

Interações medicamentosas: inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina II, inibidores diretos da renina

Drugs interactions: angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II-receptor antagonists, renin inhibitors

Carolina C. Gonzaga¹, Oswaldo Passarelli Jr.¹, Celso Amodeo²

RESUMO

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) são em geral bem tolerados, sendo a tosse seca e hipercalemia os principais efeitos colaterais relatados. Nessas situações, a substituição do IECA por um bloqueador do receptor da angiotensina (BRA) pode ser uma opção. Efeito clássico dos IECAs é a diminuição da taxa de filtração glomerular, que pode piorar a função renal, mais frequente em pacientes com desidratação, insuficiência cardíaca, em uso de anti-inflamatórios e com doença renal prévia. Em função da possibilidade de hipercalemia com o uso do IECA, BRA e/ou alisquireno, caso haja algum fator de risco, como idade avançada, desidratação, insuficiência renal, diabetes e administração concomitante de poupadores de potássio e/ou anti-inflamatórios, atenção especial deve ser dada à dieta, quando o consumo de potássio deve ser reduzido. A administração simultânea do IECA ou BRA, com diurético, ou com antagonista do canal de cálcio, promove efeito anti-hipertensivo sinérgico. A associação de BRA com IECA promove maior efeito antiproteinúrico do que com cada droga isoladamente. O uso de enemas em conjunto com diuréticos, IECAs, BRAs e anti-inflamatórios não hormonais pode aumentar o risco de insuficiência renal aguda causada pelo fosfato. A coadministração de amlodipina, valsartan, ramipril, hidroclorotiazida e atenolol demonstra sinergismo anti-hipertensivo, sem interação medicamentosa relevante. O alisquireno apresenta associação tolerável e segura

ABSTRACT

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) are usually well tolerated; cough and hyperkalemia are the most frequently reported adverse reactions. In such cases, the replacement of the ACEi for an ARB are recommended ACEi may impair renal function, more frequently in patients with dehydration, congestive heart failure, renal dysfunction, and taking anti-inflammatory drugs. Prescription of ACEi, ARB, and/or aliskiren increases the risk of hyperkalemia, and when there are risk factors associated as old age, dehydration, renal dysfunction, diabetes, and use of potassium-sparing diuretics and/or anti-inflammatory drugs, the intake of potassium must be decreased. Co-administration of ACEi or ARB, with diuretics, or with calcium channel blockers, results in a synergic anti-hypertensive effect. The association between ARB and ACEi improves proteinuria. Enemas associated to diuretics, ACEi, ARB, and anti-inflammatory drugs may increase the risk of acute renal insufficiency due to phosphate. Co-administration of amlodipine, valsartan, ramipril, hydrochlorothiazide, and atenolol demonstrates synergic anti-hypertensive effect, without relevant drug interaction. Aliskiren represents a safety association when used with ACEi or ARB, however, when prescribed with furosemide, may require increased dose of diuretic. On the other hand, if the patient has volume or sodium depletion, the association of aliskiren with diuretics may cause hypotension.

Recebido: 3/3/2009 Aceito: 17/5/2009

1 Médico(a) da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do "Instituto Dante Pazzanese" de Cardiologia.

2 Chefe da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do "Instituto Dante Pazzanese" de Cardiologia.

Correspondência para: Carolina C. Gonzaga. Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do "Instituto Dante Pazzanese" de Cardiologia. Rua Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – 04012-909 – São Paulo, SP. Telefone: (11) 5085-6144/Fax: (11) 5085-6206. E-mails: camodeo@terra.com.br; carolinadcg@yahoo.com.br; passarellijr@superig.com.br

quando administrado com IECA ou BRA, porém, quando em combinação com a furosemida, promove interação que pode requerer o aumento da dose do diurético. Por outro lado, em paciente que tenha depleção acentuada de volume ou de sódio, a associação de alisquireno com diuréticos pode provocar hipotensão sintomática.

PALAVRAS-CHAVE

Interações medicamentosas, inibidores da enzima conversora da angiotensina, inibidores dos receptores da angiotensina, inibidores da renina.

KEYWORDS

Drug interactions, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II-receptor antagonists, renin inhibitors.

INTRODUÇÃO

Considera-se uma interação medicamentosa quando a administração de fármacos promove respostas diferentes no organismo do que aquelas dos fármacos administrados isoladamente. Convencionalmente, essas interações podem ser farmacocinéticas, quando afetam o processo de absorção, distribuição, metabolização, ou excreção. Uma forma comum de alteração farmacocinética é a influência sobre o processo de metabolização dos fármacos, que pode induzir a modificações na sua concentração na corrente sanguínea. As alterações farmacodinâmicas ocorrem quando o efeito de um fármaco muda em seu local de ação devido à interação com outro fármaco, induzindo, dessa maneira, aumento ou redução da atividade farmacológica de um dos medicamentos¹.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA

O desenvolvimento dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) começou com a descoberta de um fator potencializador da bradicinina^{2,3} e, posteriormente, demonstrou-se que esse novo grupo de substâncias inibia também a conversão enzimática da angiotensina I em angiotensina II^{3,4}.

Os IECAs são em geral bem tolerados, sendo a tosse seca o principal efeito colateral relatado^{3,6}. Geralmente requer suspensão do IECA, que pode ser trocado por um bloqueador do receptor da angiotensina (BRA), quando indicado.

Efeito clássico dos IECAs é a piora da função renal, mais frequente em pacientes com desidratação, insuficiência cardíaca, em uso de anti-inflamatórios e com doença micro e/ou macrovascular renal^{5,7}. O mecanismo associado é a diminuição do fluxo aferente da artéria renal, levando a uma redução temporária na filtração glomerular, aumentando a produção local de angiotensina II. Em resposta, ocorre constrição da arteríola eferente, restabelecendo a pressão hidrostática no leito capilar glomerular mais proximal.

Em 2% a 3% dos casos, podem ocorrer erupções cutâneas e pruridos³. Esses efeitos desaparecem após interrupção do tratamento com o IECA ou, em casos leves, espontaneamente. Outro efeito mais raro (0,1% a 0,2%)^{3,5,8}, porém potencialmente grave, é o edema angioneurótico. Outros efeitos colaterais menos comuns incluem redução discreta da hemoglobina³, alterações no paladar, leucopenia e angioedema intestinal.

Bloqueando a formação de angiotensina II, os IECAs reduzem a secreção de aldosterona³. Devido à possibilidade de hipercalemia, caso haja algum fator de risco, como desidratação, insuficiência renal crônica, diabetes, administração concomitante de poupadores de potássio e pacientes idosos, atenção especial deve ser dada à dieta, quando o consumo de potássio deve ser reduzido⁹.

Os IECAs podem associar-se a efeitos teratogênicos graves, sendo proscrito seu uso na gravidez.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DOS IECAs

Há relato de que pacientes em tratamento diurético podem apresentar hipotensão após a primeira dose de um IECA^{3,5,10}.

O uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (espironolactona, amilorida, triantereno, eplerenone) e IECAs pode induzir hipercalemia, especialmente se não houver outro diurético prescrito (de alça ou tiazídico), em idosos, em diabéticos e em pacientes com insuficiência renal^{3,5}.

Agentes anti-inflamatórios não hormonais podem, também, favorecer o desenvolvimento de hipercalemia, em associação com IECA, em consequência de deterioração da função renal. Também são responsáveis por atenuar os efeitos anti-hipertensivos dos IECAs, por interferir na síntese das prostaglandinas^{3,11}.

A probenecida reduz a excreção renal do captopril e aumenta sua concentração plasmática. Por outro lado, o ácido acetilsalicílico e os antiácidos podem diminuir ou abolir a eficácia anti-hipertensiva do captopril¹¹.

A associação com alopurinol aos IECAs pode aumentar a frequência de reações de hipersensibilidade, como a síndrome de Stevens-Johnson, artralgia, febre e anafilaxia^{9,11}. Há maior risco de intoxicação digital pela ação do IECA em potencializar o efeito da digoxina³.

Tem sido observada possível redução dos efeitos dos IECAs quando usados em associação com o ácido acetilsalicílico, em decorrência de o bloqueio da ciclooxigenase endotelial reduzir a produção de prostaglandinas, bem como a síntese de prostaglandinas renais³. Apesar de os dados serem contraditórios, recomenda-se administração do ácido acetilsalicílico em baixas doses quando possível, minimizando também o risco de efeitos colaterais.

O uso concomitante dos IECAs com enemas utilizados na preparação para procedimentos no trato gastrointestinal pode aumentar o risco de nefropatia aguda pelo fosfato, que, apesar de raro, leva o paciente à diálise, tipicamente entre dois e cinco meses após sua utilização⁹.

Muitos fármacos psicotrópicos e com ação no sistema nervoso central (ansiolíticos, sedativos, hipnóticos, antidepressivos, antipsicóticos, opioides, álcool, relaxantes musculares) possuem efeitos hipotensores, especialmente durante o início da terapia e titulação da dose⁹. Os IECAs podem elevar a concentração plasmática de lítio, a qual deve ser monitorizada mais estreitamente quando ambos são usados concomitantemente^{9,11}.

IECA EM COMBINAÇÃO COM OUTROS AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS

A administração simultânea de um diurético e um IECA promove efeito anti-hipertensivo sinérgico, mais intenso, particularmente em indivíduos com maior sensibilidade ao sal⁵. A depleção de sódio causada pelo diurético ao ativar o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) causaria uma mudança na pressão arterial que passaria a depender mais da angiotensina II, situação em que os IECAs têm maior poder anti-hipertensivo.

Os betabloqueadores também têm sido administrados conjuntamente aos IECAs⁵. O aumento na atividade da renina plasmática que geralmente ocorre na administração dos IECAs pode ser diminuído com o uso de betabloqueadores.

O uso concomitante de IECA e antagonistas dos canais de cálcio (ACC) mostra ação sinérgica em diminuição da pressão arterial e ainda é útil em reduzir o edema causado pelos ACC⁵.

Apesar do benefício do uso isolado de IECA ou BRA na hipertensão arterial, a associação de ambos ainda necessita de maiores evidências científicas que sustentem seu uso para hipertensos sem doença renal proteinúrica associada.

BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA II (BRA)

INTERAÇÃO COM OUTROS FÁRMACOS

A combinação de um BRA com um diurético aumenta a eficácia do bloqueio sobre o receptor AT1 devido ao fato de o diurético

estimular a atividade plasmática da renina. Sendo assim, um não respondedor ao BRA poderá se tornar um respondedor em função dessa maior estimulação do SRAA. A pressão arterial se torna mais sensível à depleção de volume induzida pelo diurético. Cerca de 25% dos hipertensos têm níveis de renina e angiotensina aumentados, com conseqüente maior resposta ao antagonismo AT1. Além disso, os BRAs atenuam os efeitos metabólicos adversos dos diuréticos sobre o metabolismo glicídico, lipídico, hipocalcemia e hiperuricemia (losartan).

Combinando-se um BRA com um IECA, o bloqueio do SRAA poderá ser mais completo. Durante o bloqueio da enzima de conversão, há formação de angiotensina II por meio de vias outras de substratos peptídicos alternativos. Essas vias alternativas podem ser "upregulated" durante o bloqueio crônico com o IECA, explicando, assim, o fenômeno de escape. Com o BRA, a atividade da angiotensina II estará bloqueada independentemente da via que a formou. O efeito benéfico da bradicinina após o uso do IECA será também preservado com o BRA.

A associação de BRA com IECA diminui a proteinúria em nefropatia diabética e não diabética¹². Essas duas classes de fármacos inibem a vasoconstrição das arteríolas glomerulares aferente e eferente, com maior intensidade na arteríola eferente. Além desse efeito sobre as arteríolas glomerulares, tanto o IECA quanto o BRA inibem a proliferação de células inflamatórias e a fibrose na região túbulo-intersticial.

A combinação de um BRA com um IECA está associada com um maior efeito antiproteinúrico que com cada droga isoladamente. No estudo ONTARGET¹³, o uso combinado de telmisartan com ramipril diminuiu a proteinúria, mas aumentou o risco de insuficiência renal terminal. Entretanto, uma análise mais pormenorizada dos resultados mostrou que o efeito de piora na função renal se deveu a casos de insuficiência renal aguda e não crônica¹⁴. Os casos de insuficiência renal aguda foram principalmente devido a infecção, hemorragias e acidentes. Nos casos de insuficiência renal crônica, como acontece nas nefropatias hipertensivas e/ou diabéticas, não houve piora da evolução.

INTERAÇÕES DOS ANTAGONISTAS DO RECEPTOR AT1 DA ANGIOTENSINA II COM ALIMENTOS

Ingestão moderada a alta de potássio, especialmente com substitutos do sal que contenham potássio, podem levar à hipercalemia em pacientes sob o uso de BRAs. Os BRAs podem produzir aumento no potássio sérico por meio da inibição na secreção de aldosterona induzida pela angiotensina II. Pacientes com diabetes, insuficiência cardíaca e/ou renal estão sob maior risco de desenvolver hipercalemia.

O suco de uva pode influir na conversão do losartan em seu metabólito ativo E3174¹⁵. O provável mecanismo é a inibição do metabolismo do CYP450 3A4 em sua primeira passagem pela

parede intestinal por certas substâncias presentes no suco de uva. O significado clínico dessa observação ainda é desconhecido e pode depender da sensibilidade de cada paciente. Portanto, é recomendado que, naqueles pacientes que consomem suco de uva em maior frequência e quantidade, a eficácia do losartan seja verificada mais de perto.

O uso de Fleet Enema (bifosfato sódico/fosfato sódico) em conjunto com fármacos que interferem com a perfusão e função renal, como os diuréticos, IECAs, BRAs e anti-inflamatórios não hormonais, pode aumentar o risco de uma insuficiência renal aguda causada pelo fosfato^{16,17}. Essa nefropatia por fosfato é rara e apresenta-se como insuficiência renal aguda com pouca proteinúria. A biópsia renal é consistente com nefrocalcinose e inclui aguda e/ou crônica injúria túbulo-intersticial com deposição de cristais de fosfato de cálcio nos túbulos distais e ductos coletores. Nos casos relatados, a insuficiência renal foi diagnosticada entre dois e cinco meses após uma colonoscopia. Esses casos resultaram em perda permanente da função renal, sendo que em alguns houve a necessidade da entrada do paciente em programa crônico de diálise.

Em conclusão, pode-se evidenciar que os BRAs são medicamentos eficazes na hipertensão arterial e apresentam um perfil de segurança melhor do que outras classes de anti-hipertensivos, uma vez que produzem menos efeitos colaterais. Várias diretrizes de hipertensão reconhecem que a hipertensão frequentemente coexiste com outras morbidades, como insuficiência cardíaca, insuficiência renal, diabetes, hipertrofia ventricular e alterações cerebrovasculares, nas quais o uso dos BRAs mostrou benefício no controle da pressão e na melhora dessas comorbidades.

INIBIDORES DA RENINA

Os inibidores da renina representam a mais nova classe de anti-hipertensivos introduzida como parte do arsenal terapêutico. Pelo fato de reduzirem a pressão arterial com a mesma potência dos fármacos existentes, se faz necessário verificar sua interação medicamentosa, já que a grande maioria dos pacientes hipertensos necessita fazer uso de combinações medicamentosas para ter sua meta pressórica atingida.

No momento, o único representante dessa classe é o alisquireno, que, ao ser administrado com uma refeição rica em gorduras, tem sua absorção diminuída, porém sem relevância clínica.

Um número expressivo de fármacos é metabolizado pelas isoenzimas do citocromo P450. Estudos realizados *in vitro* não mostraram interações relevantes com o alisquireno, o que sugere um baixo potencial de interação significativa com os fármacos que interagem com essas isoenzimas¹⁸.

Estudos realizados em coadministração com amlodipina, valsartan, ramipril, hidroclorotiazida e atenolol demonstraram um sinergismo na potência anti-hipertensiva, sem demonstrar uma

interação medicamentosa que tivesse qualquer efeito deletério que aumentasse efeitos adversos¹⁹. Em estudos realizados em humanos normotensos saudáveis, a administração concomitante do alisquireno na posologia de 300 mg, com a hidroclorotiazida, aumentou a incidência de tonturas, em comparação com a utilização de ambos os fármacos de forma isolada, que foi interpretado devido à potencialização de um efeito anti-hipertensivo, pois naqueles pacientes em que a pressão arterial não reduziu não ocorreram tonturas.

Em relação à sua associação com a amlodipina, houve, além do sinergismo na potência anti-hipertensiva, uma atenuação do principal efeito adverso dessa classe de fármaco, que é o edema. A administração concomitante com outro antagonista dos canais de cálcio, o verapamil, aumentou os níveis plasmáticos do alisquireno.

O alisquireno apresenta uma associação tolerável e segura quando administrado com outros fármacos que atuam no SRAA. Estudos realizados em associação de alisquireno 300 mg com o valsartan na posologia de 320 mg e o ramipril na posologia de 10 mg demonstraram um sinergismo na potência anti-hipertensiva sem se associar a eventos adversos adicionais¹⁸.

A concentração da renina é significativamente maior com a associação do alisquireno com o valsartan quando comparada com a obtida isoladamente com cada um desses fármacos. Em relação à atividade plasmática da renina, estima-se que, em indivíduos normais com uma dieta de sódio normal (150 mmol/dia), seja menor que 7 ng/ml/h. Com a administração do alisquireno, ela é reduzida e, quando este é associado ao antagonista da angiotensina II, ocorre uma intensificação dessa redução¹⁸.

O nível plasmático da aldosterona em indivíduos normais é de 2 a 14 ng/dl na vigência de uma dieta normal em sódio. Ocorre uma redução dos níveis plasmáticos da aldosterona com a administração tanto do valsartan como do alisquireno, redução esta que é aumentada quando ambos os fármacos são administrados concomitantemente¹⁸.

Quando administrado em combinação com a furosemida, o alisquireno promoveu redução da AUC (área sob a curva de concentração do fármaco) e da C_{max} (pico plasmático de concentração) do diurético respectivamente em 28% e 49%. Por esse motivo, recomenda-se que, quando administrados associados, diante de uma situação clínica com sobrecarga de volume, haja uma monitorização da posologia da furosemida pela possibilidade de sua subutilização. Em pacientes que tenham depleção acentuada de volume ou de sódio, a associação de alisquireno com diuréticos pode provocar uma hipotensão sintomática. A hipercalemia é um dos efeitos adversos de fármacos que atuam no SRAA. Estudos que verificaram o efeito do alisquireno sobre o nível plasmático do potássio demonstraram uma frequência de hipercalemia (> 5,5 mEq/L) baixa, similar à do

placebo (1,1%), porém em pacientes diabéticos a utilização do alisquireno associado a inibidor da enzima conversora aumentou a hipercalemia em cinco vezes e pode ser potencializada com o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio¹⁹. A utilização do alisquireno com a espironolactona precisa ser monitorizada em relação à função renal e à hipercalemia, especialmente em pacientes diabéticos.

A utilização concomitante da atorvastatina com o alisquireno aumentou em indivíduos saudáveis a concentração plasmática do alisquireno em aproximadamente 50% e diminuiu a da atorvastatina em cerca de 25%²⁰.

A administração do alisquireno com a ciclosporina não é recomendada pelo fato de estudos pré-clínicos terem demonstrado aumento da concentração plasmática do alisquireno em 2,5 vezes²¹.

REFERÊNCIAS

- Batlouni M. Interações medicamentosas em cardiologia. In: Batlouni M, Ramires JAF (Ed). Farmacologia e terapêutica cardiovascular. São Paulo: Editora Atheneu; 2004. p. 567-78.
- Ferreira SH. A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of *Bothrops jararaca*. *Br J Pharmacol*. 1965;24:163-7.
- Batlouni M, Ramires JAF, Mello EP. Inibidores da enzima conversora da angiotensina. In: Batlouni M, Ramires JAF (ed). Farmacologia e terapêutica cardiovascular. São Paulo: Editora Atheneu; 2004. p. 259-76.
- Ferreira SH, Greene LJ. Activity of various fractions of bradykinin potentiating factor against angiotensin I convertin enzyme. *Nature*. 1970;225:379-83.
- Sica DA, Gehr TWB. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. In: Oparil S, Weber MA (ed). Hypertension. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2005. p. 669-82.
- Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: a review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med*. 1992;117:234-42.
- Textor SC. Renal failure related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Semin Nephrol*. 1997;17:67-76.
- Gibbs CR, Lip GYH, Beevers DG. Angioedema due to ACE inhibitors: increased risk in patients of African origin. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48:861-5.
- Drugs Information Online. 2009. Disponível em: www.drugs.com
- Kaplan NM, Flynn JT. Treatment of hypertension: drug therapy. In: Kaplan NM, Flynn JT (ed). Kaplan's Clinical Hypertension. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 217-310.
- Gus M. Farmacologia clínica dos medicamentos anti-hipertensivos. In: Brandão AA, Amodeo C, Nobre F, Fuchs FD (ed). Hipertensão. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006; p. 326-35.
- Taal MW, Brenner BM. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACE inhibitors to angiotensin II antagonism. *Kidney Int*. 2000;57:1803-17.
- The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
- Nonoguchi H, Masayoshi Nanami M, Kuragano Y, Nakanishi T. *Lancet*. 2008;372:2019-20.
- Ronit Z, Stefan S, Marina G, et al. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E3174 in healthy volunteers. *Ther Drug Monit*. 2001;23:456-99.
- Markowitz GS, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate bowel purgative: an underrecognized cause of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3389-96.
- Brunelli SM, Lewis JD, Gupta M, Latif SM, Weiner MG, Feldman HI. Risk of kidney injury following oral phosphosoda bowel preparations. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:3199-205.
- Vaidyanathan S, Jin Y, Schiller H. Aliskiren, a novel oral renin inhibitor, has no interaction with cytochrome P450 isoenzymes in vitro. *Basic Res Pharmacol Toxicol*. 2005;97(Suppl 1):230.
- Sepehrdad R, Frisshman WH, Stier Jr CT, Sica DA. Direct inhibition of renin as a cardiovascular pharmacotherapy. *Cardiology Review*. 2007;15:242-56.
- Vaidyanathan S, Commenisch G, Schuetz H, Reynolds C, Yeh CM, Bizot MN, et al. Pharmacokinetics of the oral direct renin inhibitor aliskiren in combination with digoxin, atorvastatin, and ketoconazole in healthy subjects: the role of p-glycoprotein in the disposition of aliskiren. *J Clin Pharmacol*. 2008;48:1323-38.
- Vaidyanathan S, Jarugula V, Dieterich HA, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of aliskiren. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47:515-31.