

Reações adversas e interações medicamentosas em fármacos usados na cardiologia
Adverse reactions and drug interactions in drugs used in cardiology
Reacciones adversas e interacciones medicamentosas en fármacos utilizados em
cardiología

Recebido: 26/11/2022 | Revisado: 29/11/2022 | Aceito: 06/01/2023 | Publicado: 06/01/2023

Iara Almeida Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9419-9978>

Centro Universitário UniFacid/Wyden, Brasil

E-mail: iaraalmeida932@gmail.com

Vanessa da Silva Luz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3728-7474>

Centro Universitário UniFacid/Wyden, Brasil

E-mail: vanessa.silvaluz@gmail.com

Jeorgio Leão Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5968-1582>

Centro universitário Unifacid/Wyden, Brasil

E-mail: jeorgioleao2@gmail.com

Resumo

Devido ao aumento do número de fármacos utilizados na terapia, é de muita importância o conhecimento e entendimento de interações benéficas e indesejáveis dos medicamentos entre si e com outros tipos de medicamentos, para que o paciente tenha um tratamento adequado.

O artigo com base em estudos bibliográficos, tem como objetivo avaliar potenciais interações medicamentosas e reações adversas em fármacos usados na cardiologia. O tipo de metodologia utilizada nesse estudo, foi uma revisão sistemática, onde realizou-se uma busca on-line em bases de dados, mediante levantamento bibliográfico. Com o estudo, foi possível analisar a presença de interações medicamentosas prejudiciais que interfere com o objetivo desejado da terapia. Concluiu-se que, o conhecimento das principais características farmacológicas das interações contribui para o seu manejo clínico e torna-se fundamental a prevenção de eventos adversos. Algumas combinações de medicamentos requerem maior monitoramento, outras

requerem ajuste na dose e em alguns casos, combinações específicas são contraindicadas na terapia.

Palavras-chave: Interações medicamentosas; reações adversas; medicamentos antiarrítmicos; interações na cardiologia.

Abstract

Due to the increase in the number of drugs used in therapy, it is of great importance to know and understand beneficial and undesirable interactions of drugs among themselves and with other types of medications, so that the patient has adequate treatment. The article based on bibliographic studies aims to evaluate potential drug interactions and adverse reactions in drugs used in cardiology. The type of methodology used in this study was a systematic review, where an online search was conducted in databases, through bibliographic survey. With the study, it was possible to analyze the presence of harmful drug interactions that interfere with the desired objective of therapy. It was concluded that the knowledge of the main pharmacological characteristics of the interactions contributes to their clinical management and the prevention of adverse events becomes fundamental. Some combinations of medications require greater monitoring, others require dose adjustment, and in some cases, specific combinations are contra indicated in therapy.

Keywords: Drug interactions; adverse reactions; antiarrhythmic drugs; cardiology interactions.

Resumen

Debido al aumento en el número de fármacos utilizados en la terapia, es de gran importancia conocer y comprender las interacciones beneficiosas e indeseables de los fármacos entre sí y con otros tipos de medicamentos, para que el paciente tenga un tratamiento adecuado. El artículo basado en estudios bibliográficos tiene como objetivo evaluar las posibles interacciones medicamentosas y reacciones adversas en medicamentos utilizados en cardiología. El tipo de metodología utilizada en este estudio fue una revisión sistemática, donde se realizó una búsqueda en línea en bases de datos, a través de una encuesta bibliográfica. Con el estudio, fue posible analizar la presencia de interacciones farmacológicas dañinas que interfieren con el objetivo deseado de la terapia. Se concluyó que el conocimiento de las principales características farmacológicas de las interacciones contribuye a su manejo clínico y la prevención de eventos adversos se vuelve fundamental. Algunas combinaciones de

medicamentos requerem um maior controle, outros requerem ajuste de doses e, em alguns casos, as combinações específicas estão contraindicadas na terapia.

Palavras chave: Interações medicamentosas; reações adversas; fármacos antiarrítmicos; interações cardiológicas.

Introdução

Medicamentos para doenças cardíacas têm sido frequentemente relacionados a reações adversas por interações medicamentosas, e sua segurança tornou-se uma questão de saúde pública, ganhando um amplo interesse em cuidados de saúde, pois as interações são comuns e podem ser evitadas. É de grande importância o uso correto dos medicamentos, o uso inadequado pode ter consequências, uma vez que existe um potencial de gerar efeito terapêutico e também efeito tóxico (LIMA J. et al. 2020).

Quase sempre, o primeiro profissional de saúde a ser consultado pelo paciente, é o farmacêutico. É de grande importância esse profissional conhecer sobre interações medicamentosas, para que possa orientar adequadamente e contribuir para o uso seguro e eficaz dos medicamentos. (NASCIMENTO J. et al. 2020).

Akbar et al. (2021) defende que, a presença de interações medicamentosas prejudiciais não só interfere com o objetivo desejado da terapia, mas também resulta em aumento da taxa de morbidade, mortalidade e custos de saúde.

Fármacos que interagem no mesmo sítio de ação em que são metabolizados, podem resultar em potencialização ou inibição de seus efeitos. A redução ou o aumento do nível sérico de um fármaco, causado por outro utilizado concomitantemente, em decorrência da alteração na velocidade de metabolização, da redução na absorção ou somatório de efeitos, pode aumentar o potencial para efeitos colaterais. (MELO, 2013).

O presente trabalho justifica-se pelo fato de pacientes com comorbidades e a polifarmácia ter maior probabilidade de encontrar interações medicamentosas importantes, e o conhecimento das principais características farmacológicas das interações contribui para o seu manejo clínico e torna-se fundamental a prevenção de eventos adversos. Sendo assim, é importante reunir referências mais recentes e atualizar trabalhos que possuem temáticas semelhantes contribuindo para estudos que relatam sua importância e características.

O objetivo deste estudo foi avaliar potenciais interações medicamentosas em fármacos usados na cardiologia através de uma revisão sistemática, pois a relação risco-benefício de um

determinado medicamento tornou-se mais complexa para avaliar e interpretar, devido ao aumento do número de medicamentos utilizados na terapia.

Metodologia

Considerando os objetivos e a natureza desse estudo, trata-se de uma revisão sistemática, delineada com base em material já produzido e com análises minuciosas sobre o tema abordado.

Deste modo, realizou-se uma busca on-line, mediante levantamento de artigos publicados de 2012 a 2022, nas bases de dados: Biblioteca Virtual Scientific Electronic Library Online (SciELO), EBSCO, Pubmed, Medline e google acadêmico, utilizando os descritores e operadores booleanos: “interações medicamentosas”, “interações na cardiologia”, “revisão”, “efeitos adversos”. Foram excluídos artigos que relatavam prevalência de interação medicamentosa no ambiente hospitalar, na admissão ou alta, envolvendo apenas medicamentos específicos, ou em populações de doenças específicas ou faixas etárias.

Vinte e dois artigos preencheram os critérios de inclusão e foram classificados pela qualidade, pois além de serem estudos realizados, ainda usaram bases de dados informatizadas como Micromedex, Drugs, e Medscape.

Os resultados serão apresentados em tópicos de acordo com o objetivo, primeiramente o mecanismo das interações. Em seguida, a tabela 01 com interações de fármacos usados na terapia anti-hipertensiva e sua discussão, e logo após a tabela 02 com interações medicamentosas das principais classes de anti-hipertensivos.

Resultados

Interações envolvendo farmacocinética e farmacodinâmica

A farmacologia estuda como os medicamentos interagem no organismo e como são capazes de promover efeitos benéficos ou tóxicos através de uma janela terapêutica. Há muitos medicamentos que tratam a mesma patologia e possui característica farmacocinética diferente. (BARBOSA M. et al. 2020).

Por mecanismo farmacodinâmico, um medicamento dificulta ou modifica os efeitos de outro, tanto no receptor celular como no órgão alvo. Por mecanismo farmacocinético, o

medicamento no interior do organismo, interfere no trânsito de outro. Nesses casos, pode haver atraso para o início de ação, redução ou aumento de seus efeitos, aumento da toxicidade, modificações na excreção e concentrações plasmáticas inadequadas para o efeito terapêutico. A absorção, distribuição, metabolismo e excreção estão envolvidas neste mecanismo. (ARMAGANIJAN D. et al. 2013).

Na farmacocinética, os medicamentos passam por duas fases metabólicas, que são, metabolismo de fase I e II. Alguns medicamentos passam pela fase I ou iniciam a sua biotransformação pela fase II. Durante a fase I, os medicamentos são oxidados, reduzidos ou hidrolisados. Na fase II, são conjugados, passando por reações de síntese e anexando grupamentos químicos à molécula original.

Os fármacos sofrem grande influência das enzimas hepáticas, mas, o que interfere no seu efeito é o tempo de meia-vida da droga no organismo. (SILVA, M. F et al. 2020).

A família do citocromo P450 (CYP) é sistema enzimático metabólico mais relevante, que é abundantemente expresso no tecido hepático e que é responsável pela maior parte do metabolismo de até 50% das drogas.

Considera-se que uma determinada substância pode ser um substrato, indutor ou inibidor de uma ou mais isoformas de CYP. Um medicamento pode induzir ou inibir enzimas CYP não envolvidas em seu próprio metabolismo (KONIECZNY; DORIAN, 2019; LIMA; GODOY, 2017).

“As isoformas CYP3A, CYP2D6 e CYP2C são responsáveis por mais de 90% do metabolismo dos medicamentos. Dessas, as enzimas CYP2D6 e CYP2C têm elevada prevalência de polimorfismos responsáveis pela rapidez e eficiência do metabolismo de medicamentos” (ARMAGANIJAN D. et al 2013).

A P-glicoproteína (P-gp) é uma proteína da membrana plasmática com ações que envolvem todos os parâmetros farmacocinéticos que incluem absorção, metabolismo, excreção e distribuição das drogas. Sua função específica varia com base na localização específica da P-gp, pois são encontradas em todo o corpo. Nos rins, a P-gp aumenta a excreção do fármaco. Quando se inibe a P-gp pode levar ao aumento da concentração sérica de drogas que são substratos da P-gp, enquanto a indução da P-gp pode diminuir as concentrações dessas drogas (FRAVEL, ERNST 2021). Na tabela 01, observa-se interações de fármacos usados na terapia anti-hipertensiva.

Tabela 01- Interações medicamentosas com anti-hipertensivos

Droga substrato	Droga precipitante	Efeito clínico
Sobre a absorção Diuréticos tiazídicos, propranolol	Colestiramina	Absorção diminuída de tiazida levando a efeitos clínicos (por exemplo, redução da pressão arterial) Diminuição da absorção do betabloqueador levando a efeitos clínicos (por exemplo, redução da pressão arterial, efeitos bradicárdicos minimizados na fibrilação atrial, menor capacidade de reduzir a pós-carga na insuficiência cardíaca).
Amlodipina, furosemida, metoprolol	Aglutinante de potássio (patirômero)	Diminuição da absorção de anti-hipertensivos; efeito diminuiu com a separação da administração em 3 h.
Furosemida	Aglutinante de potássio (ciclossilicato de zircônio de sódio)	Aumento da absorção de furosemida devido ao aumento pH gástrico levando a efeitos clínicos aumentados (por exemplo, risco aumentado de hipocalemia); efeito diminuiu com a separação da administração por 2 h.
Metildopa	Sais de ferro	Diminuição da absorção de metildopa levando a efeitos clínicos (por exemplo, redução da pressão arterial).
Metabolismo Beta Bloqueadores Bisoprolol Carvedilol Metoprolol Propranolol	Inibidores de CYP-2D6	Aumento da concentração de betabloqueador levando a efeitos clínicos aumentados (por exemplo, hipotensão e bradicardia).
Bloqueadores dos canais de cálcio (CCBs) Verapamil Diltiazem	Inibidores de CYP-3A4 Indutores da CYP-3A4	Concentração aumentada de CCB levando a efeitos clínicos (por exemplo, hipotensão e bradicardia). Diminuição da concentração de CCB levando a redução dos efeitos clínicos (minimização da pressão arterial e diminuição do pulso).

Inibidores da Calcineurina (CNI) Tacrolimus Ciclosporina	CCBs (diltiazem e verapamil) - via inibição do CYP-3A4	Concentração aumentada de CNI levando a risco de efeitos colaterais (por exemplo, insuficiência renal).
Anticoagulantes orais diretos (DOACs) Dabigatrano Rivaroxabana	CCBs (diltiazem e verapamil) - via inibição do CYP-3A4	Concentração aumentada de DOAC levando a risco de efeitos colaterais (por exemplo, sangramento).
Inibidores da HMG-CoA redutase Atorvastatina Sinvastatina	CCBs (diltiazem e verapamil) - via inibição do CYP-3A4	Aumento da concentração de estatinas levando a risco de efeitos colaterais (por exemplo, miopatia).
Colchicina	CCBs (diltiazem e verapamil) - via inibição do CYP-3A4	Aumento da concentração de colchicina levando a aumento do risco de efeitos adversos (por exemplo, toxicidade neuromuscular).
Eliminação Lítio	Diuréticos tiazídicos, inibidores do sistema Renina-angiotensina-aldosterona	Redução da depuração de lítio levando a um aumento risco de toxicidade do lítio.
P-glicoproteína (P-gp) Dabigatrano	Verapamil - via inibição da P-gp	Redução do efluxo de P-gp de dabigatrana levando a níveis aumentados e aumento resultante no risco de sangramento.
Digoxina	Verapamil, carvedilol - via inibição da P-gp	Redução do efluxo de P-gp de digoxina levando a um aumento níveis e consequente aumento do risco de toxicidade por digoxina.

Fonte: FRAVEL, Michele; ERNST, Michael. Drug Interactions with Antihypertensives. **Current Hypertension Reports**. 2021

Na tabela 01, observa-se diuréticos tiazídicos e interações. A furosemida é um diurético de alca, junto com metoprolol que é um beta bloqueador e a amlodipina que é bloqueador do

canal de cálcio, interagem com o patiromero que é usado no tratamento da hipercalemia na insuficiência cardíaca, tendo assim sua ação anti-hipertensiva diminuída.

β -bloqueadores

O principal mecanismo terapêutico de uma medicação de determinada classe (como bradicardia pelo betabloqueador) é aumentado excessivamente pela adição de outro anti-hipertensivo (verapamil, por exemplo, que também provoca redução da frequência cardíaca).

Na tabela 01 mostra que o propranolol é um β -bloqueador não seletivo, sofre extenso metabolismo hepático com envolvimento da CYP 2D6, é um substrato e um inibidor da P-gp. Com inibidores da CYP 2D6 há aumento da concentração de betabloqueador levando a efeitos clínicos aumentados como hipotensão e bradicardia.

Alguns medicamentos dessa classe, metabolizados predominantemente pelo fígado, tais como metoprolol, carvedilol, labetalol e propranolol, são propensos a interações hepáticas. O metoprolol e o carvedilol são metabolizados pelo sistema hepático CYP2D6 (BORTOLOTTI, 2013).

Propranolol, bisoprolol, metoprolol e carvedilol são antiarrítmicos da classe II.

O bisoprolol é um dos cardiosseletivos mais recentes, sofre um grau moderado de metabolismo hepático predominantemente com envolvimento do CYP3A4 e CYP 2D6. O metoprolol é cardiosseletivo e também é um substrato do CYP2D6 (KONIECZNY, DORIAN 2019).

“O carvedilol é um β -bloqueador não seletivo e um α_1 -antagonista. É quase completamente metabolizado pelos CYPs 2D6 e 2C9”.

Amiodarona, bloqueadores de canal de cálcio, cimetidina, diltiazem, fentanila, mebefradil e verapamil podem aumentar o efeito hipotensor, bradicardizante do carvedilol e risco de parada cardíaca (BRASIL 2013).

Quando β -bloqueadores são administrados com medicamentos que induzem a atividade do CYP2D6, as concentrações séricas podem ser diminuídas, o que potencialmente reduzindo sua eficácia terapêutica. Os inibidores de CYP2D6 podem resultar em aumento da concentração sérica dos betabloqueadores e efeitos adversos potencialmente aumentados quando administrados simultaneamente (FRAVEL, ERNST 2021).

Bloqueadores dos canais de cálcio

“Em pacientes que fazem uso de anlodipino e sinvastatina, a dose de sinvastatina não deve ultrapassar 20 mg por dia. Essa restrição deve-se ao risco de elevação do nível sérico de sinvastatina e ao aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise.” O mecanismo dessa interação é incerto, mas pode envolver competição pelo CYP3A, pois os dois medicamentos são substratos dessa enzima.

Deve-se atentar também para interação com outros antagonistas dos canais de cálcio, verapamil e diltiazem.

Inibidores da Calcineurina (CNI)

O tacrolimus atua como inibidor de calcineurina. Segundo Lacy (2012), a farmacocinética do tacrolimus é complexa. A biodisponibilidade deste fármaco é variável e incompleta, com biodisponibilidade oral em crianças de 7 a 55% e adultos de 7 a 32%. A rota metabólica do tacrolimus propicia sua interação com diversos medicamentos que também interferem neste ciclo, provocando a inibição ou a indução das isoenzimas do citocromo P450.

Zheng et al. (2012) considera que, o omeprazol (OMP) e o tacrolimo (TCR) são drogas utilizadas rotineiramente para profilaxia de ulceração gastrintestinal e imunossupressão, respectivamente, em sujeitos submetidos a transplante renal.

Anticoagulantes orais diretos (DOACs)

Aborda-se que a rivaroxabana é um inibidor direto competitivo e irreversível do fator Xa do Xa livre e ligado ao coágulo, funciona independentemente da antitrombina III. A biodisponibilidade oral aproxima-se de 100% quando ingerida com alimentos, e as concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em duas a quatro horas após a dose. Aproximadamente um terço do fármaco administrado por via oral sofre depuração renal inalterada. Isso é resultado da secreção renal ativa pela P-gp, entre outras proteínas de transporte. (KONIECZNY, DORIAN 2019).

As interações ocorridas entre varfarina e a fluoxetina, amiodarona, ciprofloxacino, eritromicina, fluconazol, fenilbutazona e omeprazol aumentam os efeitos farmacológicos dos anticoagulantes, devido a uma inibição enzimática do citocromo metabolizador da varfarina.

Isto acarreta uma resposta terapêutica aumentada e, conseqüentemente, toxicidade ao paciente, incrementando o risco de hemorragia. (TELES; FUKUDA; FEDER, 2012; PINTO, 2014).

Inibidores da HMG-CoA redutase

A atorvastatina reduz a formação do metabólito ativo do clopidogrel por inibição da CYP3A4, resultando em alta atividade plaquetária. (LIMA, GODOY 2017).

Conforme Araujo (2013), a lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina e atorvastatina exibem diferenças nas meia-vidas, exposições sistêmicas, concentrações máximas, biodisponibilidade, ligação às proteínas, vias metabólicas, presença de metabólitos ativos e vias de excreção.

Existe interação entre os inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) e os ácidos fibrícos (fenofibrato, gemfibrozil, bezafibrato). Os efeitos dessa interação medicamentosa são miopatia severa ou rabdomiólise (KLASCO, 2012).

Lítio

O uso concomitante de lítio e terapia anti-hipertensiva pode ser comumente encontrado em pacientes com doença bipolar. O uso do lítio é a causa do desenvolvimento de doença renal crônica ao longo do tempo.

O lítio é um medicamento com índice terapêutico muito baixo, onde pequenas variações na concentração sanguínea podem ter implicações clínicas relevantes. A concentração sérica elevada pode produzir toxicidade de lítio, e a concentração diminuída pode levar à doença bipolar subtratada (FRAVEL, ERNST 2021). Várias classes de anti-hipertensivos demonstraram ter um impacto significativo na excreção de lítio e resultar em suas concentrações alteradas.

O lítio sofre reabsorção nos túbulos renais proximal e distal através do canal trocador de sódio-hidrogênio (túbulo proximal) e do canal epitelial de sódio (túbulo distal).”

Digoxina

A coadministração com digoxina, um substrato não indutor e não inibitório da Pgp, produziu interações. Interações semelhantes podem ser esperadas com carvedilol e veparamil,

mas não foram quantificadas na literatura publicada (KONIECZNY, DORIAN 2019).

A seguir, na tabela 02, observa-se interações medicamentosas com as principais classes de anti-hipertensivos. Os AINES diminuem o efeito diurético dos tiazídicos.

O mecanismo que envolve a elevação da pressão arterial pelos AINEs é a inibição da enzima COX, que gera a redução sistêmica e renal da síntese de prostaglandinas. Assim, todos os AINEs podem antagonizar a terapia anti-hipertensiva, parcial ou total, podendo não ter efeito sobre a pressão arterial ou pode gerar crises hipertensivas. Anti-inflamatórios não esteroides, ácido acetilsalicílico, colestiramina e colestipol podem diminuir o efeito farmacológico da furosemida. Aminoglicosídeos (gentamicina, tobramicina), betabloqueadores (sotalol), digoxina, dofetilida, inibidores da ECA (primeira dose) e lítio, podem ter o efeito farmacológico tóxico aumentado. (NASCIMENTO, PIGOSO 2013)

Tabela 02- Interações medicamentosas das principais classes de anti-hipertensivos.

Anti-hipertensivo	Medicamentos	Efeitos
Diuréticos		
Tiazidicos de alça	DIGITÁLICOS	Intoxicação digitálica por hipopotassemia
	anti-inflamatórios esteroides e não esteroides	Antagonismo do efeito diurético
	HIPOGLICEMIANTES ORAIS	Efeito diminuído pelos tiazídicos
	LÍTIO	Aumento dos níveis séricos de lítio
	SUPLEMENTOS DE POTÁSSIO E INIBIDORES DA ECA	Hipercalemia
Inibidores adrenérgicos	Antidepressivos tricíclicos Insulina e hipoglicemiantes orais	Redução do efeito anti-hipertensivo
Ação central	Amidarona e quinidina	Redução dos sinais de hipoglicemia e bloqueio da mobilização de glicose
Betabloqueadores	Cimetidina	Bradycardia
	Cocaína	Redução da depuração hepática de propranolol e metoprolol
	Vasocostritores nasais	Potencialização do efeito da cocaína
	Ditiazem, verapamil	Potencialização do efeito da cocaína
	Dipiridamol	Facilitação do aumento da pressão pelos vasoconstritores nasais
	Anti-inflamatórios esteroides e não esteroides	Bradycardia
	Ditiazem, verapamil, betabloqueadores e medicamentos de ação central	Antagonismo do efeito hipotensor
		Hipotensão

Inibidores da ECA	Suplementos diuréticos e poupadores de potássio	Hipercalcemia
	Ciclosporina	Antagonismo do efeito hipotensor
	Anti-inflamatórios esteroides e não esteroides	Diminuição da depuração do lítio
	Lítio	Redução da biodisponibilidade do captopril
	Antiácidos	Aumento do risco de angioedema associado ao uso de IECA
	Hipoglicemiantes da classe dos inibidores da enzima DPP4	
Bloqueadores dos canais de cálcio	Digoxina	Verapamil e diltiazem aumentam os níveis de digoxina
	Bloqueadores do H2	Aumento dos níveis dos bloqueadores dos canais de cálcio
	Ciclosporina	Aumento dos níveis de ciclosporina, com exceção de anlodipino e fenodipino
	Teofilina, prazosina	Níveis aumentados de com verapamil
	Moxonidina	Hipotensão
Bloqueadores do receptor AT1	Moxonidina	Hipotensão com losartana
	Suplementos diuréticos e poupadores de potássio	Hipercalcemia
Inibidor direto da renina	Ciclosporina e cetoconazol	Aumento da concentração plasmática de alisquireno
	Furosemida	Redução da biodisponibilidade da furosemida
	Suplementos diuréticos e poupadores de potássio	Redução do efeito natriurético
		Hipercalcemia

Fonte: Bortolotto LA/Interações medicamentosas: tratamento da hipertensão arterial Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2013; 23(3):17-21

Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA) e interações

A maioria dos inibidores da ECA são pró-drogas e não são metabolizados pelas enzimas CYP e são excretados pelos rins.

Os bloqueadores do receptor de angiotensina representam a alternativa ao ECA-I no

caso de sua contraindicação ou intolerância. Em circunstâncias especiais, uma combinação de IECA e BRA pode ser considerada, mas a associação não é recomendada em pacientes idosos devido ao alto risco de hipotensão, deterioração da função renal e hipercalemia (SCORCU, PILLERI 2018).

Interações com medicamentos antiarrítmicos

Medicamentos que percorrem o intervalo QTc devem ser usados com cautela em associação com antiarrítmicos das classes IA e IC. A procainamida sofre depuração predominantemente renal tanto do fármaco original quanto de seu metabólito ativo, N-acetil procainamida. Não é um substrato, indutor ou inibidor de qualquer isoforma do CYP ou da P-gp. O verapamil e o diltiazem além de inibirem a CYP3A4, interagem com a disopiramida e lidocaína, provocando intensa depressão da contratilidade miocárdica. Essas associações, apesar de não contraindicadas, devem ser monitoradas quanto à ocorrência de toxicidade (NETO; ARMAGANIJAN; MOREIRA, 2013).

O diltiazem bloqueia os canais de cálcio do tipo L e é um substrato dos CYPs 3A4, 2C8, 2C9 e 2C19.10. É um inibidor bem reconhecido do CYP3A4 e pode ter efeitos inibitórios no CYP2D6. É um substrato e um inibidor da P-gp.

Na tabela 2, medicamentos que deprimem a frequência cardíaca interagem sinergicamente com os betabloqueadores, podendo resultar em bloqueios atrioventriculares de graus variados, além de causarem hipotensão arterial. Destacam-se a amiodarona, os bloqueadores alfa 1, os agonistas alfa 2, os anti-hipertensivos, os bloqueadores dos canais de cálcio, o diazóxido, o dipiridamol, a disopiramida, a dronedarona, o glicopirolato, a lidocaína, a reserpina.

Afirma que, as interações medicamentosas com dabigatrana, ocorrendo como resultado da inibição da P-gp e produzindo níveis elevados de dabigatrana, podem ser antecipadas com o uso dos seguintes antiarrítmicos: quinidina, propafenona, propranolol, bisoprolol, amiodarona oral, dronedarona, verapamil e diltiazem. As interações medicamentosas podem ser antecipadas quando o apixabano é coadministrado com inibidores do CYP3A4 ou Pgp, incluindo quinidina, propafenona, carvedilol, propranolol, amiodarona oral, dronedarona, diltiazem e verapamil. (KONIECZNY; DORIAN, 2019).

Considerações Finais

O perfil de pacientes que se encontra exposto à ocorrência de eventos adversos aos medicamentos, está associado a fatores como o número de medicamentos administrados, a complexidade dos esquemas terapêuticos, a idade avançada e ao estado clínico do paciente.

Os fármacos antiarrítmicos apresentam diferentes sítios de ação, com efeitos variados. A maioria dos antiarrítmicos são seguros quando são usados corretamente, mas podem interagir com outras medicações. (NETO J. et al. 2013).

Há interações benéficas que ocorrem quando o efeito colateral de uma medicação é aumentado ou inibido por outro medicamento anti-hipertensivo associado (ARMAGANIJAN D. et al. 2013). Um exemplo é o edema de extremidades gerado pelos antagonistas de canais de cálcio, que é diminuído pela associação de um inibidor da enzima conversora ECA ou bloqueador do receptor da angiotensina II. Também são benéficas as interações que promovem aumento da ação anti-hipertensiva por atuar no efeito contra regulatório do outro medicamento, como a que ocorre na associação de um inibidor de ECA, que diminui a atividade de renina plasmática que pode estar aumentada no uso crônico de diuréticos.

Os resultados obtidos neste estudo permitem avaliar os potenciais riscos de interações, pois pela complexidade da síndrome e pelo número de medicamentos utilizados na terapia das comorbidades, as prescrições são mais predispostas a apresentar interações. (LIMA, GODOY 2017). Algumas combinações de medicamentos requerem maior monitoramento, outras requerem ajuste na dose e em alguns casos, combinações específicas são contraindicadas.

Conforme Fravel e Ernst (2021), a necessidade de farmacovigilância contínua nesta área é grande, a mesma é definida como uma atividade que identifica, avalia, compreende e previne efeitos adversos (efeitos ruins) ou qualquer problema relacionado ao uso de medicamentos. Dada a prevalência do uso de anti-hipertensivos e a alta taxa de comorbidade e polifarmácia associada nessa população.

Pacientes em uso de anticoagulantes devem ser acompanhados porque há risco de complicações hemorrágicas, particularmente quando existem fatores de risco adicionais para sangramento, como função renal marginal ou baixo peso corporal. Em idosos que fazem uso de antiarrítmicos, sua eficácia deve ser avaliada regularmente e seu uso continuado somente se forem considerados eficazes e necessários. (KONIECZNY; DORIAN 2019).

Referências

AKBULUT. M; URUN. Y. Onco-cardiology: drug-drug interactions of antineoplastic and cardiovascular drugs. **Revisões Críticas em Oncologia/Hematologia**. 2019. DOI:10.1016/2019.102822.

AKBAR, Zarka. Et al. Potential drug-drug interactions in patients with cardiovascular diseases: findings from a prospective observational study. **Journal of Pharmaceutical Policy and Practice**. 2021 Jul 26;14(1):63. Doi: 10.1186/s40545-021-00348-1. PMID: 34311787; PMCID: PMC8311960.

ARMAGANIJAN, D et al./Interações medicamentosas na cardiologia: definições e mecanismos. **Ver. Soc. Cardiol**. Estado de São Paulo. 2013; vol. 23, Nº 3:11-16.

ARAUJO, Daniel; SULZBACH, Martha; FALUDI, Andre./Medicamentos de ação metabólica: estatinas, fibratos e antidiabéticos orais. **Ver. Soc. Cardiol**. Estado de São Paulo. 2013; vol. 23, Nº 3: 24-32.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial sistêmica** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 128 p.: il. (Cadernos de Atenção Básica, n. 37).

BARBOSA, M. et al. Análise do impacto da similaridade farmacocinética dos inibidores da bomba de prótons. *Revista de Casos e Consultoria, [S. l.]*, v. 11, n. 1, p. e11133, 2020. Disponível em: <https://periodicos.ufm.br/casoseconsultoria/article/view/23277>. Acesso em: 2 dez. 2022.

BORTOLOTTI, Luiz. Interações medicamentosas: tratamento da hipertensão arterial. **Ver. Soc. Cardiol**. Estado de São Paulo. 2013; vol. 23, Nº 3:17-21.

FRAVEL, Michele; ERNST, Michael. Drug Interactions with Antihypertensives. **Current Hypertension Reports**. 2021, 5 March. Doi: 10.1007/s11906-021-01131-1.

FUENTES, Alvaro; GARRIDO, Francisco e LOPES, Rafael. Manejo da hipercalemia: do pronto-socorro à unidade de internação domiciliar. **Hospital a domicilio**. 2021, vol.5, n.2,pp.125130. Pub:13/09/2021. ISSN25305115. Doi.org/10.22585 v5i2.130.

KONIECZNY, Kaja; DORIAN, Paul. Clinically Important Drug–Drug Interactions Between Antiarrhythmic Drugs and Anticoagulants. **Journal off Innovations in Cardiac Rhythm Management**. 2019;10 (3):3552–3559, DOI: 10.19102.

KOVAČEVIĆ, Milena. Et al. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in cardiovascular disease patients: introduction of a simple prediction tool using electronic screening database items. **Current Medical Research and Opinion**. DOI: 10.1080/03007995.2019.1647021. pub. 26 de agosto de 2019.

KLASCO, RK (Ed): Drugdex System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em:<http://www.thomsonhc.com/>. Acesso em: 01/11/2022.

LACY, C. **Drug information handbook**. Hudson: Lexi-Comp, 2012. Acesso em 01/11/2022.

LIMA, J. et al. Perfil clínico-terapêutico de Pacientes geriátricos admitidos em um Hospital Psiquiátrico de referência: um estudo de caso. **Revista de Casos e Consultoria**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. e1111, 2020. Disponível em:
<https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/20425>. Acesso em: 2 dez. 2022.

LIMA, Thiago, GODOY, Moacyr. Interações medicamentosas em prescrições para idosos hospitalizados com Síndrome Coronariana Aguda. **Rev. eletrônica enferm**; 19: 1-12, Jan. Dez.2017.

MELO, Neto, Jônatas; ARMAGANIJAN, Luciana, Vidal; MOREIRA, Dalmo Antônio Ribeiro. **Rev. Soc. Cardiol.** Estado de São Paulo ; 23(3): 33-40, jul.-set.2013. Artigo em Português | LILACS | ID: lil-754415 Biblioteca responsável: BR44.1

NETO, Jônatas; ARMAGANIJAN, Luciana Vidal; MOREIRA, Dalmo. /Interações medicamentosas na cardiologia: fármacos antiarrítmicos. **Rev. Soc. Cardiol.** Estado de São Paulo. 2013; vol. 23, Nº 3: 33-40.

NASCIMENTO, Daniela e PIGOSO, Antônio. Interação medicamentosa entre antihipertensivos e anti-inflamatórios não esteroidais. **Revista Científica da FHO|UNIARARAS** v. 1 n. 1/2013.

NASCIMENTO JÚNIOR, W et al. Conhecimento e conscientização de farmacêuticos comunitários do estado do Piauí sobre interações alimento-medicamento. **Revista de Casos e Consultoria**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. e11131, 2020. Disponível em:
<https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/23235>. Acesso em: 2 dez. 2022.

PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD, et al. Diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca aguda e crônica. A Task Force para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca aguda e crônica da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC). **Eur. J. Insuficiência Cardíaca**, 2016;18:891-975.

PINTO, M.C.B. **Interações medicamentosas relevantes no tratamento de doenças cardiovasculares**. Dissertação (Mestrado). Universidade Fernando Pessoa. Porto. 2014.

SHARMA S, CHHETRI HP, ALAM K. A study of potential drug-drug interactions among hospitalized cardiac patients in a teaching hospital in Western Nepal. **Indian J. Pharmacol.** 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4103/0253-7613.129303>.

SCORCU, Giampaolo e PILLERI, Annarita. Tratamento da insuficiência cardíaca em idosos: quais medicamentos são essenciais e quais devem ser evitados. Departamento Cardiovascular, Unidade de Avaliação Cardíaca, Hospital G. Brotzu, Cagliari, Itália. **Arquivos Monaldi para Doenças Torácicas** 2018; volume 88:948. Acesso em 02/11/2022.

SILVA, M. F et al. Impacto do contraste farmacocinético dos inibidores da HMG-CoA redutase: comunicação breve. **Revista de Casos e Consultoria**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. e11116,

2020. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/22547>. Acesso em: 1 dez. 2022

TELES, J.S.; FUKUDA, E.Y.; FEDER, Varfarina: perfil farmacológico e interações medicamentosas com antidepressivos; **D. Revendo Ciências Básica**; Einstein; São Paulo, v.10, n.1, p.110-115, 2012. Acesso em: 02/11/2022.

ZHENG, S. et al. Pharmacokinetics of tacrolimus during pregnancy. **Therapeutic drug monitoring**, [S.l], v. 34, n. 6, p. 660, 2012.

Processo de revisão por pares

O presente Artigo foi revisado por meio da avaliação aberta. A rodada de avaliações contou com a revisão de Carlos Augusto Paiva Santana Filho e Isaac Silva Medeiros. O processo de revisão foi mediado por Priscilla Chantal Duarte Silva.