

# Prevalência de interações medicamentosas potenciais em indivíduos hipertensos acompanhados na estratégia de saúde da família

## Prevalence of potential drug-drug interactions in hypertensive individuals followed in Family Health Strategy, Brazil

Kaio Vinicius Freitas de Andrade<sup>1</sup> , Alyne Mascarenhas Souza<sup>2</sup> 

1. Docente do Curso de Farmácia do Departamento de Saúde da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, BA, Brasil. 2. Bacharel em Medicina pela Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, BA, Brasil.

### Resumo

**Introdução:** interações medicamentosas potenciais (IMP) podem ocasionar efeitos sinérgicos ou antagônicos, decorrentes da coadministração de fármacos. Entre os fatores associados, destacam-se sexo, idade avançada e polifarmácia, definida como o uso concomitante de cinco ou mais fármacos. **Objetivo:** estimar a prevalência de IMP envolvendo fármacos utilizados por indivíduos com hipertensão arterial sistêmica (HAS), acompanhados na atenção primária, em São Francisco do Conde, Bahia. **Métodos:** estudo transversal, cujos participantes tinham idade igual ou superior a 18 anos e diagnóstico de HAS. As variáveis estudadas foram sexo, idade e fármacos prescritos. A produção de dados ocorreu entre novembro/2013 a outubro/2014. As IMP foram classificadas de acordo com início de ação, mecanismo farmacológico, gravidade e documentação na literatura científica, utilizando o banco de dados do software *Micromedex® Healthcare Series 2.0*. Os dados foram analisados no software *Stata® 12.0*. **Resultados:** participaram do estudo 356 indivíduos, com idade média de 57 anos (desvio padrão: 14,2), sendo 75% do sexo feminino. A prevalência de IMP foi 53,4%. Foram prescritos, em média, 3,4 fármacos/indivíduo. A prevalência de polifarmácia foi 29,5%. A idade associou-se significativamente com polifarmácia (42,1% nos idosos;  $p < 0,001$ ) e com ocorrência de IMP (64,5% nos idosos;  $p < 0,001$ ). Do total de 581 IMP, predominaram as decorrentes da associação captopril-hidroclorotiazida (7,6%). Prevaleram, ainda, IMP com início de ação não especificado (40,6%), mecanismo farmacodinâmico (62,0%), gravidade moderada (85,0%) e com boa documentação na literatura científica (57,8%). **Conclusão:** considerando a elevada prevalência de polifarmácia e IMP envolvendo anti-hipertensivos, particularmente entre os idosos, recomenda-se que o tratamento com esses fármacos seja cuidadosamente monitorado pela equipe de saúde.

**Palavras-chave:** Interações de medicamentos. Anti-hipertensivos. Polimedicação. Idoso.

### Abstract

**Introduction:** Potential drug-drug interactions (DDI) can lead to synergistic or antagonistic effects, caused by co-administration of drugs. Gender, aging and polypharmacy (concurrent use of five or more drugs) are among the associated factors. **Objective:** To estimate the prevalence of DDI occurred in hypertensive individuals followed in primary health care in São Francisco do Conde, Bahia, Brazil. **Methods:** Cross-sectional study with individuals aged  $\geq 18$  years old, diagnosed with systemic hypertension. Study variables were sex, age and prescribed drugs. Data production occurred in the period from Nov 2013 to Oct 2014. We identified and classified the DDI according to their onset, mechanism of action, severity and documentation, using *Micromedex® Healthcare Series 2.0* software. Data were processed and analysed with *Stata® 12.0* software. **Results:** We included 356 individuals with mean age of 57 years (standard deviation equal to 14.2), 75% were female. The prevalence of DDI was 53.4%. On average, it was prescribed 3.4 drugs/individual. The prevalence of polypharmacy was 29.5%. There was a statistically significant association between polypharmacy and age (42.1% among the elderly;  $p < 0.001$ ) and between DDI and age (64.5% among the elderly;  $p < 0.001$ ). In the total amount of 581 DDI, captopril-hydrochlorothiazide (7.6%) was the most common. According to classification criteria, the most prevalent DDI showed not specified onset (40.6%), pharmacodynamics mechanism of action (62.0%), moderate severity (85.0%) and had good documentation (57.8%). **Conclusion:** Due to the higher prevalence of polypharmacy and DDI involving antihypertensive drugs, particularly among elderly, pharmacological treatment with these drugs should be carefully monitored by the health team.

**Key words:** Drug interactions. Antihypertensive agents. Polypharmacy. Aged.

### INTRODUÇÃO

Interação medicamentosa (IM) consiste em uma resposta farmacológica ou clínica resultante da combinação de medicamentos com outros medicamentos, alimentos, exames laboratoriais ou outras substâncias químicas, podendo ocasionar aumento ou diminuição dos efeitos terapêuticos ou outros eventos adversos<sup>1</sup>. Quanto ao mecanismo de ação, podem ser classificadas em farmacocinéticas ou farmacodinâmicas<sup>2</sup>. Dependendo de um conjunto de fatores relacionados ao

fármaco e ao indivíduo, podem apresentar-se em caráter potencial<sup>2,3</sup>.

Entre os fatores associados com a ocorrência de interações medicamentosas potenciais (IMP), destaca-se o uso diário concomitante de cinco ou mais fármacos (polifarmácia)<sup>3,4</sup>, comum entre os indivíduos com 60 anos ou mais, possivelmente em decorrência de maior prevalência de doenças crônicas

**Correspondência:** Kaio Vinicius Freitas de Andrade. Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, BA, Brasil. E-mail: kaioinnicius@yahoo.com.br

**Conflito de interesse:** Não há conflito de interesse por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 9 Abr 2018; Revisado em: 5 Jul 2018; 16 Ago 2018; Aceito em: 17 Ago 2018

não transmissíveis como hipertensão arterial sistêmica (HAS), cardiopatias, diabetes *mellitus* (DM), artrites e nefropatias<sup>5,6</sup>. A idade, portanto, constitui um importante fator associado com IMP, sobretudo nos idosos, que apresentam redução da reserva funcional hepática e renal, com prejuízos na excreção, alterações na composição corporal e no status nutricional<sup>7,8</sup>.

O sexo, sobretudo o feminino, também está associado com IMP. Estudos evidenciam elevadas prevalências em mulheres, principalmente idosas<sup>7</sup>. Esse fato pode estar associado com a maior demanda feminina por serviços de saúde, em relação aos homens<sup>9</sup>.

Indivíduos com HAS apresentam alta morbimortalidade e risco de complicações cardiovasculares, tendo infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVE) e distúrbios renais como prováveis desfechos. No Brasil, a HAS atinge uma média de 32% dos adultos e mais de 50% dos indivíduos com idade entre 60-69 anos<sup>10</sup>. É considerada uma doença com elevada prevalência e baixa taxa de controle, requerendo a associação de dois ou mais fármacos anti-hipertensivos para a eficácia do tratamento. No entanto, essa conduta pode contribuir para maior ocorrência de IMP, considerando ainda o tratamento medicamentoso das comorbidades<sup>10,11</sup>.

A prevalência de IM em pacientes ambulatoriais ainda não foi bem estabelecida no Brasil. Há um maior direcionamento dos estudos para a investigação de IM em ambiente hospitalar<sup>12,13</sup>. Por esse motivo, o objetivo do presente estudo foi estimar a prevalência de IMP e fatores associados com sua ocorrência em indivíduos hipertensos, acompanhados na atenção primária, no município de São Francisco do Conde, Bahia.

## MÉTODOS

### Desenho do estudo

Estudo descritivo, quantitativo, de corte transversal, desenvolvido em duas Unidades de Saúde da Família (USF), no município de São Francisco do Conde, Bahia, durante os meses de novembro de 2013 a outubro de 2014. O município localiza-se na mesorregião do Recôncavo Baiano, com uma população estimada em 2010 de 33.183 habitantes, sendo 16.203 (48,8%) homens e 16.980 (51,2%) mulheres<sup>14</sup>.

De acordo com o Sistema de Informação da Atenção Básica (SIAB)<sup>15</sup>, o município de São Francisco do Conde possuía 100% de cobertura da atenção básica e um total de 3.612 hipertensos acompanhados em novembro de 2013, quando foi iniciada a coleta de dados. O município possuía ainda 14 USF, que atendiam a 29 microáreas<sup>16</sup>.

### População do estudo

Participaram do estudo indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, cadastrados no Sistema de Cadastramento e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos (HIPERDIA)

em duas USF do município de São Francisco do Conde, Bahia, após terem sido convidados a participar voluntariamente da pesquisa, mediante leitura e assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram incluídos todos os indivíduos hipertensos que atendiam aos critérios supracitados e que, no período do estudo, eram acompanhados em duas Unidades de Saúde da Família (USF) do município de São Francisco do Conde, Bahia, Brasil. Essas duas USF foram selecionadas por possuírem o cadastro de pacientes no HIPERDIA devidamente estruturado e atualizado.

### Produção de dados

Os dados foram produzidos mediante aplicação de questionário para o registro de informações relativas ao sexo, à idade dos participantes e aos medicamentos em uso (nome e número de fármacos). Utilizou-se a base de dados do software *Micromedex Healthcare Series 2.0* para identificação e classificação das IMP, realizada de acordo com critérios de gravidade (contraindicada, grave, moderada e secundária), documentação na literatura (excelente, boa, razoável e desconhecida), início de ação (rápido, tardio ou não especificado) e mecanismo provável de ação (farmacodinâmico, farmacocinético ou desconhecido)<sup>17</sup>. Considerou-se como polifarmácia os casos em que foi verificado o uso concomitante de cinco ou mais fármacos pelo mesmo indivíduo<sup>3,4</sup>.

### Análise estatística

Os dados foram processados no *software* Epi Data<sup>®</sup> 3.1 e analisados no Stata<sup>®</sup> 12.0. Foi realizada análise descritiva, mediante cálculo das medidas de tendência central e de variabilidade para as variáveis quantitativas. Para as variáveis categóricas, foram calculadas as frequências absolutas e relativas para cada categoria.

A prevalência de IMP foi calculada pela razão entre o número de indivíduos que apresentaram pelo menos uma IMP, dividido pelo total de participantes do estudo. Realizou-se análise bivariada da associação entre variáveis categóricas com a prevalência de IMP. Utilizou-se o teste estatístico qui-quadrado de Pearson ( $\chi^2$ ) para independência, sendo considerada a existência de associação estatisticamente significativa quando o valor de probabilidade (valor de p) associado ao teste foi menor ou igual ao nível de significância adotado de 5% ( $p \leq 0,05$ ).

### Questões éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Bahia, Brasil, sob parecer nº 1.676.192 (CAAE nº 57418716.4.0000.0053), segundo as normas estabelecidas na Resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS)<sup>18</sup>.

## RESULTADOS

Participaram do estudo 356 indivíduos, sendo 267 (75%) do

sexo feminino. A média de idade foi de 57 anos ( $\pm 14,2$  anos), com idade mínima de 19 e máxima de 108 anos. A prevalência geral de IMP foi de 53,4% (190/356) (IC 95% 48,2-59,0). Em 105 (29,5%) indivíduos foi verificada a existência de polifarmácia (IC 95% 25,0-34,2). A prevalência de polifarmácia e de IMP foi maior no sexo feminino (30,7 e 54,3%, respectivamente) em relação ao sexo masculino, porém essas diferenças não foram estatisticamente significantes (Tabela 1).

Entre os participantes do estudo, houve maior frequência de indivíduos com idade entre 19-59 anos (57,3%). No entanto, a prevalência de polifarmácia foi mais elevada no grupo etário com 60 anos ou mais (42,1%;  $p < 0,001$ ). Nesse grupo, também foi observada maior proporção de IMP (64,5%;  $p < 0,001$ ). As associações entre grupo etário e polifarmácia e grupo etário com presença de IMP foram estatisticamente significantes (Tabela 1).

**Tabela 1.** Prevalência de polifarmácia e de interações medicamentosas potenciais (IMP) segundo o sexo e idade dos participantes, São Francisco do Conde – BA, nov. /2013 – out./2014.

Características sociodemográficas	Frequência n (%)	Polifarmácia n (%)	Presença de IMP n (%)
Sexo			
Feminino	267 (75)	82 (30,7)	145 (54,3)
Masculino	89 (25)	23 (25,8)	45 (50,6)
<b>Total</b>	<b>356 (100)</b>	<b>105 (29,5)</b>	<b>190 (53,4)</b>
		<b>p = 0,383</b>	<b>p = 0,540</b>
Idade (anos)			
19-59	204 (57,3)	41 (20,1)	92 (45,1)
60 ou mais	152 (42,7)	64 (42,1)	98 (64,5)
<b>Total</b>	<b>356 (100)</b>	<b>105 (29,5)</b>	<b>190 (53,4)</b>
		<b>p &lt; 0,001</b>	<b>p &lt; 0,001</b>

As prevalências de interações mais graves (importantes e contraindicadas) para os sexos masculino e feminino foram próximas (10,4% e 9,2%, respectivamente,  $p = 0,659$ ). Em relação à faixa etária, a prevalência de interações mais graves em idosos foi de 10,1% ( $p = 0,569$ ). Quanto aos indivíduos expostos

à polifarmácia, a prevalência de interações de maior gravidade foi de 10,6% ( $p = 0,127$ ). Gravidade da IMP não foi associada com sexo, grupo etário e polifarmácia (Tabela 2).

**Tabela 2.** Associação entre sexo, idade, polifarmácia e gravidade da interação medicamentosa potencial (IMP), São Francisco do Conde – BA, nov./2013 – out./2014.

Fatores associados	Gravidade da IMP*		p-valor
	Menor n (%)	Maior n (%)	
Sexo			
Masculino	129 (89,6)	15 (10,4)	0,659
Feminino	396 (90,8)	40 (9,2)	
Idade (anos)			
19-59	231 (91,3)	22 (8,7)	0,569
60 ou mais	294 (89,9)	33 (10,1)	
Polifarmácia			
Sim	390 (89,4)	46 (10,6)	0,127
Não	135 (93,7)	9 (6,3)	

\*Critério de gravidade das interações medicamentosas potenciais; maior gravidade: contraindicadas e importantes; menor gravidade: moderadas e secundárias

Verificou-se uma média 3,4 ( $\pm 2,3$ ) fármacos (variando de 2-13) e 2,0 ( $\pm 2,5$ ) IMP por indivíduo (variando de 1-13). Foram categorizados 154 diferentes pares de IMP, cuja frequência total foi 581. Desse total, as IMP mais frequentes foram captopril-hidroclorotiazida (7,6%), ácido acetilsalicílico-losartana (6,2%) e ácido acetilsalicílico-hidroclorotiazida (5,5%). Na tabela 3, foram apresentadas as 15 IMP mais frequentes.

As IMP mais frequentes envolveram anti-hipertensivos, anti-inflamatórios não esteroides (AINE), cálcio e hipoglicemiantes orais. O AINE mais frequente foi o ácido acetilsalicílico (AAS), presente em 191 (32,9%) das interações. O ibuprofeno ocorreu em 27 (4,65%) e o diclofenaco em 8 (1,4%) IMP. A interação mais frequente envolvendo o AAS foi com o anti-hipertensivo losartana (6,2%), classificada como moderada. A IMP de gravidade importante mais prevalente foi anlodipino-sinvastatina (1,7%) (Tabela 3).

**Tabela 3.** Interações medicamentosas potenciais (IMP) mais frequentes, São Francisco do Conde – BA, nov. /2013 – out. /2014.

IMP*	Frequência n (%)	Início de ação**	Mecanismo de ação	Gravidade da IMP	Documentação na literatura
Captopril-HCTZ	44 (7,6)	Rápido	Farmacodinâmico	Moderada	Boa
AAS-Losartana	36 (6,2)	NE	Farmacodinâmico	Moderada	Boa
AAS- HCTZ	32 (5,5)	Tardio	Farmacocinético	Moderada	Boa
HCTZ- Metformina	26 (4,5)	NE	Farmacocinético	Moderada	Razoável
Metformina-Nifedipino	21 (3,6)	NE	Farmacocinético	Menor	Boa
Cálcio- HCTZ	20 (3,4)	Tardio	Farmacocinético	Moderada	Razoável
AAS- Captopril	19 (3,3)	Rápido	Farmacodinâmico	Moderada	Excelente

IMP*	Frequência n (%)	Início de ação**	Mecanismo de ação	Gravidade da IMP	Documentação na literatura
Anlodipina-AAS	18 (3,1)	Tardio	Farmacodinâmico	Moderada	Boa
Glibenclamida-HCTZ	17 (2,9)	NE	Farmacodinâmico	Moderada	Razoável
Enalapril-HCTZ	14 (2,4)	Rápido	Farmacodinâmico	Moderada	Boa
AAS-Glibenclamida	14 (2,4)	NE	Desconhecido	Moderada	Boa
Captopril-Metformina	14 (2,4)	NE	Desconhecido	Moderada	Razoável
AAS- cálcio	13 (2,2)	Tardio	Farmacocinético	Moderada	Razoável
AAS-Nifedipino	13 (2,2)	Tardio	Farmacodinâmico	Moderada	Boa
Anlo-Sinvastatina	10 (1,7)	Rápido	Desconhecido	Importante	Boa

\*AAS: ácido acetilsalicílico; HCTZ: hidroclorotiazida; Cálcio: carbonato de cálcio; Anlo: anlodipino. \*\*NE: não especificado

Foram apresentadas apenas as 15 IMP mais frequentes.

Em relação à classificação geral da IMP (n=581), prevaleceram as de início de ação não especificado (40,9%), com mecanismo farmacodinâmico (61,8%), de gravidade moderada (85,3%) e com boa documentação na literatura científica (57,8%) (Tabela 4).

**Tabela 4.** Classificação das interações medicamentosas potenciais (IMP) segundo critérios de início de ação, mecanismo farmacológico, gravidade e documentação na literatura, São Francisco do Conde – BA, nov. /2013 – out. /2014.

Classificação das IMP* (n=581)	Frequência
<b>Início de ação</b>	
Não especificado	236 (40,6)
Retardado	206 (35,4)
Rápido	139 (24,0)
<b>Mecanismo farmacológico</b>	
Farmacodinâmico	360 (62,0)
Farmacocinético	129 (22,2)
Desconhecido	92 (15,8)
<b>Gravidade da IMP</b>	
Moderada	494 (85,0)
Importante	52 (9,0)
Secundária	31 (5,3)
Contraíndicada	4 (0,7)
<b>Documentação na literatura científica</b>	
Boa	336 (57,8)
Razoável	195 (33,6)
Excelente	50 (8,6)

\*Interações medicamentosas potenciais

## DISCUSSÃO

Com base em dados disponíveis na literatura, considerou-se como elevada a prevalência de IMP no presente estudo (53,4%). Em estudos semelhantes<sup>7,11,18,19</sup>, a prevalência geral de

IMP variou de 31 a 71,5% e as prevalências, segundo sexo e idade, variaram de 54,5% a 84,2%, independente da gravidade, observando-se maior frequência de IMP associadas ao uso de fármacos por mulheres com mais de 80 anos de idade.

Em contrapartida, estudo realizado nos Estados Unidos<sup>4</sup> demonstrou que 48% das interações mais graves ocorreram entre indivíduos do sexo masculino, com mais de 80 anos de idade. No presente estudo, e em pesquisas semelhantes<sup>4,7,9</sup> não foram detectadas diferenças estatisticamente significantes na prevalência de IMP segundo o sexo dos indivíduos.

A prática da polifarmácia, mesmo com a finalidade de aumentar a eficácia terapêutica, pode ocasionar interações medicamentosas (IM) prejudiciais, que resultam em alterações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas em um ou mais medicamentos administrados. A gravidade dos eventos adversos associados com IM intensifica-se com o uso de um maior número de fármacos, além de fatores individuais, como idade avançada e presença de comorbidades. Em idosos, a redução da capacidade de excreção renal dos fármacos pode levar ao aumento de sua meia-vida plasmática e consequente acúmulo dessas substâncias no organismo<sup>9,20</sup>. A polifarmácia é, portanto, um sério fator de risco para a ocorrência de IM e morbimortalidade<sup>4,7,9,11,18,19</sup>.

No presente estudo, a prevalência de polifarmácia (29,5%) foi considerada elevada, em comparação com os achados de estudo integrante da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM), no qual a prevalência de polifarmácia na atenção primária foi igual a 9,4% na população geral e 18,1% em idosos acima de 65 anos<sup>21</sup>.

Verificou-se, ainda, associação estatisticamente significativa entre idade e ocorrência de IMP e idade com polifarmácia. Resultados semelhantes foram descritos na literatura<sup>6,9,18,19,20,21,22</sup>, mostrando que os idosos, devido à maior vulnerabilidade, associada à presença de outras patologias como diabetes e cardiopatias, geralmente usam múltiplos fármacos, aumentando o risco de IMP.

Entre as IMP, a decorrente da associação captopril/

hidroclorotiazida foi a mais prevalente neste estudo. Embora útil na otimização do controle dos níveis tensionais, se inadequadamente administrados, tais fármacos podem levar a repercussões clínicas como hipotensão postural ou comprometimento da pressão de perfusão renal e filtração glomerular<sup>16</sup>. Essa associação também foi predominante em estudos disponíveis na literatura<sup>18,20,22</sup>.

Entre as IMP graves, encontra-se a associação do diurético poupador de potássio espironolactona com anti-hipertensivos inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA). Essas interações têm mecanismo farmacodinâmico e estão relacionadas à retenção de potássio e ao aumento do risco de arritmias cardíacas<sup>7,16</sup>. Também foram identificadas IMP de gravidade importante entre carbamazepina e os anti-hipertensivos losartana e nifedipino, sendo ambas farmacocinéticas e relacionadas à indução da metabolização hepática dos anti-hipertensivos pela carbamazepina<sup>16</sup>.

As associações entre IECA (captopril e enalapril) e o bloqueador dos receptores de angiotensina (BRA) losartana corresponderam a 0,2% das IMP, têm gravidade importante e podem estar associadas a um maior risco de eventos adversos, como hipotensão, hipercalemia e alterações de função renal, sobretudo em portadores de comorbidades como insuficiência cardíaca e diabetes<sup>16</sup>. Em estudo observacional retrospectivo<sup>23</sup> com indivíduos hospitalizados e em acompanhamento ambulatorial, foi estimada incidência de insuficiência renal aguda (IRA) de 3,4 casos/1000 consumidores/ano, relacionada à monoterapia e à terapia combinada envolvendo associações de IECA e BRA, diuréticos e anti-inflamatórios não esteroides (AINE). Verificou-se, ainda, maior proporção de casos de IRA associada com a combinação entre AINE e diuréticos<sup>23</sup>.

A associação entre anlodipino e sinvastatina está bem documentada na literatura. Em estudo farmacocinético, observou-se aumento da exposição à sinvastatina e a seu metabólito, com risco de rabdomiólise e miopatia, a menos que a dose desse fármaco não exceda 20mg/dia<sup>16</sup>. Considerando a frequente coexistência de HAS e hiperlipidemia e que o aumento do colesterol está entre os fatores de risco para doença cardiovascular, essa associação pode ser indicada, sendo recomendados intervalos de tempo entre a administração do anlodipino e a sinvastatina, a fim de se obterem níveis de concentração máxima do fármaco ( $C_{max}$ ) e área subjacente à curva (AUC) menores<sup>24</sup>. O risco de rabdomiólise relacionado ao uso de altas doses de estatina em associação com bloqueadores dos canais de cálcio também foi reportado em estudo de caso, apontando mecanismos farmacocinéticos de inibição da enzima hepática CYP3A, responsável por metabolizar a sinvastatina, com enfoque para o diltiazem, não identificado no presente estudo, bem como a existência de fatores predisponentes para o risco de miopatia, como idade avançada e sexo feminino<sup>25</sup>.

A associação da clonidina com atenolol ou propranolol está relacionada ao aumento do risco de bradicardia sinusal e ao

efeito de hipertensão rebote, associado à suspensão abrupta da clonidina<sup>16</sup>. Também foi verificada IMP, envolvendo carvedilol e amiodarona, sendo esta uma interação potencialmente grave, farmacodinâmica por sinergismo e farmacocinética, devido à inibição enzimática da metabolização do carvedilol pela amiodarona, potencializando o efeito anti-hipertensivo, com risco de bradicardia sinusal grave<sup>8,16</sup>.

Foi verificada, também, predominância da associação de betabloqueadores com antagonistas dos canais de cálcio, em estudo transversal realizado em pacientes em uso de fármacos anti-hipertensivos<sup>11</sup>. A prevalência para a associação de atenolol e anlodipino foi de 25,9%, classificada como moderada e significativa, predispondo o paciente à hipotensão e ao comprometimento cardíaco, por mecanismo farmacodinâmico de sinergismo. Essa associação correspondeu a 1,2% das interações verificadas no presente estudo, também sendo classificada como moderada<sup>16</sup>.

Em relação à presença de IMP envolvendo os fármacos anti-hipertensivos e hipoglicemiantes, a interação mais prevalente identificada no presente estudo foi a hidroclorotiazida com a metformina, correspondendo a 4,5% das interações, considerada como IM moderada, embora com documentação razoável, ocorrendo por mecanismo de alteração da tolerância à glicose induzida pelo diurético, aumentando o risco de hiperglicemia<sup>16</sup>. Essa associação também foi a mais frequente, entre as interações com hipoglicemiantes em estudo transversal realizado na Índia com hipertensos e portadores de comorbidades como DM<sup>11</sup>.

Em estudo transversal realizado no Brasil, no intuito de identificar interações entre antihipertensivos e antidiabéticos, em idosos portadores de HAS, foi identificada uma maior frequência de interações entre hipoglicemiantes e IECA, que potencializam o efeito hipoglicemiante<sup>20</sup>. O presente estudo também identificou essa associação, sendo a mais frequente captopril-metformina, com prevalência de 2,4%. Tal associação tem gravidade moderada e mecanismo de ação desconhecido<sup>16</sup>. Os IECA, além do potencial de proteção cardiovascular e renal, também podem induzir hipoglicemia, efeito atribuído ao provável mecanismo de aumento da sensibilidade à insulina e da secreção desse hormônio<sup>26</sup>.

Em relação à associação entre AINE e anti-hipertensivos, embora os primeiros possam elevar os níveis pressóricos, esse efeito parece não ser significativo em pacientes com hipertensão essencial<sup>27</sup>. Em estudo de coorte para avaliar o efeito em curto prazo da administração de AINE sobre a pressão arterial sistólica (PAS) em 110 pacientes em uso de terapia antihipertensiva, o fármaco mais frequente foi o diclofenaco, cuja associação com os inibidores do sistema renina-angiotensina correspondeu a 21,8% das interações<sup>28</sup>.

Em inquérito domiciliar para estimar a prevalência de IMP entre os fármacos anti-hipertensivos da Relação Nacional

de Medicamentos Essenciais (RENAME), os pares mais encontrados envolveram o AAS em associação com inibidores da IECA<sup>7</sup>. No presente estudo, verificou-se uso concomitante de AAS com captopril e com enalapril, correspondendo a 3,27% e 0,69% das IMP, respectivamente. São interações consideradas moderadas e de excelente documentação, relacionadas ao bloqueio da síntese de prostaglandinas e diminuição do efeito anti-hipertensivo do IECA, quando o AAS é administrado em doses de 1 a 2 gramas<sup>16</sup>.

Por fim, destacam-se, no presente estudo, algumas limitações, visto que não foram estudados aspectos como posologia, adesão à terapia medicamentosa e às repercussões reais de cada IMP para os respectivos pacientes, pois isso exigiria uma avaliação clínica minuciosa, além do escopo deste trabalho, que consistiu em estimar a prevalência de IMP a partir de estudo transversal. Embora a presença das interações potenciais não garanta a ocorrência de IM prejudiciais, podem apontar possíveis riscos para a sua ocorrência<sup>7</sup>.

A polifarmácia pode resultar em aumento do risco de ocorrência de eventos adversos provocados por IM. Nos casos em que esta prática não pode ser evitada, deve-se priorizar a utilização racional dos medicamentos. A monitorização de pacientes

expostos à polifarmácia foi colocada entre as prioridades para a garantia da segurança no uso de medicamentos, considerada como o terceiro desafio global da Organização Mundial de Saúde (OMS) para a segurança do paciente<sup>29</sup>. A identificação e a análise das interações medicamentosas potenciais apresentam-se como uma ferramenta importante para o alcance deste objetivo.

## CONCLUSÃO

Este estudo possibilitou estimar a prevalência de IMP em pacientes hipertensos acompanhados na atenção primária. Verificou-se que a idade se associou à polifarmácia e à ocorrência de IMP, sendo estas últimas mais frequentes nos indivíduos com 60 anos ou mais.

Interações medicamentosas podem ocasionar eventos adversos, sobretudo nos idosos e nos usuários de múltiplos fármacos. Indivíduos expostos à polifarmácia devem ser cuidadosamente monitorados com o objetivo de minimizar a ocorrência de efeitos adversos provocados por interações medicamentosas.

Apesar das limitações inerentes ao estudo, foi possível responder ao objetivo proposto. No entanto, outros estudos fazem-se necessários para a investigação desse fenômeno com maior profundidade.

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde [BR]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 47/2009, de 8 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 2010 Jan 19; Seção 1, p. 36.
2. Ministério da Saúde [BR]. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso racional de medicamentos: temas selecionados. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
3. Bandeira VAC, Oliveira KR. Potenciais interações entre medicamentos usados na Síndrome Metabólica. *Sci Med*. 2014 Abr-Jun; 24(2):156-64.
4. Carter BL, Lund BC, Hayase N, Chrischilles E. The Extent of Potential Antihypertensive Drug Interactions in a Medicaid Population. *Am J Hypertens*. 2002 Nov; 15(11): 953-7. PubMed PMID: 12441214.
5. Dagli RJ, Sharma A. Polypharmacy: A global risk factor for elderly people. *J Int Oral Health*. 2014 Nov-Dec; 6(6): i-ii. PubMed PMID: 25628499.
6. Abdulraheem IS. Polypharmacy: A risk factor for geriatric syndrome, morbidity & mortality. *Aging Sci*. 2013 Aug; 1(2):1-3. doi: 10.4172/2329-8847.1000e103.
7. 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>.
8. Morales-olivas FJ, Estañ L. Interacciones farmacológicas de los fármacos antihipertensivos. *Med Clin (Barc)*. 2005 May; 124(20):782-9. doi: 10.1157/13075851.
9. Simões, MJS, Marques AC. Consumo de medicamentos por idosos segundo prescrição médica em Jaú – SP. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl*. 2005; 26(2):139-44.
10. Ministério da Saúde [BR]. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial sistêmica. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
11. Kothari N, Ganguly B. Potential Drug - Drug Interactions among Medications Prescribed to Hypertensive Patients. *J Clin Diagn Res*. 2014 Nov; 8(11): HC01-HC04. doi: 10.7860/JCDR/2014/10032.5091.
12. Ministério da Saúde [BR]. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
13. Leão DFL, Moura CS, Medeiros DS. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições da atenção primária de Vitória da Conquista (BA), Brasil. *Cien Saude Colet*. 2014; 19(1): 311-18. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232014191.2124>.
14. Ministério da Saúde [BR]. DATASUS. Estabelecimento de Saúde do Município: São Francisco do Conde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [Acesso 2016 Jul 20]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/>.
15. Oliveira LC, West LEM, Araújo EA, Brito JS, Sobrinho CLN. Prevalência de adiposidade abdominal em adultos de São Francisco do Conde, Bahia, Brasil, 2010. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2015 Jan-Mar; 24 (1):135-44. doi: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742015000100015>.
16. Micromedex 2.0 Healthcare Series [Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Reuters Healthcare; 2016 [Acesso em 01/08/2016]. Disponível em: <https://www.periodicos.capes.gov.br/>.
17. Ministério da Saúde [BR]. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466/2012, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 2013 Jun 13; Seção 1. p. 59.
18. Veronez LL, Simões MJS. Análise da prescrição de medicamentos de pacientes hipertensos atendidos pelo SUS da rede municipal de saúde de Rincão – SP. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl*. 2008; 29(1):45-51.

19. Sweileh WM, Sawalha AF, Jaradat NA. Extent of potential drug interactions among patients receiving anti-hypertensive medications. *Saudi Med J*. 2005 Apr; 26(4):548-52. PubMed PMID: 15900357.
20. Deise M, Amaral DMD, Perassolo, Magda S, 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. Nascimento RCRM, Álvares J, Guerra AA Junior, Gomes IC, Silveira MR, Costa EA et al. Polifarmácia: uma realidade na atenção primária do Sistema Único de Saúde. *Rev Saude Publica*. 2017; 51 Supl 2: 19s.
22. Vergara MAM, Gutiérrez JMA, Ruiz EMG. Interacciones farmacológicas potenciales entre antihipertensivos y otros medicamentos de uso crónico. *Hipertensión*. 2005; 22(4):146-50. doi: 10.1016/S1889-1837(05)71550-6.
23. Camin RMG, Colsb M, Chevarria JL, Osunaa RG, Carrerasc M, Lisbonad JM, Coderchc J. Fracaso renal agudo secundario a combinación de inhibidores del sistema renina-angiotensina, diuréticos y AINE. "La Triple Whammy". *Nefrologia*. 2015; 35(2):197-206. doi: 10.1016/j.nefro.2015.05.021.
24. Park CG, Lee H, Choi JW, Lee SJ, Kim SH, Lim HE. Non-concurrent dosing attenuates the pharmacokinetic interaction between amlodipine and simvastatin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010 Aug; 48(8):497-503. PubMed PMID: 20650039.
25. Hu M, Mak VW, Tomlinson B. Simvastatin-induced myopathy, the role of interaction with diltiazem and genetic predisposition. *J Clin Pharm Ther*. 2011 Jun; 36(3):419-25. doi: 10.1111/j.1365-2710.2010.01184.x.
26. Scheen AJ. Drug Interactions of Clinical Importance with Antihyperglycaemic Agents An Update. *Drug Safety*. 2005; 28(7): 601-631. PubMed PMID: 15963007.
27. Unger T, Kaschina E. Drug Interactions with Angiotensin Receptor Blockers: A Comparison with Other Antihypertensives. *Drug Safety*. 2003; 26 (10): 707-20. PubMed PMID: 12862505.
28. Floor-Schreuder A, De Smet PAGM, Buurma H, Kramers C, Tromp PC, Belitser SV, Bouvy ML. NSAID-antihypertensive drug interactions: Which outpatients are at risk for a rise in systolic blood pressure? *Eur. J. Prev. Cardiol*. 2015 Jan; 22(1): 91-9. doi: 10.1177/2047487313505243.
29. World Health Organization. Medication without harm – Global Patient Safety Challenge on Medication Safety. Geneva: WHO; 2017

#### Como citar este artigo/How to cite this article:

Andrade KVF, Souza AM. Prevalência de interações medicamentosas potenciais em indivíduos hipertensos acompanhados na estratégia de saúde da família. *J Health Biol Sci*. 2018 Out-Dez; 6(4):405-411.