

Efeitos farmacológicos da associação entre anti-hipertensivos e anti-inflamatórios não-esteroides: uma revisão atualizada

Pharmacological effects of the association between antihypertensives and non-steroid anti-inflammatory agents: an updated review

Efectos farmacológicos de la asociación entre antihipertensivos y agentes antiinflamatorios no esteroides: una revisión actualizada

Recebido: 06/03/2022 | Revisado: 14/03/2022 | Aceito: 20/03/2022 | Publicado: 27/03/2022

Andrey Sady de Sousa Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0937-3220>

Instituto de Educação Superior do Valo do Parnaíba, Brasil

E-mail: andreysady@gmail.com

Fabiano Veloso Falcão Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2347-1177>

Instituto de Educação Superior do Valo do Parnaíba, Brasil

E-mail: fabianovfalc@gmail.com

Daniele Cavalcante Medeiros da Cunha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1758-5135>

Instituto de Educação Superior do Valo do Parnaíba, Brasil

E-mail: danicmese@hotmail.com

Nathalia Gaioso Marinho Araujo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7045-3254>

Instituto de Educação Superior do Valo do Parnaíba, Brasil

E-mail: nathalia.gaioso@hotmail.com

Leiz Maria Costa Vêras

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3422-2878>

Instituto de Educação Superior do Valo do Parnaíba, Brasil

E-mail: leis.veras@gmail.com

Resumo

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é considerada uma doença degenerativa multifatorial crônica e uma síndrome poligênica. Normalmente, a farmacoterapia anti-hipertensiva começa com medicamentos anti-hipertensivos de primeira linha em monoterapia ou em combinação, que pode ser preferível em pacientes idosos com níveis mais elevados de pressão arterial (PA). O envelhecimento também é acompanhado de considerável aumento do uso de outros medicamentos, destacando-se o uso de drogas analgésicas e anti-inflamatórias, tais como anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs). Portanto, o objetivo desta revisão é demonstrar as possíveis interações entre anti-hipertensivos e AINEs, bem como destacar as principais reações adversas ocasionadas por tais interações, de acordo com dados publicados nos últimos cinco anos. Foi realizada uma revisão da literatura científica, nacional e internacional, que contivessem em seus títulos e/ou resumos os seguintes descritores: hipertensão arterial sistêmica, anti-hipertensivos, anti-inflamatórios, AINEs. O uso de poliquimioterapia traz uma preocupação constante sobre a interação medicamentosa e os efeitos adversos que decorrem dela. Os estudos analisados reportam o uso de anti-hipertensivos (principalmente inibidores do sistema renina-angiotensina) associados a AINEs e suas consequências, como doenças cardiovasculares, nefrotoxicidade e hipercalemia. Acredita-se que a prescrição racional e adequada desses fármacos pode minimizar os efeitos adversos decorrentes da interação medicamentosa.

Palavras-chave: Hipertensão; Anti-hipertensivo; Anti-inflamatório não-esteróide; Poliquimioterapia; Interação medicamentosa.

Abstract

Systemic Arterial Hypertension (SAH) is considered a chronic multifactorial degenerative disease and a polygenic syndrome. Antihypertensive pharmacotherapy usually starts with first-line antihypertensive medications as monotherapy or in combination, which may be preferable in elderly patients with higher blood pressure (BP) levels. Aging is also accompanied by a considerable increase in the use of other medications, highlighting the use of analgesic and anti-inflammatory drugs, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Therefore, the aim of this review is to demonstrate the possible interactions between antihypertensives and NSAIDs, as well as highlight the main adverse reactions caused by such interactions, according to data published in the last five years. A review of

the scientific literature, national and international, which contained in their titles and/or abstracts the following descriptors was carried out: systemic arterial hypertension, antihypertensives, anti-inflammatory drugs, NSAIDs. The use of multidrug therapy brings constant concern about drug interactions and the adverse effects that result from it. The analyzed studies report the use of antihypertensives (mainly inhibitors of the renin-angiotensin system) associated with NSAIDs and their consequences, such as cardiovascular diseases, nephrotoxicity and hyperkalemia. It is believed that the rational and adequate prescription of these drugs can minimize the adverse effects resulting from drug interactions.

Keywords: Hypertension; Antihypertensive; Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Polychemotherapy; Drug interaction.

Resumen

La hipertensión arterial sistémica (HSA) se considera una enfermedad degenerativa multifactorial crónica y un síndrome poligénico. La farmacoterapia antihipertensiva generalmente comienza con medicamentos antihipertensivos de primera línea como monoterapia o en combinación, lo que puede ser preferible en pacientes de edad avanzada con niveles más altos de presión arterial (PA). El envejecimiento también se acompaña de un aumento considerable del uso de otros medicamentos, destacando el uso de analgésicos y antiinflamatorios, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Por tanto, el objetivo de esta revisión es demostrar las posibles interacciones entre antihipertensivos y AINE, así como destacar las principales reacciones adversas provocadas por dichas interacciones, según datos publicados en los últimos cinco años. Se realizó una revisión de la literatura científica, nacional e internacional, que contenía en sus títulos y / o resúmenes los siguientes descriptores: hipertensión arterial sistémica, antihipertensivos, antiinflamatorios, AINE. El uso de la terapia con múltiples fármacos genera una preocupación constante acerca de las interacciones farmacológicas y los efectos adversos que se derivan de ella. Los estudios analizados informan del uso de antihipertensivos (principalmente inhibidores del sistema renina-angiotensina) asociados a los AINE y sus consecuencias, como enfermedades cardiovasculares, nefrotoxicidad e hiperpotasemia. Se cree que la prescripción racional y adecuada de estos medicamentos puede minimizar los efectos adversos resultantes de las interacciones medicamentosas.

Palabras clave: Hipertensión; Antihipertensivo; Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos; Poliquimioterapia; La interacción de drogas.

1. Introdução

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é considerada uma doença degenerativa multifatorial crônica cujo valor de pressão arterial sistólica é maior ou igual a 140 mmHg e pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mmHg. A HSA é considerada uma síndrome poligênica, uma vez que compreende aspectos genéticos, ambientais, vasculares, hormonais, renais e neurais. O controle da HAS começa com a detecção e observação contínua da pressão arterial, prevenção de fatores de risco modificáveis e maior acesso a medicamentos (Nobre et al., 2013; Rodrigues et al., 2017).

O Global Burden of Disease Study, publicado pela Organização Mundial da Saúde, tem apontado desde 2003 a hipertensão como o mais importante fator de risco global para morbidade e mortalidade (Kjeldsen, 2018), além de ser um importante desafio para a saúde devido à sua alta prevalência e consequentes doenças cardiovasculares e renais crônicas, aumentando o problema de saúde em virtude da longevidade e da prevalência de fatores contribuintes, como obesidade, sedentarismo e dieta inadequada (Nascimento & Pigoso, 2013; Mills et al., 2017).

O número de adultos com pressão arterial elevada aumentou de 594 milhões em 1975 para 1,13 bilhão em 2015, com o aumento, principalmente, em países de baixa e média renda (Zhou et al., 2017). É previsto que até o ano de 2025, a prevalência de hipertensão aumente em 60%, afetando 1,56 bilhão de pessoas (Kearney et al., 2005). À medida que os países emergentes melhoram o saneamento e outras medidas básicas de saúde pública, as doenças cardiovasculares (CV) se tornarão a causa mais comum de morte e a hipertensão será seu fator de risco reversível mais comum (Elliot, 2007). De acordo com dados coletados da Pesquisa Nacional de Saúde, no Brasil, 38,1 milhões (23,9%) foram diagnosticadas com hipertensão arterial no ano de 2019, sendo o Sistema Único de Saúde (SUS) responsável por 46,6% do atendimento desses pacientes hipertensos (Brasil, 2019).

Devido ao aumento da expectativa de vida nos países desenvolvidos e em desenvolvimento em todo o mundo, tem-se

uma representação cada vez maior de adultos mais velhos, ou seja, pessoas com mais de 65 anos de idade na população. Entre os potenciais alvos para a melhoria da saúde dos idosos, a hipertensão representa um dos mais prevalentes e potencialmente modificáveis. A hipertensão causa mais de 7 milhões de mortes prematuras por ano e contribui com 4,5% da carga total de doenças em todo o mundo. Notavelmente, os adultos mais velhos são responsáveis pela maior parte da morbidade e mortalidade relacionadas à hipertensão (Roberts, 2011; Buford, 2016).

Para o tratamento medicamentoso da hipertensão arterial utiliza-se um acervo de fármacos genericamente denominados anti-hipertensivos, dentre eles, os diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina, beta-bloqueadores que visam, sobretudo, diminuir os níveis pressóricos para valores abaixo de 140/90 mmHg. O envelhecimento também é acompanhado de aumento progressivo de outras doenças agudas e/ou crônicas, com considerável aumento do uso de medicamentos, destacando-se o uso de drogas analgésicas e anti-inflamatórias, evidenciando para o uso de anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs), estando entre as drogas mais prescritas no Brasil. Dada a alta prevalência da hipertensão arterial, é muito frequente o uso concomitante de AINEs e anti-hipertensivos pelo mesmo paciente, assim como o aparecimento de interações medicamentosas clinicamente significativas entre tais classes de fármacos (Silva Junior et al., 2008; Nascimento; Pigoso, 2013).

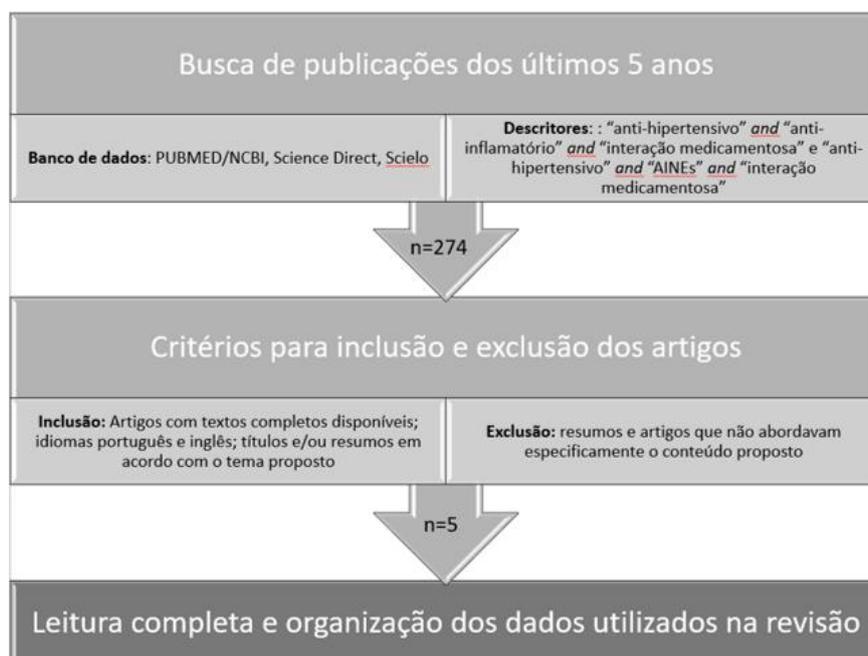
Tem-se observado a alta frequência de pacientes hipertensos que fazem uso simultâneo de AINEs e anti-hipertensivos, o que requer dos profissionais da saúde um melhor acompanhamento, principalmente dos idosos, visto que há riscos prejudiciais causados pela interação medicamentosa entre as classes de anti-hipertensivos e anti-inflamatórios. Também é de suma importância que os profissionais da saúde se atualizem com estudo frequente sobre as interações medicamentosas, visando diminuir a prescrição incorreta de medicamentos e a melhora da qualidade de vida dos pacientes (Nascimento; Pigoso, 2013). Dessa maneira, é relevante demonstrar a associação entre o uso de anti-hipertensivos e AINEs considerando importantes fatores de risco para o surgimento de reações adversas dos AINEs sobre a pressão arterial através de interação medicamentosa, podendo levar a redução de efetividade do tratamento anti-hipertensivo.

2. Metodologia

Realizou-se uma revisão integrativa da literatura científica, nacional e internacional, com utilização de uma abordagem exploratória qualitativa, tendo em vista que ela contribui para o processo de sistematização e análise dos resultados, visando a compreensão de determinado tema, a partir de outros estudos independentes (Ercole, Melo & Alcoforado, 2014). A estratégia de identificação e seleção dos estudos foi a busca de publicações, em diversas plataformas, dos últimos 5 anos. Os bancos de dados usados para a pesquisa foram PUBMED/NCBI, Science Direct, Scielo, utilizando os seguintes descritores: “anti-hipertensivo” and “anti-inflamatório” and “interação medicamentosa” e “anti-hipertensivo” and “AINEs” and “interação medicamentosa”; e seus respectivos termos em inglês: *anti-hypertensive*” and *anti-inflammatory*” and *drug interaction*”, *anti-hypertensive*” and *NSAIDs*” and *drug interaction*”.

Foram adotados os seguintes critérios para inclusão dos artigos: artigos com textos completos disponíveis para análise; artigos publicados nos idiomas português e inglês que contivessem seus títulos e/ou resumos em acordo com o tema proposto. Dos 274 artigos obtidos e analisados, apenas 5 foram selecionados para leitura completa e minuciosa, destacando aqueles que estavam diretamente relacionados ao tema deste estudo, a fim de organizar os dados. Uma vez organizados, os dados foram compilados para obtenção de um conjunto de informações acerca do assunto escolhido. Foram excluídos deste estudo resumos e artigos que não abordavam especificamente o conteúdo proposto (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma com a descrição da metodologia utilizada para busca de dados.



Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

3. Resultados

3.1 Hipertensão arterial sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis aumentados e sustentados de pressão arterial (PA). HAS está frequentemente associada a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo, tais como coração, cérebro, rins e vasos sanguíneos e a alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais, além de possíveis alterações cognitivas (Moraes et al., 2019).

A PA é determinada por vários parâmetros do sistema cardiovascular, incluindo volume de sangue e débito cardíaco, bem como o equilíbrio do tônus arterial que é afetado tanto pelo volume intravascular quanto pelos sistemas neuro-humorais. A manutenção dos níveis fisiológicos de PA envolve uma interação complexa de vários elementos de um sistema neuro-humoral integrado que inclui o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o papel dos peptídeos natriuréticos e o endotélio, o sistema nervoso simpático (SNS) e o sistema imunológico. O mau funcionamento ou a interrupção dos fatores envolvidos no controle da PA em qualquer um desses sistemas pode levar direta ou indiretamente a aumentos na PA média, variabilidade da PA ou ambos, ao longo do tempo, resultando em danos a órgãos-alvo e desfechos de doenças cardiovasculares (Hall & Hall, 2017).

A hipertensão primária envolve vários tipos de genes associadas a um risco aumentado de desenvolver a doença e estão ligadas em quase todos os casos a uma história familiar positiva. Esta predisposição genética, juntamente com uma série de fatores ambientais, como alta ingestão de Na⁺, má qualidade do sono ou apneia do sono, ingestão excessiva de álcool e alto estresse mental, contribuem para o desenvolvimento de hipertensão (Oparil et al., 2018). Finalmente, a probabilidade de desenvolver hipertensão aumenta com o envelhecimento, devido ao enrijecimento progressivo da vasculatura arterial causado por, entre outros fatores, alterações de desenvolvimento lento no colágeno vascular e aumento na aterosclerose (Laurent & Pierre, 2020).

A hipertensão geralmente é assintomática, portanto, na prática clínica, todos os adultos devem ter sua PA medida em visitas regulares ao consultório. A hipertensão é mais comumente diagnosticada com base em medições repetidas de PA em

um consultório clínico. A medição precisa e o registro da PA são essenciais para categorizar o nível da PA, determinar o risco de doença cardiovascular relacionada à PA e orientação do devido manejo clínico (Muntner et al., 2019).

Os métodos para medir a PA fora do consultório têm sido cada vez mais introduzidos para orientar o diagnóstico e o tratamento da hipertensão. Isto inclui monitoramento residencial da PA (MRPA) e monitoramento ambulatorial da PA (MAPA). MRPA refere-se à medição da PA em intervalos regulares por um indivíduo em sua casa ou em outro lugar fora do ambiente clínico. A MAPA consiste em medir e registrar a PA em intervalos regulares (geralmente a cada 20-30 minutos), normalmente durante o período de 24 horas e enquanto os indivíduos realizam suas atividades diárias (Póvoa et al., 2017; Grezzana et al., 2017; Feitosa et al., 2021).

3.2 Farmacoterapia anti-hipertensiva

A farmacoterapia anti-hipertensiva evoluiu ao longo de várias décadas, impulsionada pelo desenvolvimento de várias classes de medicamentos anti-hipertensivos e estudos de resultados em larga escala que comprovam seus benefícios na sua morbimortalidade. Normalmente, a farmacoterapia anti-hipertensiva começa com medicamentos anti-hipertensivos de primeira linha em monoterapia ou em combinação. Por outro lado, a terapia combinada pode ser preferível em pacientes com níveis mais elevados de PA pré-tratamento (Wright et al., 2018; Garjon et al., 2020).

A diretriz do American College of Cardiology (ACC) e da American Heart Association (AHA) de 2019 sobre a prevenção primária de doenças cardiovasculares, todos os pacientes com pressão arterial elevada são recomendados a ter modificações no estilo de vida como tratamento inicial, incluindo perda de peso, dieta cardíaca saudável, aumento da atividade física, dieta baixa em sódio e limitação de consumo de álcool. O tratamento com medicamentos anti-hipertensivos geralmente começa como monoterapia após falha do manejo conservador com modificação do estilo de vida. O uso de terapia combinada é comum quando os pacientes falham na abordagem da monoterapia (Khalil; Zeltser, 2020).

Os medicamentos anti-hipertensivos de primeira linha incluem inibidores da ECA (Enzima Conversora de Angiotensina), bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRAs), bloqueadores dos canais de cálcio e diuréticos tiazídicos. A escolha deve ser baseada na eficácia e tolerabilidade individuais. Além disso, em situações clínicas específicas, à exemplo, hipertensão em mulheres grávidas, outros medicamentos, como alfa-metildopa (um agonista de alfa adrenorreceptores no sistema nervoso central que inibe o sistema nervoso simpático) ou labetalol (um bloqueador beta-adrenoreceptor) são preferíveis, ao passo que alguns anti-hipertensivos de primeira linha, como por exemplo, inibidores da ECA e BRAs, são contra-indicados devido ao risco aumentado de teratogenicidade renal (Wright et al., 2018).

Em muitos pacientes, não se observa controle da PA com monoterapia, particularmente aqueles pacientes com hipertensão grave. Ao combinar medicamentos anti-hipertensivos, é importante considerar se os medicamentos têm efeitos aditivos sobre a PA ou efeitos adversos, e se o paciente tem comorbidades que exigem escolhas específicas de medicamentos. Para aumentar a chance de sucesso na terapia, os fármacos escolhidos para terapia combinada devem ter mecanismos de ação diferentes (Zhang et al., 2021).

Os inibidores da ECA ou BRAs, diuréticos tiazídicos e bloqueadores dos canais de cálcio são aditivos na redução da PA e podem ser combinados como terapias de combinação dupla ou tripla. Por outro lado, a combinação de inibidores da ECA e BRAs adiciona pouca redução da PA, enquanto aumenta o risco de disfunção renal e hipercalemia (níveis elevados de potássio no sangue, que podem levar a arritmias cardíacas). Da mesma forma, a combinação de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) com bloqueadores beta-adrenoreceptores adiciona pouca redução da PA, mas essa combinação é indicada em pacientes após infarto agudo do miocárdio ou insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida por razões além da redução da PA (Khalil & Zeltser, 2020; WHO, 2021).

3.3 Associação entre AINEs e Anti-hipertensivos

O uso de poliquimioterapia traz uma preocupação constante sobre a interação medicamentosa e os efeitos adversos que decorrem dela. A interação medicamentosa pode modificar o efeito de uma das drogas administradas, o que pode resultar na alteração do efeito esperado e/ou na segurança dos fármacos utilizados. Neste contexto, a literatura aponta que pacientes hipertensos são bastante vulneráveis a interações medicamentosas e é frequente o uso de anti-hipertensivos e AINEs em associação (Subramanian et al., 2018). Andersson et al. (2018) chamam atenção para a alta prevalência de interações medicamentosas na atenção primária e reportam a diminuição da eficácia dos anti-hipertensivos, pela associação aos AINEs, como a mais comum. Os efeitos farmacológicos da associação de anti-hipertensivos e AINEs, observados em artigos publicados nos últimos cinco anos, são resumidos na Tabela 01.

Ruschitzka et al. (2017) estudaram o efeito de dois AINES não seletivos (ibuprofeno e naproxeno) e um AINE seletivo para COX-2 (celecoxibe) sobre a pressão arterial (PA) de pacientes com artrite. No estudo, para o tratamento da hipertensão, 62% dos pacientes fizeram uso de inibidores de ECA ou BRAs, 35% usaram diuréticos e 22% fizeram terapia combinada. Os achados demonstram que 3,4% dos pacientes apresentaram eventos adversos (doenças cardiovasculares e eventos renais), em sua maioria após o uso de ibuprofeno. Leowattana (2018) também reporta o uso de inibidores de ECA ou BRAs em associação com AINEs como fator de risco para injúria renal. Ao testar a hipótese de que medicamentos anti-inflamatórios, como o ibuprofeno (600 mg, 6 em 6 horas), afetam negativamente o controle da pressão arterial no pós-parto, em mulheres diagnosticadas com pré-eclâmpsia (n = 100) e hipertensão pós-parto, tratadas com labetalol e/ou nifedipino, Blu et al. (2018) não observaram aumento significativo na duração da hipertensão grave

Subramanian et al. (2018) realizaram um estudo transversal prospectivo com 125 pacientes hipertensos, no qual demonstraram interação entre os anti-hipertensivos enalapril, furosemida, espironolactona, telmisartan, losartan e atenolol com os seguintes AINEs: diclofenaco, aceclofenaco e ibuprofeno. Os efeitos adversos reportados foram deterioração da função renal, decréscimo da eficácia do anti-hipertensivo e hipercalemia e a interação mais frequente foi entre o enalapril e o diclofenaco.

Em suas análises, Miano et al. (2020) não encontraram nefrotoxicidade significativa em pacientes hospitalizados (cerca de 25 mil pacientes) que fizeram uso concomitante de inibidores do sistema renina-angiotensina e AINEs por um curto período (até 3 dias de tratamento).

Tabela 1. Sumarização dos artigos selecionados, descrevendo o anti-hipertensivo, AINE, efeito farmacológico e autor/ano de cada trabalho.

ANTI-HIPERTENSIVO	AINE	EFEITO FARMACOLÓGICO	AUTOR/ANO
- 62% dos pacientes: Inibidores de ECA ou BRAs; - 35% dos pacientes: diurético; - 22% dos pacientes: bloqueador de canal de cálcio; - 53% dos pacientes: terapia combinada.	- Ibuprofeno, naproxeno ou celecoxibe.	- 3,4% dos pacientes foram retirados do estudo por apresentarem efeitos adversos: 2,7% para celecoxibe, 4,6% para ibuprofeno e 2,7% para naproxeno; - Pacientes tratados com ibuprofeno, sofreram mais eventos adversos (doenças cardiovasculares e eventos renais).	Ruschitzka et al., 2017
- Inibidores de ECA - BRAs	- Inibidores de Cox-2 - AINEs não seletivos	- Lesão renal aguda, que pode evoluir para insuficiência renal. - Doença renal crônica	Leowattana, 2018
-Labetalol -Nifedipino	- Ibuprofeno	- Não houve aumento significativo na duração da hipertensão grave em mulheres grávidas com pré-eclâmpsia.	Blue et al., 2018
- Enalapril, furosemida, espironolactona, telmisartan, losartan e atenolol	- Diclofenaco, aceclofenaco e ibuprofeno	- Deterioração da função renal, decréscimo da eficácia do anti-hipertensivo e hipercalemia.	Subramanian et al., 2018
- Inibidores de ECA - BRAs	- Ibuprofeno, cetorolac, indometacina, naproxeno e nabumetona	- Pacientes hospitalizados não apresentaram nefrotoxicidade sinérgica no tratamento de curto prazo com AINEs e anti-hipertensivos inibidores do sistema renina-angiotensina.	Miano et al., 2020

Fonte: Desenvolvida pelos autores (2022).

4. Discussão

Os anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) são um grupo heterogêneo de substâncias amplamente utilizadas devido suas propriedades anti-inflamatórias, antipiréticas e analgésicas. Um dos principais mecanismos de ação dessa classe de fármacos se baseia na inibição de enzimas conhecidas como ciclooxigenases (COX) que existem em duas isoenzimas principais, COX-1 e COX-2. Os AINEs que inibem a COX-1 e a COX-2 indiscriminadamente são conhecidos como AINEs não seletivos e incluem diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, indometacina e piroxicam. Enquanto fármacos da classe dos coxibes são seletivos para COX-2 (Fokunang et al., 2018; Kirschneck et al., 2020).

Apesar do uso bastante difundido, dados publicados na literatura abordam os diversos efeitos colaterais dos AINES, tais como toxicidade gastrointestinal (dispepsia, úlcera), toxicidade renal (desbalanço de eletrólitos, retenção de sódio, edema, diminuição da taxa de filtração glomerular, síndrome nefrótica, nefrite intersticial aguda, doença renal crônica) e efeitos cardiovasculares (edema, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio, acidente vascular e outros eventos trombóticos) (Wongrakpanich et al., 2018).

O risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos tem sido historicamente associado ao uso de inibidores da COX-2. A inibição seletiva da COX-2 leva à diminuição da prostaciclina e, portanto, a menos vasodilatação e inibição da agregação plaquetária. Isso, combinado com uma expressão teórica sem oposição de COX-1, leva à produção contínua de tromboxano A2, predispondo o paciente à aterogênese acelerada, formação de placa e ruptura da mesma (Mitchell & Kirkby, 2019). Também já foi relacionado que a diminuição subsequente das prostaglandinas (PG) leva à diminuição do fluxo sanguíneo renal, diminuição da taxa de filtração glomerular e aumento da produção de aldosterona. Posteriormente, isso leva à retenção de líquidos e ao desenvolvimento de hipertensão, aumentando os eventos cardiovasculares. Portanto, os AINES podem ocasionar a diminuição da eficácia dos medicamentos anti-hipertensivos (Grosser et al., 2017; Lucas et al., 2019).

A classe dos anti-hipertensivos diuréticos é subdividida em duas classes principais, os diuréticos de alça e do tipo tiazídico. Os diuréticos de alça inibem a reabsorção de sódio ao nível da alça de Henle ao competir com o cloreto pelo cotransportador sódio/potássio e, conseqüentemente, inibir a reabsorção de sódio e cloreto. Os diuréticos de alça também podem estimular a síntese renal de PG, particularmente de PGE 2, que é um vasodilatador. Assim, os AINEs, em virtude do bloqueio da síntese renal de PGE2, aumentarão a reabsorção de sódio e reduzirão o efeito dos diuréticos de alça. Os diuréticos do tipo tiazídico exercem seu efeito no túbulo contorcido distal, onde a reabsorção de sódio e cloreto é inibida. Esses agentes também reduzem a excreção de cálcio e ácido úrico. A hiperreninemia e o hipoaldosteronismo induzidos por AINEs podem anular o efeito dos diuréticos, possivelmente devido à hipercalcemia resultante (Alexander & Dimke, 2017; Lucas et al., 2019).

A angiotensina II é responsável pelo aumento da PA por meio do sistema da aldosterona, por aumentar a resposta às catecolaminas e por causar vasoconstrição mediada pela liberação de PGE2. A ECA está envolvida na produção de angiotensina II e assim, os anti-hipertensivos que promovem sua inibição diminuirão os níveis desse hormônio. Conseqüentemente, ocorre uma redução da aldosterona e uma ativação da bradicinina, um potente vasodilatador, o que reduz ainda mais a PA (Fountain & Lappin, 2017).

Os BRAs irão antagonizar os efeitos da angiotensina II, bloqueando sua ação a nível do receptor. Os bloqueadores de renina inibem a produção de angiotensina I, um precursor da angiotensina II, afetando mais uma vez o SRAA. Os inibidores da ECA, BRAs e inibidores da renina aumentam os níveis de bradicinina no sistema. A bradicinina contribuirá para os efeitos vasodilatadores desses medicamentos anti-hipertensivos, e esse efeito é mediado pela estimulação da síntese de PGE 2. Os AINEs, por inibirem a síntese de PG, podem interferir nos efeitos vasodilatadores da bradicinina e da angiotensina II. Este efeito é mais pronunciado em indivíduos com hipertensão que apresentam baixos níveis de renina (Stapff & Hilderbrand, 2019).

A maioria dos principais anti-hipertensivos exerce seu efeito, total ou parcialmente, por meio dos mecanismos mediados por PG, exceto para bloqueadores de canais de cálcio e possivelmente β -bloqueadores e agonistas de $\alpha 2$ - adrenorreceptores. É provável que a interferência dos AINEs com o fluxo sanguíneo intrarrenal por meio da inibição do PG seja a principal razão para o efeito de aumento da PA, antagonizando assim os efeitos dos anti-hipertensivos e, conseqüentemente, aumentando a morbidade relacionada à hipertensão (Wright et al., 2018; Wongrakpanich et al., 2018).

O estudo de Ruschitzka et al. (2017) aponta o ibuprofeno como fármaco que causou mais alteração na pressão arterial (PA) dos pacientes com artrite, quando comparado ao naproxeno e celecoxibe (dose limitada em até 200 mg/dia). Esses dados podem fornecer evidências que o risco cardiovascular não depende apenas dos efeitos dos AINEs sobre o endotélio vascular, mas também de outros fatores específicos do agente (propriedades farmacocinéticas, efeitos na produção de prostaglandina intrarrenal, distinções na estrutura molecular e diferenças na permeabilidade da membrana). Os resultados encontrados no estudo supracitado (Tabela 1) advertem para o uso indiscriminado de AINEs, ressaltando que um pequeno aumento na PA, entre pacientes hipertensos com artrite, pode aumentar substancialmente os eventos cardiovasculares e. Além disso, o controle da PA desses pacientes poderia evitar milhares de mortes e economizar bilhões de dólares de custos diretos com serviços de saúde.

Conhecendo os possíveis efeitos dos AINEs sobre a pressão arterial, o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) orienta a não utilização dessa classe de fármacos em grávidas com pré-eclâmpsia e hipertensão pós-parto. Os estudos acerca desse tema são escassos e, em alguns casos, conflitantes. Nesse sentido, o estudo de Blu et al. (2018) traz resultados que podem encorajar o uso de ibuprofeno nessas pacientes, uma vez que não houve piora no quadro hipertensivo durante pós-parto.

O estudo de Subramanian et al., (2018) traz informações relevantes acerca de interações medicamentosas entre anti-hipertensivos e diversas classes de fármacos, incluindo os AINES (diclofenaco, aceclofenaco e ibuprofeno). A interação mais

comum, com diclofenaco, diminui a eficácia do anti-hipertensivo ao inibir o efeito vasodilatador das PG, mediado pelos inibidores de ECA e também por aumentar o risco de deterioração da função renal, comprometendo a hemodinâmica desse órgão, conforme discutido anteriormente.

Em virtude dos efeitos indesejados apresentados, Szeto et al. (2019) recomendam que sempre que possível, um AINE deve ser evitado em pacientes com hipertensão resistente ao tratamento. Os autores reportam guias para conduta na prescrição medicamentosa tais como: antes de iniciar o tratamento com um AINE, a pressão arterial deve ser aferida e, durante o tratamento a PA deve ser monitorada; pacientes com hipertensão preexistente recebendo bloqueadores do sistema renina-angiotensina, deve-se adicionar empiricamente (ou aumentar a dose) de um agente anti-hipertensivo de uma classe diferente.

Miano et al. (2020) demonstraram que para um tratamento curto (até 3 dias), os AINEs podem substituir os opioides para analgesia em pacientes hospitalizados que fazem uso de anti-hipertensivos inibidores do sistema renina-angiotensina. No estudo, os autores não observaram nefrotoxicidade, entretanto, não descartaram esse efeito adverso em pacientes que haviam feito uso de diuréticos anteriormente.

5. Conclusão

O uso de anti-hipertensivos é crescente e a associação desses fármacos com anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) é cada vez mais comum. A literatura atual demonstra a prevalência dessa associação e as consequências da interação medicamentosa que acontece entre eles, tendo como consequência mais recorrente diminuição do efeito do anti-hipertensivo. Assim, acredita-se que a prescrição racional e adequada desses fármacos pode minimizar os efeitos adversos decorrentes da interação medicamentosa, que podem evoluir e levar o paciente a óbito.

Apesar de ser um tema de extrema importância, por meio da busca realizada os autores obtiveram um pequeno número de artigos gratuitos, que tratassem especificamente do tema, publicados nos últimos cinco anos. Dessa forma, espera-se que mais trabalhos futuros possam abordar os efeitos farmacológicos advindos da associação entre as duas classes de fármacos estudadas nessa revisão.

Referências

- Andersson, M. L., Böttiger, Y., Kockum, H., & Eiermann, B. (2018). High prevalence of drug–drug interactions in primary health care is caused by prescriptions from other healthcare units. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 122(5), 512-516.
- Blue, N. R., Murray-Krezan, C., Drake-Lavelle, S., Weinberg, D., Holbrook, B. D., Katukuri, V. R., & Mozurkewich, E. L. (2018). Effect of ibuprofen vs acetaminophen on postpartum hypertension in preeclampsia with severe features: a double-masked, randomized controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology*, 218(6), 616-e1.
- Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. *Pesquisa Nacional de Saúde 2019*. IBGE, 2019. <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101764.pdf>.
- Buford, T. W. (2016). Hypertension and aging. *Ageing research reviews*, 26, 96-111.
- Elliott, W. J. (2007). Systemic hypertension. *Current problems in cardiology*, 32(4), 201-259.
- Ercole, F. F., Melo, L. D., & Alcoforado, C. L. G. C. (2014). Integrative review versus systematic review. *Rev Min Enferm*, 18(1), 9-12.
- Feitosa, A. D., Mota-Gomes, M. A., Nobre, F., Mion, D., Paiva, A. M., Argenta, F., ... & Nadruz, W. (2021). Quais os Valores de Normalidade mais Adequados para Monitorização Residencial da Pressão Arterial? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 116, 501-503.
- Garjón, J., Saiz, L. C., Azparren, A., Gaminde, I., Ariz, M. J., & Erviti, J. (2020). First-line combination therapy versus first-line monotherapy for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
- Grezzana, G. B., Stein, A. T., & Pellanda, L. C. (2017). 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring Predicts Outcomes of Hypertensive Patients in Primary Care: A Cohort Study. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 30, 285-292.
- Hall, M. E., & Hall, J. E. (2017). Pathogenesis of hypertension. *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease E-Book*. Philadelphia: Elsevier, 33-51.

- Kearney, P. M., Whelton, M., Reynolds, K., Muntner, P., Whelton, P. K., & He, J. (2005). Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The lancet*, 365(9455), 217-223.
- Khalil, H., & Zeltser, R. (2020). Antihypertensive Medications. *StatPearls*.
- Kirschneck, C., Wolf, F., Cieplik, F., Blanck-Lubarsch, M., Proff, P., & Schröder, A. (2020). Impact of NSAID etoricoxib on side effects of orthodontic tooth movement. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 232, 151585.
- Laurent, S., & Boutouyrie, P. (2020). Arterial stiffness and hypertension in the elderly. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7, 202.
- Leowattana, W. (2018). Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Acute Kidney Injury (AKI). *J Nephrol Forecast*. 2018; 1 (1), 1003.
- Miano, T. A., Shashaty, M. G., Yang, W., Brown, J. R., Zuppa, A., & Hennessy, S. (2020). Effect of renin-angiotensin system inhibitors on the comparative nephrotoxicity of NSAIDs and opioids during hospitalization. *Kidney360*, 1(7), 604.
- Mills, K. T., Bundy, J. D., Kelly, T. N., Reed, J. E., Kearney, P. M., Reynolds, K., ... & He, J. (2016). Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*, 134(6), 441-450.
- Moraes, N. C., Muela, H. C. S., Memória, C. M., Costa-Hong, V. A. D., Machado, M. F., Cechinhi, M. A., & Yassuda, M. S. (2020). Systemic arterial hypertension and cognition in adults: effects on executive functioning. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 78, 412-418.
- Muntner, P., Shimbo, D., Carey, R. M., Charleston, J. B., Gaillard, T., Misra, S., & Wright Jr, J. T. (2019). Measurement of blood pressure in humans: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*, 73(5), e35-e66.
- Nascimento, D. M., & Pigoso, A. A. (2013). Interação medicamentosa entre anti-hipertensivos e anti-inflamatórios não esteroidais. *Rev Cient da FHO/UNIARARAS*, 1.
- Nobre, F., Coelho, E. B., Lopes, P. C., & Geleilete, T. J. (2013). Hipertensão arterial sistêmica primária. *Medicina (Ribeirão Preto)*, 46(3), 256-272.
- Oparil S, Acelajado M. C., Bakris G. L., Berlowitz D. R., Cifková R, Dominiczak AF, Grassi G, Jordan J, Poulter NR, Rodgers A, Whelton P. K. (2018). Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*, 22:4:18014.
- Póvoa, T. I. R., Jardim, T. V., Carneiro, C. D. S., Ferreira, V. R., Mendonça, K. L., Morais, P. R. S. D., ... & Jardim, P. C. B. V. (2017). Home blood pressure monitoring as an alternative to confirm diagnoses of hypertension in adolescents with elevated office blood pressure from a Brazilian State Capital. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 109, 241-247.
- Roberts, L. (2011). 9 Billion? *Science*, 333, 540-543.
- Rodrigues, J. V. R., Pinto, M. M., Figueredo, R. M. P., Lima, H. D., Souto, R., & Sacchetti, S. D. C. (2017). Systemic Arterial Hypertension in Patients Exposed to Cesium-137 in Goiânia-GO: Prevalence Study. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 108, 533-538.
- Ruschitzka, F., Borer, J. S., Krum, H., Flammer, A. J., Yeomans, N. D., Libby, P., & Nissen, S. E. (2017). Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. *European heart journal*, 38(44), 3282-3292.
- Silva Júnior, E. D. (2008). Interação medicamentosa entre anti-inflamatórios não-esteróides e anti-hipertensivos em pacientes hipertensos internados em um hospital público: uma abordagem em farmacovigilância. *Revista Baiana de Saúde Pública*, 32(1), 18-18.
- Stapff, M., & Hilderbrand, S. (2019). First-line treatment of essential hypertension: A real-world analysis across four antihypertensive treatment classes. *The Journal of Clinical Hypertension*, 21(5), 627-634.
- Subramanian, A., Adhimoolam, M., & Kannan, S. (2018). Study of drug–drug interactions among the hypertensive patients in a tertiary care teaching hospital. *Perspectives in clinical research*, 9(1), 9.
- WHO - World Health Organization. (2021). Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults: web annex A: summary of evidence.
- Wright, J. M., Musini, V. M., & Gill, R. (2018). First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database of systematic reviews*, (4).
- Zhang, Z. Y., Yu, Y. L., Asayama, K., Hansen, T. W., Maestre, G. E., & Staessen, J. A. (2021). Starting antihypertensive drug treatment with combination therapy: controversies in hypertension-con side of the argument. *Hypertension*, 77(3), 788-798.
- Zhou, B., Bentham, J., Di Cesare, M., Bixby, H., Danaei, G., Cowan, M. J., ... & Cho, B. (2017). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19· 1 million participants. *The Lancet*, 389(10064), 37-55.