado** - Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo.

SUCAR, D.D. Interação medicamentosa de venlafaxina com captopril. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.22, n.3, p.134-137, 2000.

TAVARES, M.S.; MACEDO, T.C.; MENDES, D.R.G. Possíveis Interações Medicamentosas em um Grupo de Hipertenso e Diabético da Estratégia Saúde da Família. **Revista de Divulgação Científica Sena Aires**, Jul-Dez, n.2, p. 119-126, 2012.

TEIXEIRA, K. Plantas medicinais que podem causar alteração na pressão arterial e interação com anti-hipertensivos. 2011. 33 f. **Monografia** (Graduação em Farmácia) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma.

TIBIRIÇÁ, E.; LESSA, M.A. Medicamentos anti-hipertensivos que atuam no sistema nervoso central. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.12, n.2, p.93-96, 2005.

VARALLO, F.R.; COSTA, M.A.; MASTROIANNI, P.C. Potenciais interações medicamentosas responsáveis por internações hospitalares. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.34, n.1, p.79-85, 2013.

VERONEZ, L.L.; SIMÕES, M.J.S. Análise da prescrição de medicamentos de pacientes hipertensos atendidos pelo SUS da rede municipal de saúde de Rincão – SP. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.29, n.1, p.45-51, 2008.

VIEIRA, L.B.; REIS, A.M.M.; CARVALHO, R.E.F.L.; FARIA, L.M.P.; CASSIANI, S.H.B. Interações Medicamentosas Potenciais em Pacientes de Unidades de Terapia Intensiva. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.33, n.3, p.401-408, 2012.

WILLIAMSON, E.M. Interações entre plantas medicinais e medicamentos convencionais. **Expert Opinion on Drug Safety**, v.4, p.355-378, 2005.