

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
FARMÁCIA

ANA LUIZA CAMARGO DE CARVALHO

ALTERAÇÕES CLINICAMENTE RELEVANTES INDUZIDAS POR INTERAÇÕES
MEDICAMENTOSAS ENTRE ANTI-HIPERTENSIVOS, HIPOGLICEMIANTES E ANTI-
INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS

GOIÂNIA

2021

ANA LUIZA CAMARGO DE CARVALHO

ALTERAÇÕES CLINICAMENTE RELEVANTES INDUZIDAS POR INTERAÇÕES
MEDICAMENTOSAS ENTRE ANTI-HIPERTENSIVOS, HIPOGLICEMIANTES E ANTI-
INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) realizado na Escola de Ciências Médicas e da Vida da Pontifícia Universidade Católica de Goiás como requisito necessário à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Vinicius Barreto da Silva

GOIÂNIA

2021

Aos meus pais, Denize e Silvio, minha tia Adriana,
e demais familiares e amigos pelo carinho,
motivação e compreensão durante essa caminhada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado a oportunidade de fazer minha primeira graduação e permanecido sempre ao meu lado me dando forças, iluminando meus caminhos e me abençoando em cada nova etapa.

De forma carinhosa, agradeço ao meu professor e orientador Dr. Vinicius Barreto da Silva por aceitar o convite para me orientar na realização deste trabalho, por todo suporte, paciência e disponibilidade para me receber e tirar minhas dúvidas em um dos períodos mais difíceis na vida acadêmica.

Em especial quero agradecer a minha mãe Denize, que durante todos os anos da graduação me deu forças, me abraçou nos momentos em que pensei em desistir. Ao meu pai, Silvio, que me fez ser forte e que muitas vezes não compreendendo minhas decisões me apoiou e ajudou. Tenho uma gratidão enorme a minha tia Adriana que me apoiou e possibilitou minha formação. Por último e não menos importante, agradeço ao meu companheiro de vida, Rafael, pela paciência, compreensão e todo o apoio.

À Pontifícia Universidade Católica de Goiás, que possibilitou o convívio com pessoas que me proporcionaram muito conhecimento, alegria e condições de me tornar uma grande profissional, ao corpo docente de farmácia, que pelo ensino e dedicação permitem a formação de profissionais capacitados e diferenciados.

Agradeço a todos que de alguma forma ou em algum momento participaram dessa jornada e auxiliaram na minha formação. Concluo o curso com orgulho de ter feito parte desta Universidade que me proporcionou conhecimentos e momentos de alegria. Saio com a certeza de que serei uma excelente Farmacêutica, que sempre buscará o conhecimento em prol de contribuir com a sociedade.

RESUMO

A utilização de diversos medicamentos é uma prática comum que é adotada na tentativa de melhorar a terapia medicamentosa. Entretanto, há muitas situações em que determinadas associações são prejudiciais e podem gerar interações medicamentosas (IM) que colocam em risco a farmacoterapia e a qualidade de vida dos usuários. A situação para ocorrência de IM de relevância clínica é favorável devido ao crescente número de pessoas que fazem o uso de polifarmácia. Nesse sentido, o presente trabalho teve como objetivo analisar IM envolvendo anti-hipertensivos, hipoglicemiantes e anti-inflamatórios não esteroidais. Para levantamento das IM foi utilizada como fonte de pesquisa o módulo “Interactions Checker” do repositório Drugs.com. Os resultados apontam alterações no controle da pressão arterial, na funcionalidade renal, acidose láctica, comprometimento da absorção de fármacos, hipoglicemia, hiperglicemia, angioedema, dentre outros efeitos adversos que comprometem a segurança terapêutica. Contudo, a prevenção de IM prejudiciais é um desafio possível de ser vencido com pesquisas capazes de difundir informações sobre fármacos aos profissionais de saúde, no sentido de estimular conscientização quanto ao uso seguro e racional de medicamentos, possibilitando a melhoria da qualidade na assistência em saúde e segurança no uso de medicamentos.

Palavras-chaves: polifarmácia, AINES, diabetes, hipertensão arterial.

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é uma síndrome de origem multifatorial caracterizada por níveis pressóricos elevados ≥ 140 e/ou 90 mmHg (BARROSO *et al.*, 2020). A HA é frequentemente associada a alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo (coração, cérebro, rins e vasos sanguíneos), além de produzir distúrbios metabólicos agravados por riscos de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (BARROSO *et al.*, 2020; RIBEIRO *et al.*, 2010). No Brasil, estima-se que a HA atinge cerca de 32,5% dos adultos e mais de 60% dos idosos, colaborando direta ou indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovascular (DCV). Atualmente, a HA é considerada um dos maiores fatores de riscos para as doenças cardiovasculares. Considerando o ano de 2013, foram registrados 1.138.670 óbitos por alterações cardiovasculares, 339.672 (29,8%) dos quais decorrentes de DCV (MALACHIAS *et al.*, 2016).

O tratamento da hipertensão arterial tem como objetivo a redução da morbidade e mortalidade cardiovasculares, sendo assim, os anti-hipertensivos atuam reduzindo a pressão arterial (PA), prevenindo a ocorrência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (RIBEIRO *et al.*, 2010). Evidências clinicamente relevantes dos anti-hipertensivos de primeira linha demonstraram redução de morbidade e mortalidade. Os anti-hipertensivos de primeira linha incluem os diuréticos, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II (BRA II) e antagonistas dos canais de cálcio (ACC) (MALACHIAS *et al.*, 2016; RIBEIRO, 2010).

Diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica de origem plurimetabólica caracterizada pela elevação da glicemia e comprometimento do metabolismo decorrentes de defeitos da secreção e/ou ação da insulina (LUCENA, 2007). O diabetes mellitus é um dos mais importantes problemas de saúde na atualidade, tanto em relação ao número de pessoas afetadas, incapacitações e por apresentar elevada morbimortalidade associada a complicações que a longo prazo, resultam em retinopatia, nefropatia, neuropatia e doenças cardiovasculares (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

A prevalência do diabetes é semelhante entre homens e mulheres, e aumenta consideravelmente com o progredir da idade (MURRO, 2011). Estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) apontam que 16 milhões de brasileiros sofrem de diabetes, resultando em um aumento de 61,8% na taxa de incidência dos últimos dez anos. O tratamento do diabetes consiste principalmente no emprego de fármacos hipoglicemiantes com intuito de reduzir as complicações inerentes à doença e evitar a exacerbação dos

sintomas (OLIVEIRA *et al.*, 2017). As classes de medicamentos hipoglicemiantes incluem as sulfonilureias, biguanidas, glitazonas, metiglinidas, gliptinas, análogos do GLP-1 e inibidores do co-transportador de sódio e glicose do tipo 2 (SGLT2) (OLIVEIRA *et al.*, 2017). A terapia farmacológica deve ser acompanhada de mudanças no estilo de vida, medidas conservadoras como educação nutricional e prática de atividades físicas que contribuem para uma melhora significativa na qualidade de vida (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Paralelamente, os anti-inflamatórios não-esteróides (AINE) estão entre os medicamentos mais prescritos em todo o mundo, devido às suas propriedades anti-inflamatórias, analgésicas, antitérmicas e antitrombóticas (BATLOUNI *et al.*, 2010; WANNMACHER; BREDEMEIER, 2004). Suas propriedades terapêuticas acontecem mediante inibição das enzimas ciclooxigenase-1 (COX-1) e ciclooxigenase-2 (COX-2), resultando em redução da síntese de prostaglandinas (PG). A partir do perfil de inibição tem-se a formação de subgrupos de anti-inflamatórios classificados como seletivos e não-seletivos para COX-2 (SILVA; MENDONÇA; PARTATA, 2014). Diante disso, estudos clínicos identificaram importantes efeitos cardiovasculares adversos dos inibidores seletivos da COX-2, incluindo acidente vascular cerebral, aumento do risco de infarto do miocárdio, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e insuficiência renal (BATLOUNI *et al.*, 2010). Pacientes com história prévia de doença cardiovascular ou com alto risco de desenvolver doenças cardiovasculares, apresentam maiores riscos dos efeitos adversos aos inibidores da COX-2, sendo limitado o uso nesses casos (BATLOUNI *et al.*, 2010).

O fenômeno das interações medicamentosas (IM) ocorre a partir de alterações dos efeitos de um medicamento devido a presença de outro medicamento, ou de algum alimento, podendo causar diminuição da eficiência terapêutica ou provocar toxicidade (BARBOSA; MEDEIROS, 2018). O uso constante de vários medicamentos, enquanto estratégia terapêutica, contribui para ocorrência desses fatores, porém contribuem também para ampliar os efeitos benéficos da terapia possibilitando a interferência mútua de ações farmacológicas podendo resultar em efeitos desejados ao paciente (SECOLI, 2001 ; BARBOSA; MEDEIROS, 2018).

A importância de se estudar as interações reside nos potenciais agravos à saúde individual e pública. Sabendo que o estrato social mais acometido pela hipertensão arterial, diabetes e doenças reumáticas é representado por adultos idosos, torna-se importante traçar o perfil das interações medicamentosas que ocorrem entre agentes anti-hipertensivos, hipoglicemiantes e AINES. O conhecimento dos mecanismos e efeitos esperados das interações medicamentosas nesse grupo de fármacos tem ampla aplicabilidade na prática clínica, sobretudo por auxiliar os profissionais da saúde na prevenção e/ou minimização de

desfechos negativos, o que contribui por fomentar o emprego racional dos fármacos. Dessa forma, o objetivo desta pesquisa consiste em mapear as interações medicamentosas do tipo fármaco-fármaco entre agentes hipoglicemiantes, AINES e anti-hipertensivos.

2. MÉTODO

A triagem do potencial de interações medicamentosas fármaco-fármaco foi realizada considerando os anti-hipertensivos de primeira linha, incluindo diuréticos tiazídicos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA), bloqueadores de canal de cálcio (BCC) e betabloqueadores (BB) (LAW; MORRIS; WALD, 2009), hipoglicemiantes (sulfonilureias, metiglinidas, gliptinas, miméticos e análogo do GLP-1, inibidores da alfa-glicosidase, glitazona e biguanidas) e os AINES comercialmente disponíveis no Brasil. A pesquisa foi realizada por meio do módulo “Interactions Checker” do repositório de informações farmacológicas Drugs.com (https://www.drugs.com/drug_interactions.html) a partir da combinação aos pares dos nomes dos fármacos pertencentes às classes supracitadas. O resultado atribuído a cada combinação de fármacos foi descrito com base em três níveis: o mecanismo provável da interação, o resultado clínico esperado e a conduta terapêutica a ser instituída. Somente foram incluídas interações documentadas que tenham relevância clínica para a prática farmacêutica e potencial nocivo para os pacientes. Contudo, apenas foram selecionadas para descrição interações envolvendo fármacos disponíveis comercialmente no Brasil.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A triagem na plataforma Drugs.com revelou 1.487 potenciais interações medicamentosas envolvendo fármacos anti-hipertensivos, hipoglicemiantes e AINES, quando os mesmos são avaliados aos pares. Com base nos resultados obtidos, o impacto do uso concomitantemente de tais classes requer atenção especial dos profissionais de saúde, pois podem resultar em prejuízos à eficácia e segurança terapêutica, uma vez que, podem gerar alterações no controle da pressão arterial e funcionalidade renal.

3.1 . INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE AINES E ANTI-HIPERTENSIVOS

Uma das questões de relevância para a saúde pública é a detecção/identificação de interações medicamentosas. Por exemplo, o uso sem acompanhamento profissional de AINES

em pacientes sob tratamento com anti-hipertensivos é considerado um importante fator de risco para a ocorrência de interações medicamentosas de relevância clínica, visto que, existem numerosos estudos que comprovam o possível impacto dos AINES na alteração da pressão arterial média (FLOOR-SCHREUDERING *et al.*, 2015), podendo inclusive antagonizar os efeitos hipotensores dos anti-hipertensivos (SANTOS *et al.*, 2012) (Tabela 1).

TABELA 1. Efeitos esperados das interações, mecanismo provável e conduta clínica associada às interações medicamentosas entre anti-hipertensivos e AINES.

Anti-hipertensivo	AINES	Efeitos cardiovasculares	Mecanismo provável	Conduta clínica
IECA	Não seletivos			
BB	(COX-1 e 2)		Retenção de fluidos	Monitoramento da pressão arterial caso
BCC	Seletivos	Aumento da	(sódio, água) por	haja uso
BRA	(COX-2)	pressão arterial	inibição da síntese de	concomitante por
Diuréticos*	(COXIBEs)		prostaglandinas	mais de 7 dias

* Diuréticos de alça, diuréticos poupadores de K⁺ e tiazídicos.

FONTE: Drugs.com, 2021.

Uma crescente atenção tem sido direcionada para as interações medicamentosas, sendo bastante questionado a segurança da utilização dos AINES em pacientes hipertensos. A partir de um estudo realizado por Floor-Schreudering e colaboradores (2015), que verificou 112 pacientes hipertensos em uso concomitante por duas semanas de AINES e agentes anti-hipertensivos, foi constatado que em cerca de 10% dos casos ocorreu um aumento de aproximadamente a 10mmHg na PAS (pressão arterial sistólica). Usuários de etoricoxibe ou de altas doses de quaisquer AINES apresentaram maior risco de aumento da pressão arterial (FLOOR-SCHREUDERING *et al.*, 2015).

Em pesquisa publicada por Palmer e colaboradores (2003), com acompanhamento de 385 pacientes hipertensos estabilizados com um inibidor da enzima conversora da angiotensina que foram tratados concomitantemente com alguns AINES, após algumas semanas observou-se que apenas o Ibuprofeno gerou um aumento significativo na pressão arterial sistólica, cerca de 16,7% quando comparado a nabumetona, celecoxibe e placebo. Normalmente, é possível começar a observar este efeito adverso a partir do quinto dia de administração simultânea (BEIRÃO, 2016).

Ressalta-se que as considerações sobre potenciais interações não devem se restringir àquelas registradas em prescrições médicas, mas também em potenciais interações medicamentosas decorrentes da prática da automedicação. Em pesquisa realizada por Lucas e

colaboradores (2018), dos 188 pacientes em terapia anti-hipertensiva, 11,47% fizeram automedicação com AINES.

Potenciais interações com efeitos prejudiciais observadas nos usuários sob tratamento anti-hipertensivo se devem, principalmente à capacidade dos AINES de inibir a enzima ciclooxigenase (COX). As COX costumam ser classificadas em dois grupos, COX-1 e COX-2, de modo que a COX-1 produz prostaglandinas que atuam primariamente no controle da TFG (taxa de filtração glomerular) renal, enquanto a COX-2 gera prostaglandinas que intervêm na excreção de sódio e água (LUCAS *et al.*, 2018). O resultado desse processo é a regulação da reabsorção de sódio e água nos túbulos renais (efeito diurético e natriurético), além da otimização da perfusão sanguínea à medula renal por vasodilatação. Portanto, AINES inibem a enzima ciclooxigenase (COX), tanto central quanto periféricamente, gerando uma redução sistêmica e renal da síntese das prostaglandinas E2 (LUCAS *et al.*, 2018). Com essa redução, ocorre a retenção de plasma decorrente da vasoconstrição arteriolar aferente, levando a distúrbios hidroeletrolíticos acidobásicos, sendo o principal deles a vasoconstrição aguda e isquemia medular que pode levar a uma lesão renal aguda além de retenção de água e sódio (causando edema e hipertensão), hipercalemia e acidose metabólica decorrentes da menor atividade de COX-1 e COX-2. Fisiopatologicamente, a hipertensão cursa com maior ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e do sistema nervoso simpático, gerando uma predominância dos processos vasoconstritores. Neste caso, a inibição da síntese de prostaglandinas leva à perda do mecanismo compensatório de vasodilatação renal (LUCAS *et al.*, 2018).

Todos os AINES têm eficácia anti-inflamatória similar, porém, podem originar diferentes respostas clínicas. Em pesquisa realizada por Cunha e colaboradores (2012), o diclofenaco foi considerado um dos AINES com maior risco de desenvolver eventos cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio em pacientes hipertensos. O risco se torna maior em idosos, afrodescendentes e naqueles com hipertensão arterial associada a baixos níveis de renina. Estudo realizado por Lucas e colaboradores (2018), observou um aumento significativo na pressão arterial numa população idosa (> 65 anos), em uso de coxibes, sobretudo o rofecoxibe. Já o uso do AAS no paciente idoso está relacionado ao aumento dos níveis pressóricos quando em uso contínuo, visto que, a cafeína em sua formulação induz a contração dos vasos sanguíneos, o que alivia a dor, ocasionando um aumento da atividade neural, responsável por liberar grandes quantidades de adrenalina, causando efeitos como taquicardia e aumento da pressão arterial (PEDROSO; BATISTA, 2017).

Em contrapartida, Pedroso e Batista (2017), observou que doses baixas de aspirina (40mg/dia) e ibuprofeno podem ser mais seguras, pois inibem em menor grau a síntese de PG

renais, o que gera menor potencial nefrotóxico. Contudo, comprova-se em estudo realizado por Lucas e colaboradores (2018) que os AINES com menor efeito sobre a COX-2, como o AAS, raramente provocam retenção evidente de sódio e aumento da pressão arterial.

3.2 . INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE HIPOGLICEMIANTES E ANTI-HIPERTENSIVOS

O aumento da prevalência de doenças crônico-degenerativas diagnosticadas simultaneamente, como hipertensão arterial e diabetes mellitus, tem contribuído para incidência de interações medicamentosas de relevância clínica, sendo possível observar inúmeros efeitos prejudiciais em pacientes sob tratamento concomitante de anti-hipertensivo e hipoglicemiantes orais (Tabela 2) (DAMASCENO, et al 2019; GONTIJO *et al.*, 2012). Em estudo com grupo de 45 idosos hipertensos e diabéticos realizado por Amaral e Perassolo (2012), verificou-se uma predominância de 11% da associação de hipoglicemiantes com diuréticos, essa IM pode ocasionar diminuição do efeito hipoglicemiante pelos diuréticos tiazídicos e de alça, em parte, pelo controle glicêmico inadequado (AMARAL; PERASSOLO, 2012). Em pesquisa publicada por Damasceno e colaboradores (2019), com 132 pacientes hipertensos e diabéticos observou-se que a associação de hidroclorotiazida e biguanidas pode causar redução do efeito hipoglicemiante. Paralelamente, em pesquisa realizada por Alves e colaboradores (2019), observa-se 22 pacientes da policlínica uma prevalência de 61,54% de pacientes em uso concomitante de metformina e hidroclorotiazida, assim como descrito por Leão e colaboradores (2020), que em um universo de 235 pacientes, cerca de 10,89% fazem a associação dessas classes de fármacos, resultando em intolerância a glicose, risco de acidose láctica e hiperglicemia pela alteração do metabolismo da glicose, fazendo-se necessário o monitoramento rigoroso dos níveis glicêmicos (ALVES *et al.*, 2019).

Por outro lado, a associação de inibidores da ECA com hipoglicemiantes pode resultar em hipoglicemia (Tabela 2). O uso concomitante de glibenclamida e enalapril, apresenta risco aumentado de episódios hipoglicêmicos em pacientes diabéticos, isso se deve ao aumento significativo das sulfonilureias após quatro horas da sua ingestão quando coadministrado com IECA. Em hipóteses propostas por Rave e colaboradores (2005), o inibidor de ECA gera temporariamente um aumento da sensibilidade à insulina na presença das sulfonilureias. Além disso, deve-se considerar as interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas que levam ao aumento do efeito de redução da glicose no sangue da glibenclamida. Os autores apontam uma tendência de níveis mais elevados de insulina no soro após a ingestão de enalapril em comparação com o placebo, isso ocorre devido a estimulação da secreção de insulina causada por níveis mais elevados de potássio plasmático após a ingestão do inibidor da ECA. Da

mesma forma, a associação de captopril e glicazida pode gerar um aumento do efeito do hipoglicemiante como foi observado por Damasceno e colaboradores (2019).

Em relação ao potencial de interação medicamentosas envolvendo os IECA e as gliptinas, é possível observar um aumento do risco de desenvolvimento de angioedema (Tabela 2). Neste cenário, a classe dos IECA apresenta em cerca de 0,7% dos pacientes em uso contínuo, efeitos adversos como angioedema, caracterizado por episódios de edema com o envolvimento de múltiplos órgãos (FERRARO *et al.*, 2014). O angioedema induzido por IECA ocorre devido a inibição da dipeptil carboxipeptidase, uma enzima conversora da angiotensina capaz de clivar certos peptídeos, como a bradicinina e a substância P. Com essa inibição, a degradação dessas substâncias se torna mais lenta, contribuindo para ocorrência de angioedema mediado por bradicinina. Contudo, os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) podem também levar à ocorrência de angioedema, embora em menor frequência, estima-se que cerca de 10% dos pacientes diagnosticados com angioedema por IECA apresentem também angioedema com BRA (FERRARO *et al.*, 2014). Mais raramente, as gliptinas têm sido associadas à ocorrência de angioedema por inibirem a enzima dipeptidil peptidase IV (DPP-IV), outra enzima também envolvida no catabolismo de bradicinina (SERPA *et al.*, 2021).

A acidose láctica é uma complicação metabólica associado ao uso concomitante de metformina e diuréticos, especialmente os diuréticos de alça que podem aumentar o risco devido ao seu potencial de diminuição da função renal e consequente aumento das concentrações de metformina (Tabela 2). A metformina é indicada como primeira linha no tratamento da diabetes mellitus tipo 2, apresentando vantagens como ausência de ganho ponderal, não associação a hipoglicemia e baixo custo, por outro lado apresenta efeitos secundários gastrointestinais e risco de acidose láctica gerando uma preocupação por parte dos profissionais da saúde com a segurança do paciente em uso de metformina (FIGUEIREDO *et al.*, 2014). A acidose láctica associada à metformina apresenta uma elevada taxa de mortalidade, e encontra-se diretamente ligada com a dose utilizada e condições patológicas, sendo o mecanismo bioquímico ainda não esclarecido completamente (FIGUEIREDO *et al.*, 2014). Estudos sugerem que a metformina altera o metabolismo oxidativo mitocondrial e consequentemente aumenta a produção de ácido láctico. Desse modo, a associação da metformina e diuréticos de alça, em especial a furosemida, aumenta em 22% as concentrações de metformina no sangue e no plasma e não apresenta mudança significativa na depuração renal da biguanida. Pressupõe-se que o uso dos diuréticos contribui para uma maior hipoperfusão renal associada a acidose láctica secundária à metformina, que geralmente se manifesta com vômito, diarreia e hipotensão (VIERA *et al.*, 2019).

Os betabloqueadores, geralmente utilizados para manutenção da pressão arterial, quando em associação com sulfonilureias e metiglinidas podem induzir hipoglicemia (tabela 2). Assim, deve-se avaliar os riscos e benefícios antes de promover o uso concomitante dessas classes. Os betabloqueadores podem inibir parte da resposta fisiológica normal à hipoglicemia, isso ocorre através da inibição da glicogenólise mediada por catecolaminas e mobilização de glicose em associação com beta-bloqueio podendo potencializar a hipoglicemia induzida por insulina em pacientes diabéticos e atrasar a recuperação dos níveis normais de glicose no sangue (SKILLMAN; FELDMAN, 1981). Ademais, aumentos significativos na pressão arterial e bradicardia podem ocorrer durante episódios hipoglicêmicos devido ao antagonismo do efeito da epinefrina nos receptores beta-2 adrenérgicos, levando a efeitos alfa-adrenérgicos não contrapostos, incluindo vasoconstrição (SHEPHERD; LIN; KEETON, 1981). Outros efeitos relatados incluem diminuição da tolerância à glicose e diminuição da secreção de insulina induzida por glicose (ZAMAN; KENDALL; BIGGS, 1982).

A utilização por associação de anti-hipertensivos e inibidores do co-transportador de sódio e glicose do tipo 2 (SGLT2) apresenta um possível agravamento do estado de saúde do paciente durante o tratamento farmacoterapêutico, isso ocorre devido ao aumento do efeito hipoglicemiante do agente SGLT2 (Tabela 2). Os SGLT2 reduzem a hiperglicemia por meio da inibição da reabsorção renal de glicose associada a uma modesta ação diurética e uma leve depleção de sódio. Em pesquisa realizada por Santos e colaboradores (2016) com 756 pacientes em uso contínuo de sitagliptina, observou-se uma diminuição de 0,9 mmHg ($p < 0,001$) em paralelo à gliflozina que obteve uma redução de 5,1 mmHg na PAS (SANTOS; PIOLI; MODOLO, 2016). Nesse cenário, o uso concomitante de diuréticos e outros agentes anti-hipertensivos com inibidores do SGLT-2 podem potencializar os efeitos hipotensores desses fármacos, possivelmente devido a inibição do co-transporte de glicose e sódio produzindo diurese leve e natriurese transitória, resultando em contração do volume intravascular. Para avaliar esses efeitos do tratamento com SGLT2, Santos e colaboradores (2016) acompanharam 169 pacientes hipertensos durante 6 semanas, sendo relatado um decréscimo na PAS e na PAD, respectivamente, de 4,9 mmHg ($p = 0,006$) e 2,9 mmHg ($p = 0,005$), quando em uso de canagliflozina 300 mg/dia, em comparação com o placebo (SANTOS; PIOLI; MODOLO, 2016). Reações adversas relacionadas à depleção de volume, incluindo hipotensão, tontura postural, hipotensão ortostática, síncope e desidratação, podem ocorrer após o início do tratamento com inibidores do SGLT-2, e o risco pode aumentar com o uso concomitante de outros agentes que podem reduzir a pressão arterial (ALEOTTI; JUNIOR, 2020).

Os Diuréticos representam a classe de anti-hipertensivos mais utilizados em monoterapia por apresentarem baixo custo e boa tolerabilidade (BATLOUNI, 2009). Contudo, os diuréticos de alça estão associados a alterações no controle glicêmico, podendo contribuir para o aumento na incidência dos casos de hiperglicemia em pacientes com diagnóstico de DM (tabela 2). Pesquisa realizada por Amery e colaboradores (1986) com 507 idosos diabéticos e hipertensos em tratamento com diuréticos revelou um aumento de cerca de 3mg/100ml de açúcar no sangue em jejum. O efeito hiperglicêmico dos diuréticos está possivelmente relacionado à perda de potássio, uma vez que, o comprometimento da tolerância à glicose é mais acentuado quando ocorre a diminuição do potássio sérico (AMERY, 1986). Em pesquisa realizada por Hirst e colaboradores (2014), concluiu-se que os diuréticos em doses normalmente eficazes na redução da pressão arterial podem aumentar significativamente a glicose no sangue em jejum em pacientes com DM. Isso ocorre provavelmente porque os diuréticos afetam a secreção de insulina.

TABELA 2. Efeitos esperados, mecanismo provável e conduta clínica associada às interações medicamentosas entre anti-hipertensivos e hipoglicemiantes.

Anti-hipertensivo	Hipoglicemiantes	Efeitos	Mecanismo provável	Conduta clínica
IECA	Sulfonilureia Metiglinidas Biguanidas	Hipoglicemia	Aumento da concentração plasmática de secretagogos de insulina	Monitoramento dos níveis glicêmicos
IECA	Gliptinas	Angioedema e Hipoglicemia	Mecanismo ainda não elucidado	Monitoramento dos níveis glicêmicos e interrupção do tratamento em caso de angioedema
BB	Metiglinidas Sulfonilureia	Hipoglicemia	Inibição da glicogenólise	Monitoramento regular da glicose sanguínea
Diuréticos de alça	Metiglinidas Sulfonilureia Gliptinas inibidores da alfa-glicosidade Glitazona Mimético e	Hiperglicemia, intolerância à glicose e exacerbação de diabetes preexistente	Interferência no controle da glicose sanguínea	Monitoramento dos níveis glicêmicos

análogo do GLP-1				
IECA				
BB	Inibidores do	Potencializa os	Inibição do	Monitoramento da
BCC	SGLT2	efeitos	co-transporte de	função renal e da
BRA		hipotensivos	glicose e sódio	pressão arterial
Diuréticos*				
Diuréticos (Triamtereno	Biguanidas	Risco de	Diminuição da excreção	Monitoramento da
Amiloride)		acidose láctica	renal de metformina	glicose e atenção
				aos possíveis sinais
				de acidose láctica
Diuréticos de		Risco de	Furosemida aumenta as	Monitoramento da
alça	Biguanidas	acidose láctica	concentrações plasmáticas	glicose e atenção
(Furosemida)		e hipoglicemia	de metformina	aos possíveis sinais
				de acidose láctica
Diuréticos*	Biguanidas	Risco de	Mecanismo	Monitoramento da
		acidose láctica e	ainda não	glicose e atenção
		hiperglicemia	elucidado	aos possíveis sinais
				de acidose láctica

* Diuréticos de alça, diuréticos poupadores de K⁺ e tiazídicos.

FONTE: Drugs.com, 2021.

3.3. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE AINES E HIPOGLICEMIANTES

A literatura atualmente relata que não é possível identificar interações clinicamente relevantes entre os agentes hipoglicemiantes e os AINES. Contudo, em doses elevadas, foram descritos alguns casos de interação com potenciação do efeito hipoglicemiante e risco de acidose láctica (BEIRÃO, 2016).

TABELA 3. Efeitos esperados, mecanismo provável e conduta clínica associada às interações medicamentosas entre hipoglicemiantes e AINES.

Hipoglicemiantes	AINES	Efeitos	Mecanismo provável	Conduta clínica
Sulfonilureia Metiglinida	AINES	Aumento da sensibilidade a insulina e hipoglicemia	Aumento da concentração plasmática de secretagogos de insulina	Monitoramento dos níveis glicêmicos
Biguanida	AINES	Acidose Láctica	Mecanismo ainda não elucidado	Monitoramento da glicose e atenção aos possíveis sinais de acidose láctica

FONTE: Drugs.com, 2021.

Como citado anteriormente, os hipoglicemiantes orais podem ter seu efeito potencializado pelo uso concomitante de AINES, que é frequentemente observada em pacientes diabéticos recebendo sulfonilureias e metiglinidas (Tabela 3). A indução de hipoglicemia pelos AINES ocorre devido a influência na atividade dos canais iônicos nas células beta secretoras de insulina, como já evidenciado em pesquisas com ácido meclofenâmico. Em contrapartida, há evidências também de que a resistência à insulina em diabéticos resulta da ativação hepática da quinase Kappa-b inibitória (IKK-b), e os salicilatos em altas doses podem inibir a atividade de IKK-b, dessa forma, melhorando a resistência à insulina e a tolerância à glicose em pacientes diabéticos tipo II (Li, 2007).

A associação muito frequente de AINES e biguanidas pode aumentar o risco de acidose láctica devido a diminuição da perfusão renal induzida pelos AINES e consequente aumento das concentrações plasmáticas de metformina. Os AINES, através da inibição da vasodilatação mediada pelas prostaglandinas (PGE-2), impedem uma perfusão renal adequada, gerando diminuição da excreção renal das biguanidas e potencializando o possível desenvolvimento de acidose láctica, um evento adverso raro da metformina (CASTELBRANCO, 2013). A utilização dos AINES em combinação com metformina deve ser feita com cautela e acompanhada de monitoramento rigoroso da função renal.

4. CONCLUSÃO

De acordo com as informações coletadas, foi possível fazer o levantamento das potenciais interações medicamentosas cruzadas entre anti-hipertensivos, hipoglicemiantes e AINES, que mostrou a necessidade de prover acompanhamento profissional aos usuários, evitando ocasionar diversos problemas à farmacoterapia do usuário, como a redução da absorção de fármacos, hipoglicemia, hiperglicemia, acidose láctica, angioedema, alterações na pressão arterial, entre outros, comprometendo a segurança do tratamento e a qualidade de vida. Com base nos resultados, é de extrema importância que profissionais da saúde se atentem às eventuais repercussões clínicas resultantes das interações medicamentosas entre anti-hipertensivos, hipoglicemiantes e AINES, dedicando-se ao cuidado seguro e eficaz a toda população, em especial pacientes em uso de polifarmácia. Contudo, torna-se necessário prover avaliação contínua dos medicamentos prescritos, observando as queixas relatadas pelos pacientes, buscando monitorar e prevenir eventos adversos decorrente das interações medicamentosas.

5. REFERÊNCIAS

- ALEOTTI, J. V. D.; JUNIOR, S. R. O uso de inibidores de SGLT 2 no Diabetes Mellitus tipo 1. Monografia (Trabalho de conclusão de curso) - Universidade Cesumar v. 1, p. 0–16, 2020.
- ALVES, N. R. et al. Avaliação das interações medicamentosas entre antihipertensivos e hipoglicemiantes orais. **Id on Line Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, v. 13, n. 44, pág. 374-392, 2019.
- AMARAL, D. M. D.; PERASSOLO, M. S. Possíveis interações medicamentosas entre os antihipertensivos e antidiabéticos em participantes do Grupo HIPERDIA de Parobé, RS (Uma análise teórica). **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 1, 2012.
- AMERY, A. et al. Glucose intolerance during diuretic therapy in elderly hypertensive patients. A second report from the European Working Party on high blood pressure in the elderly (EWPHE). **Postgraduate medical journal**, v. 62, n. 732, p. 919-924, 1986.
- BARBOSA, K. L.; MEDEIROS, K. C. S. Interação medicamentosa: um agravo a saúde fragilizada. **Revista de Atenção à Saúde**, São Caetano do Sul, v. 16, n. 58, p. 84-92, out./dez., 2018.

BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial–2020. **Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DHA-SBC), Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH), Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN)**, v. 116, p. 516-658, 2020.

BATLOUNI, M. Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cérebrovasculares e renais. **Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia**, São Paulo, v. 94, n. 4, p. 556–563, 2010.

BATLOUNI, M. Diuréticos. **Revista brasileira de hipertensão**, p. 211-214, 2009.

BEIRÃO, A. C. T. V. Interações medicamentosas dos Anti Inflamatórios Não Esteróides (AINEs). Monografia (Mestrado Integrado em Medicina Dentária) – Faculdade de Medicina Dentaria, Universidade do Porto, v. 1, p. 0–21, 2016.

CASTEL-BRANCO, M. M. et al. As bases farmacológicas dos cuidados farmacêuticos: o caso dos AINEs. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 2, n. 2, p. 19-27, 2013.

CUNHA, F.F.; RÊGO, L. P.; VILHENA, A. O. Medicamentos como fatores de risco para hipertensão arterial secundária: um saber necessário para a enfermagem. **Enfermagem Brasil**, v. 11, n. 6, p. 373-376, 2012.

DAMASCENO, E. M. A. et al. Interação Medicamentosa entre Antidiabéticos e Anti-hipertensivos em Idosos. **Revista Multitexto**, v. 7, n. 2, 2019.

FERRARO, M. F. et al. Angioedema hereditário e outras formas de angioedema por bradicinina: atualização no diagnóstico e tratamento. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 2, n. 1, p. 6-20, 2014.

FIGUEIREDO, A. et al. Acidose Láctica Associada a Metformina: Um Estudo Retrospectivo. **Revista Portuguesa de Diabetes**, v. 9, n. 3, p. 112-115, 2014.

FLOOR-SCHREUDERING, A. et al. NSAID-antihypertensive drug interactions: Which outpatients are at risk for a rise in systolic blood pressure? **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 22, n. 1, p. 91–99, 2015.

GONTIJO, M. F. et al. Uso de anti-hipertensivos e antidiabéticos por idosos: Inquérito em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Cadernos de Saude Publica**, v. 28, n. 7, p. 1337–1346, 2012

HIRST, J. A. et al. Quantifying the effects of diuretics and β -adrenoceptor blockers on glycaemic control in diabetes mellitus—a systematic review and meta-analysis. **British journal of clinical pharmacology**, v. 79, n. 5, p. 733-743, 2015.

LAW, M. R.; MORRIS, J. K.; WALD, N. J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. **Bmj**, v. 338, 2009.

LI, J. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs increase insulin release from beta cells by inhibiting ATP-sensitive potassium channels. **British Journal of Pharmacology**, v. 151, n. 4, pág. 483-493, 2007.

LEÃO, I. N. et al. Prevalência das Interações Medicamentosas Potenciais e suas Possíveis Consequências Clínicas em Indivíduos Hipertensos Atendidos na Atenção Primária. **Revista de Atenção à Saúde**, São Caetano do Sul, v. 18, n. 63, 2020.

LUCENA, J. B. D. S. Diabetes Mellitus Tipo 1 E Tipo 2. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) - Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas, São Paulo, v. 1, p. 0–74, 2007.

LUCAS, G. N. C. et al. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 41, n. 1, p. 124–130, 2019.

MALACHIAS, M. V. B. et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 1- Conceituação, Epidemiologia e Prevenção Primária. **Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, p. 1-6, 2016.

MURRO, A. L. B. et al. Manual de orientação clínica: diabetes mellitus. **Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo**, p. 46-46, 2011.

OLIVEIRA, J. E. P. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. **Editora Científica Clannad**, São Paulo, v. 91, 2017.

PALMER, R. et al. Effects of nabumetone, celecoxib, and ibuprofen on blood pressure

control in hypertensive patients on angiotensin converting enzyme inhibitors. **American Journal of Hypertension**, v. 16, n. 2, p. 135–139, 2003.

PEDROSO, C. R.; BATISTA, F. L. O uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais. **Saúde & Ciência em Ação**, v. 3, n. 1, p. 48-69, 2017.

RAVE K. et al. Enhancement of blood glucose lowering effect of a sulfonylurea when coadministered with an ACE inhibitor: results of a glucose-clamp study. **Diabetes Metabolism Research and Reviews**. v. 21, p. 459-464, 2005.

RIBEIRO A. B. et al. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão: Capítulo 6 - Tratamento Medicamentoso. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, 2010

SANTOS, J. C.; JUNIOR, M. F.; RESTINI, C. B. A. Potenciais interações medicamentosas identificadas em prescrições a pacientes hipertensos. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 10, n. 4, p. 308-17, 2012.

SANTOS, V. F.; PIOLI, M. R.; MODOLO, R. Efeitos dos antidiabéticos orais sobre a pressão arterial. **Revista Brasileira de hipertensão**, São Paulo, v. 23, n. 4, p. 90-8, 2016.

SECOLI, S. R. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v.35, n. 1, p. 28-34, mar. 2001.

SERPA, F. S. et al. Angioedema hereditário: como abordar na emergência? **Einstein (São Paulo)**, v. 19, 2021.

SHEPHERD, A. M. M.; LIN, M.; KEETON, T. Hypoglycemia-induced hypertension in a diabetic patient on metoprolol. **Annals of internal medicine**, v. 94, n. 3, p. 357-358, 1981.

SILVA, J. M.; MENDONÇA, P. P.; PARTATA, A. K. Anti-inflamatórios não-esteroides e suas propriedades gerais. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v.7, n.4, p. 2-12 Pub.5, outubro 2014.

SKILLMAN, T. G.; FELDMAN, J. M. The pharmacology of sulfonylureas. **The American Journal of Medicine**, v. 70, n. 2, pág. 361-372, 1981.

VIERA, Y. R et al. Metformina y diuréticos. **Sociedad Española de Nefrologia**, v. 39, n. 5, p. 552-562, 2019.

WANNMACHER, L; BREDEMEIER, M. Antiinflamatórios não-esteróides: uso indiscriminado de inibidores seletivos de cicloxigenase-2. **OPAS/OMS**, Brasília V. 1, N. 2 p. 44-7, 2004.

ZAMAN, R.; KENDALL, M. J.; BIGGS, P. I. The effect of acebutolol and propranolol on the hypoglycaemic action of glibenclamide. **British journal of clinical pharmacology**, v. 13, n. 4, p. 507-512, 1982.