

Interações e associações medicamentosas no tratamento da hipertensão – Bloqueadores alfa-adrenérgicos e vasodilatadores diretos

Pharmacological interactions and associations in hypertension treatment – Alpha-blockers and direct vasodilators

Érika Maria Gonçalves Campana¹, Christiano Canellas Lemos¹, Maria Eliane Campos Magalhães¹, Andréa Araújo Brandão¹, Ayrton Pires Brandão¹

RESUMO

Com o envelhecimento da população, a ocorrência cada vez mais frequente de doenças crônicas e a coexistência de outras entidades clínicas, torna-se fundamental, na prática médica, o conhecimento acerca das interações medicamentosas no manejo da hipertensão arterial. No conceito moderno do tratamento anti-hipertensivo, o uso de múltiplos fármacos é mandatório, pois permite obter efeito sinérgico e/ou aditivo dos diversos medicamentos, aumentando as chances de sucesso no alcance das metas pressóricas propostas pelas principais sociedades médicas. Entretanto, essa estratégia aumenta também o potencial de interações medicamentosas deletérias no tratamento dessa doença. A evolução das pesquisas médicas e a descoberta de novos agentes anti-hipertensivos mais eficazes e com menor potencial de efeitos colaterais deixaram os vasodilatadores diretos e os bloqueadores alfa-adrenérgicos reservados para situações especiais, tornando escassos os ensaios clínicos com esses fármacos, o que dificulta o estudo das interações medicamentosas a eles relacionadas. Os bloqueadores alfa-adrenérgicos possuem efeito anti-hipertensivo em monoterapia e há sinergismo em sua interação com outras classes de anti-hipertensivos. Entretanto, no estudo ALLHAT, a monoterapia com doxazosina resultou em excesso de eventos cardiovasculares neste grupo, levando à restrição da recomendação desses fármacos no tratamento da hipertensão arterial pelas principais sociedades médicas mundiais. Uma estratégia comumente utilizada para minimizar os efeitos colaterais decorrentes do uso de vasodilatadores e também potencializar o efeito anti-hipertensivo é a associação com os diuréticos e os betabloqueadores. Por outro lado, isso

ABSTRACT

As the population ages, the frequency of chronic diseases constantly increases and clinical conditions are often present together, the knowledge about drug interaction in the management of hypertension is very important for medical practice. In the modern concept of antihypertensive treatment, the use of multiple drugs is recommended because it offers a synergistic and/or aggregate effect of several drugs, increasing the chances for success in reaching the goals proposed by the most important medical societies. However, this strategy also augments the potential for harmful drug interaction in the treatment of this disease. The evolution of medical research, as well as the discovery of more effective new antihypertensive agents with fewer potential adverse effects have turned direct vasodilators and alpha-adrenergic blockers into drugs recommended for special situations. Therefore, there are few clinical trials with these drugs and even fewer studies about drug interaction related to them. The alpha-adrenergic blockers have hypotensive effect in monotherapy and there is synergism with other classes of antihypertensive drugs. Nevertheless, in the ALLHAT study, monotherapy with doxazosin resulted in an excess of cardiovascular events among patients treated with this drug. This has led several medical societies in the world to restrict recommendation of these drugs for the treatment of hypertension. A strategy commonly used to minimize vasodilators adverse events and also to potentiate their hypotensive effect is the association with diuretics and beta-blockers. However, these associations have a potential for drug interaction. With the broader use of "polypharmacy" in modern medicine, knowledge about drug interaction is crucial.

promove o potencial para interação medicamentosa entre eles. Com o uso cada vez mais frequente da “polifarmácia” na medicina moderna, o conhecimento acerca das interações medicamentosas é fundamental.

PALAVRAS-CHAVE

Interação medicamentosa, hipertensão arterial, vasodilatadores, alfabloqueadores.

KEYWORDS

Drug interactions, hypertension, vasodilators, alpha-adrenergic blockers.

Com o envelhecimento populacional, a ocorrência cada vez mais frequente de doenças crônicas e a coexistência de outras entidades clínicas, como diabetes, dislipidemia, doença coronariana e osteoartropatia, torna-se fundamental, na prática médica diária, o conhecimento acerca das interações medicamentosas no manejo da hipertensão arterial¹⁻⁴. Em estudo publicado em 1995, que avaliou as prescrições médicas de clínicos-gerais para pacientes hipertensos, os autores verificaram um total de 61,6% de potenciais interações medicamentosas, das quais 16% são caracterizadas como perigosas⁵.

No conceito moderno do tratamento anti-hipertensivo, o uso de múltiplos fármacos é mandatório, pois essa estratégia terapêutica permite obter efeito sinérgico e/ou aditivo dos diversos medicamentos, aumentando as chances de sucesso no alcance das metas pressóricas propostas pelas principais sociedades médicas. Por outro lado, essa estratégia aumenta também o potencial de interações medicamentosas deletérias no tratamento da hipertensão arterial²⁻⁴.

O principal mecanismo envolvido na ocorrência de interações medicamentosas relaciona-se às vias enzimáticas da citocromo monoxidase P450 (CYP). As principais isoenzimas envolvidas na metabolização de fármacos em humanos são: CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2 E CYP2C¹. A interação fármaco-isoenzima pode resultar em redução de ação, do medicamento, ou aumento de sua ação, podendo em alguns casos atingir níveis tóxicos¹.

BLOQUEADORES ALFA-ADRENÉRGICOS

De acordo com a estrutura molecular, os bloqueadores alfa-adrenérgicos são classificados da seguinte forma⁶:

- Beta-haloetilamina – Fenoxibenzamina;
- Análogos imidazolínicos – Fentolamina e tolazolina;
- Quinazolínicos – Prazosina, terazosina, doxazosina e trimazosina;
- Indóis – Yohimbina e Indoramina.

Entre os fármacos citados, os comercializados no Brasil são: doxazosina, prazosina, prazosina XL e terazosina².

Os bloqueadores alfa-adrenérgicos possuem efeito anti-hipertensivo direto em longo prazo como monoterapia ou em associação com outros anti-hipertensivos. Podem levar ao surgimento de tolerância medicamentosa, o que determina a necessidade do uso de doses cada vez maiores desses fármacos. Reconhecidamente, eles melhoram o metabolismo lipídico e os sintomas dos pacientes com hiperplasia benigna da próstata². Há comprovação da eficácia desses fármacos em pacientes hipertensos com alterações no metabolismo da glicose, com boa tolerabilidade⁷. Também foi observada a eficácia em portadores da doença de Alzheimer para evitar a piora dos quadros de agressividade⁸. Entretanto, no estudo ALLHAT⁹, a monoterapia com doxazosina resultou em excesso de eventos cardiovasculares, especialmente de insuficiência cardíaca congestiva, levando à interrupção desse braço do estudo e à restrição da recomendação dessa classe de fármacos no tratamento da hipertensão arterial, pelas diretrizes das principais sociedades médicas mundiais^{2-4,9}.

ASSOCIAÇÕES COM OUTROS FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS

BLOQUEADORES ALFA-ADRENÉRGICOS E ANTAGONISTAS DOS CANAIS DE CÁLCIO

Alguns autores mostraram que, nos pacientes portadores de hipertensão arterial nos estágios 1 e 2, associada com sintomas relacionados a distúrbios do trato urinário inferior, a associação de terazosina com o anlodipino foi mais eficaz no controle pressórico, em contraste com pacientes em que apenas foi administrado o anlodipino. Demonstrou-se, nessa interação, a ocorrência de sinergismo entre os dois medicamentos^{10,11}.

BLOQUEADORES ALFA-ADRENÉRGICOS E DIURÉTICOS

Tal como observado na associação com bloqueadores dos canais de cálcio, há sinergismo na interação entre os bloqueadores alfa-adrenérgicos e os diuréticos tiazídicos. Existem evidências na literatura da melhora na resposta anti-hipertensiva com a combinação de bloqueadores alfa-adrenérgicos e diuréticos

tiazídicos¹². Entretanto, mais uma vez os resultados do ALLHAT⁹ mostraram aumento da ocorrência de eventos cardiovasculares no grupo doxazosina em comparação com o grupo clortalidona, implicando a limitação das indicações para o uso dos bloqueadores alfa-adrenérgicos no tratamento da hipertensão arterial^{2-4,9}.

BLOQUEADORES ALFA-ADRENÉRGICOS E INIBIDORES DA ECA

Em estudo com 12 homens normotensos, foi avaliada a combinação de enalapril e doxazosina. Reduções de pressão arterial foram consistentemente maiores com a associação, mas não havia nenhuma evidência de interação farmacodinâmica significativa. Em conclusão, esses resultados sugerem que a combinação de enalapril e doxazosina induz efeito anti-hipertensivo aditivo útil, sem evidência de interação farmacodinâmica¹³, tais como alterações na frequência cardíaca ou nas provas de função renal.

BLOQUEADORES ALFA-ADRENÉRGICOS E INIBIDORES DA 5-FOSFODIESTERASE

Mais recentemente, com o advento dos inibidores da 5-fosfodiesterase (sildenafil, vardenafil e tadalafil) no tratamento da disfunção erétil masculina, o interesse no estudo das interações medicamentosas envolvendo esse novo medicamento e a classe dos bloqueadores alfa-adrenérgicos aumentou e vários estudos foram publicados sobre o potencial deletério e o risco dessa associação¹⁴.

A enzima PDE5 é encontrada nas células musculares lisas das paredes das artérias e veias sistêmicas. Os inibidores da PDE5 têm ação vasodilatadora sistêmica leve associada com redução da pressão arterial, geralmente insignificante¹⁵⁻²³.

A associação dessas duas classes de fármacos pode determinar uma interação com efeito sinérgico, resultando em potencialização do efeito vasodilatador sistêmico e consequente hipotensão que, em algumas situações, pode ser clinicamente significativa^{14,24}. Em estudo randomizado, controlado por placebo, envolvendo 37 pacientes normotensos, portadores de disfunção erétil associada à hiperplasia benigna da próstata, a associação do vardenafil com doxazosina resultou em decréscimo dos níveis pressóricos, porém sem sintomas ou eventos clinicamente relevantes²⁴.

VASODILATADORES

Na cronologia da evolução do tratamento farmacológico da hipertensão, os vasodilatadores surgiram como a terceira geração de fármacos anti-hipertensivos, sucedendo a pentaquina e os bloqueadores ganglionares, sendo a hidralazina empregada pela primeira vez em 1949²⁵. A evolução das pesquisas médicas e a descoberta de novos agentes anti-hipertensivos mais eficazes, mais seguros e com menor potencial de efeitos colaterais deixaram os vasodilatadores diretos reservados para situações especiais, como hipertensos graves, portadores de hipertensão

resistente verdadeira, notadamente aqueles que evoluem com insuficiência renal crônica, e a hipertensão associada à gestação^{2-4,25}. São escassos os ensaios clínicos e metanálises com essa classe de fármacos, dificultando sobremaneira o estudo das interações medicamentosas a eles relacionadas^{2-4,25}.

Os vasodilatadores são fármacos que exercem sua ação por atuação direta na musculatura lisa vascular, promovendo relaxamento e redução da resistência vascular periférica^{2-4,26}. No Brasil, estão disponíveis cinco representantes dessa classe, sendo dois para utilização por via oral (hidralazina e minoxidil) e três para utilização parenteral (nitroprussiato de sódio, nitroglicerina e diazóxido) (Tabela 1)^{2-4,26,27}.

Tabela 1. Vasodilatadores diretos disponíveis no Brasil*

Vasodilatadores diretos	Dose diária	Intervalo de dose (horas)
Hidralazina	50-200 mg	8-12
Minoxidil	2,5-40 mg	12-24
Diazóxido	50-200 mg	-
Nitroprussiato de sódio	0,5-1,0 µg/kg/min	Contínua

* Adaptado da referência²⁷.

Uma estratégia comumente utilizada para minimizar os principais efeitos colaterais decorrentes do uso de vasodilatadores (a retenção hídrica e a taquicardia reflexa) é sua associação com diuréticos e betabloqueadores, que resulta em potencial para interação medicamentosa benéfica^{2-4,26,27}.

ASSOCIAÇÕES COM OUTROS FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS

VASODILATADORES E DIURÉTICOS

Os estudos disponíveis sugerem que a hidralazina, por aumentar o fluxo sanguíneo renal, afeta a cinética da furosemida, aumentando sua depuração renal, sem entretanto interferir com a meia-vida do fármaco. A maioria dos autores concorda que essa interação não ocorre no nível da via de metabolização da furosemida, sendo provavelmente resultante da ação da hidralazina na hemodinâmica renal^{28,29}.

VASODILATADORES E INIBIDORES DA ECA E BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA (BRA)

Alguns autores documentaram ação sinérgica entre essas duas classes de medicamentos, com a potencialização do efeito vasodilatador arterial, por interação nos canais de potássio da membrana das células musculares lisas vasculares, particularmente quando se utiliza a associação de inibidores da ECA que possuem o radical sulfidríla, como o captopril. Essa mesma interação não foi observada na associação com IECA sem o radical sulfidríla, como o enalapril³⁰.

Existem também evidências de outra interação positiva entre os vasodilatadores e os IECA e BRA, sendo esses capazes de prevenir o desenvolvimento da tolerância que ocorre habitualmente após 48 horas da administração intravenosa de nitroglicerina. Alguns estudos sugerem que a angiotensina II pode ter participação no desenvolvimento da tolerância aos vasodilatadores e o uso de IECA e BRA neutralizaria esse efeito da angiotensina II^{31,32}.

Por fim, a interação medicamentosa rara descrita na literatura é o aumento significativo da biodisponibilidade do lisinopril quando associado à hidralazina. O mecanismo envolvido nessa interação é obscuro, mas pode estar relacionado ao aumento da absorção de lisinopril³³.

VASODILADORES E BETABLOQUEADORES

O efeito dos vasodilatadores diretos na farmacocinética dos betabloqueadores tem sido investigado há vários anos. Alguns estudos apontam para a ocorrência de interação entre a hidralazina e o propranolol, resultando em aumento da biodisponibilidade deste último. As evidências sugerem que esse aumento da biodisponibilidade do propranolol não decorre da inibição de seu metabolismo, mas sim em função das ações hemodinâmicas induzidas pela hidralazina que determinam redução do tempo para o metabolismo de primeira passagem do fármaco³⁴⁻³⁶. Analisando os diferentes representantes dessa classe, as evidências sugerem que apenas os betabloqueadores com substancial metabolismo de primeira passagem, como metoprolol e propranolol, apresentam o potencial de interação com a hidralazina^{37,38}.

VASODILADORES E INIBIDORES DA 5-FOSFODIESTERASE (PDE5)

Conforme referido anteriormente, os inibidores da PDE5 têm ação vasodilatadora sistêmica leve associada com redução pequena da pressão arterial, geralmente não significativa clinicamente. Entretanto, quando utilizados em associação com os vasodilatadores diretos, ocorre entre esses dois fármacos um sinergismo significativo, que pode ocasionar hipotensão grave, o que torna o uso dessa associação de fármacos contraindicação absoluta¹⁵⁻²³. A duração da interação entre os diferentes inibidores de PDE5 e os nitratos é variável¹⁷. A maioria dos estudos aponta interação entre o sildenafil ou vardenafil e a nitroglicerina, com duração máxima de 24 horas. Alguns estudos, entretanto, sugerem que a interação do sildenafil com a nitroglicerina sublingual é observável por menos de 4 horas¹⁷. Já a interação entre o tadalafil e nitroglicerina é mais duradoura e se mantém por 48 horas após a administração do inibidor da PDE-5¹⁷.

Ainda que o risco potencial dessa interação possa ser considerável, os estudos têm sugerido que os inibidores da PDE5 não aumentam as taxas de infarto do miocárdio ou de mortalidade, quando comparados com placebo¹⁵⁻²³.

Essa informação pode ser importante, já que em algumas situações clínicas a utilização de um vasodilatador é mandatória, como nas síndromes coronarianas agudas. Existem evidências na literatura de que, com o monitoramento constante da pressão arterial e da frequência cardíaca, os homens com doença coronariana estável que fizeram uso do sildenafil podem tolerar a nitroglicerina intravenosa, desde que a administração ocorra com dose inicial baixa e titulação gradual¹⁶. Em geral, esses agentes, quando utilizados de forma adequada, são seguros e eficazes¹⁵⁻²³.

VASODILADORES E OUTRAS INTERAÇÕES

Já está bem estabelecido que a absorção e a cinética da hidralazina podem ser alteradas pela ingestão concomitante de alimentos, resultando em aumento da concentração plasmática máxima do medicamento³⁹.

Dois outras interações medicamentosas de importância fundamental foram descritas, envolvendo a classe dos vasodilatadores diretos. Alguns autores documentaram a potencialização dos efeitos antiplaquetários da nitroglicerina quando em associação com a N-acetilcisteína em pacientes com angina estável, sugerindo possível contribuição para aumento da eficácia da nitroglicerina na terapêutica de pacientes com síndromes isquêmicas agudas⁴⁰. Na outra ponta, uma interação medicamentosa com efeito deletério foi demonstrada na utilização combinada do trombolítico alteplase e a nitroglicerina, já que esta aumenta a degradação plasmática daquele, reduzindo assim suas concentrações sanguíneas e interferindo no sucesso final da estratégia trombolítica⁴¹.

Na tabela 2 constam as informações e as recomendações dos fabricantes para os principais alfabloqueadores e vasodilatadores comercializados no Brasil.

Com o advento da “polifarmácia” tão comum na medicina moderna, o conhecimento acerca das interações medicamentosas é fundamental. Entretanto, o médico deve estar atento não apenas aos medicamentos por ele prescritos, como também aos fármacos prescritos por outros especialistas e medicamentos usados pelos pacientes, mesmo na ausência de prescrição médica formal, prática bastante comum em nosso país, para evitar o potencial risco de interação farmacológica prejudicial aos pacientes¹⁻⁴.

Tabela 2. Interações medicamentosas relatadas nas recomendações dos fabricantes dos fármacos disponíveis no Brasil*

Fármaco	Interações
ALFABLOQUEADORES	
Doxazosina	Não há relatos de interações significativas com diuréticos tiazídicos, furosemida, betabloqueadores, agentes antiinflamatórios não esteroidais, antibióticos, hipoglicemiantes orais, agentes uricosúrios ou anticoagulantes
Prazosin	Não há relatos de interações significativas com glicosídeos cardíacos, agentes hipoglicemiantes, tranquilizantes e sedativos, agentes para o tratamento de gota, antiarrítmicos, analgésicos, antipiréticos e antiinflamatórios. A administração concomitante com um inibidor de PDE-5 deve ser feita com cautela já que, em alguns pacientes, pode ocorrer hipotensão postural
Terazosina	Não há relatos de interações significativas com diuréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos, antiinflamatórios não esteroidais, teoflina, agentes antianginosos e hipoglicemiantes orais. A administração concomitante com outros agentes anticanais hipertensivos (por exemplo, ACC, inibidores da ECA e diuréticos) pode ocasionar hipotensão acentuada
VASODILATADORES DIRETOS	
Hidralazina	O tratamento concomitante com outros vasodilatadores, ACC, inibidores da ECA, diuréticos, anti-hipertensivos, antidepressivos tricíclicos e tranquilizantes maiores, assim como o consumo de álcool, pode potencializar o efeito redutor da pressão sanguínea da hidralazina. Em particular, a administração de hidralazina antes ou após a administração de diazóxido pode determinar uma hipotensão acentuada. Os inibidores da MAO deverão ser utilizados com precaução em pacientes sob tratamento com hidralazina. A administração simultânea de hidralazina com propranolol e outros agentes betabloqueadores que sofrem um forte efeito de “primeira passagem” pode aumentar suas biodisponibilidades. Um ajuste posológico com redução das doses pode ser necessário quando da administração concomitante com hidralazina. O uso concomitante de estrógenos, indometacina e simpatomiméticos diminui o efeito anti-hipertensivo da hidralazina
Minoxidil	Não há relatos de interações significativas com diuréticos tiazídicos, furosemida, betabloqueadores e espirolactona
Diazóxido	Pode ocorrer hipotensão indesejável quando o diazóxido é administrado a pacientes que receberam outra medicação anti-hipertensiva nas seis horas anteriores, tais como: hidralazina, reserpina, alfaprodina, metildopa, betabloqueadores, prazosina, minoxidil, nitritos de papaverina e similares. A administração concomitante com tiazidas ou outros diuréticos comumente usados pode potencializar os efeitos hiperuricêmicos e anti-hipertensivos do diazóxido
Nitroprussiato de sódio	Recomenda-se cautela, pois os efeitos anti-hipertensivos podem ser excessivos no tratamento simultâneo com bloqueadores ganglionares de longa duração ou com a clonidina. Interferência em exames laboratoriais: as concentrações de bicarbonato, PCO ₂ e pH podem estar diminuídas, manifestando-se acidose metabólica causada devido à intoxicação por cianeto

* Modificado da referência 42.

REFERÊNCIAS

- Rossi EG, Grinberg M, Cunha GWB. Interações medicamentosas em cardiologia. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 1998;6:1201-11.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2006;13(4):256-312.
- European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines Committee. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.
- The Seventh report of joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
- Paille F, Pissochet P. The prescription and drug interactions: prospective study in 896 patients treated for arterial hypertension in general medicine. *Therapy*. 1995;50(3):253-8.
- Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG (eds.). Review and Notes: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th Edition. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 225-32, 793-4..
- Pessina AC, Ciccariello L, Perrone F, Stoico V, Gussoni G, Scotti A, et al. Clinical efficacy and tolerability of alpha-blocker doxazosin as add-on therapy in patients with hypertension and impaired glucose metabolism. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(2):137-47. [Epub 2005 Oct 20].
- Wang LY, Shofer JB, Rohde K, Hart KL, Hoff DJ, McFall YH, et al. Prazosin for the treatment of behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease with agitation and aggression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17(9):744-51.
- The ALLHAT Research Group. Major Outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981.
- Liu H, Liu P, Mao G, Chen G, Wang B, Qin X, et al. Efficacy of combined amlodipine/terazosin therapy in male hypertensive patients with lower urinary tract symptoms: a randomized, double-blind clinical trial. *Urology*. 2009;74(1):130-6. [Epub 2009 Apr 15]
- Yang C, Li YL, Fang J, Zhang X, Liu HP, Qin XH, et al. Amlodipine combined with terazosin reduces postvoid residual and the risk of acute urinary retention. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2009;15(5):441-4.
- Pitkärjvi T, Kyöstiä S, Kontro J, Mattila MJ. Antihypertensive drug combinations: prazosin, hydrochlorothiazide and clonidine. 1977;9(5):296-300.
- Bainbridge AD, Meredith PA, Elliott HL. A clinical pharmacological assessment of doxazosin and enalapril in combination. *Br J Clin Pharmacol*. 1993;36(6):599-602.
- Kloner RA, Jackson G, Emmick JT, Mitchell MI, Bedding A, Warner MR, et al. Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2 alpha-blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. *J Urol*. 2004;172(5 Pt 1):1935-40.
- Koczmara C, Hyland S, Greenall J. ALERT: Revatio is another brand name for sildenafil. *Dynamics*. 2009;20(2):41-2.
- Parker JD, Bart BA, Webb DJ, Koren MJ, Siegel RL, Wang H, et al. Safety of intravenous nitroglycerin after administration of sildenafil citrate to men with coronary artery disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover trial. *Crit Care Med*. 2007;35(8):1863-8.
- Kloner RA. Pharmacology and drug interaction effects of the phosphodiesterase 5 inhibitors: focus on alpha-blocker interactions. *Am J Cardiol*. 2005;96(12B):42M-46M. [Epub 2005 Dec 5]
- Kernohan AF, McIntyre M, Hughes DM, Tam SW, Worcel M, Reid JL. An oral yohimbine/L-arginine combination (NMI 861) for the treatment of male erectile dysfunction: a pharmacokinetic, pharmacodynamic and interaction study with intravenous nitroglycerine in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(1):85-93.
- Kloner RA, Hutter AM, Emmick JT, Mitchell MI, Denne J, Jackson G. Time course of the interaction between tadalafil and nitrates. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(10):1855-60.
- Schalcher C, Schad K, Brunner-La Rocca HP, Schindler R, Oechslein E, Scharf C, et al. Interaction of sildenafil with cAMP-mediated vasodilation in vivo. *Hypertension*. 2002;40(5):763-7.
- Webb DJ, Muirhead GJ, Wulff M, Sutton JA, Levi R, Dinsmore WW. Sildenafil citrate potentiates the hypotensive effects of nitric oxide donor drugs in male patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):25-31.
- Webb DJ, Freestone S, Allen MJ, Muirhead GJ. Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist. *Am J Cardiol*. 1999;83(5A):21C-28C.

23. Schalcher C, Schad K, Rocca HPB-L, Schindler R, *et al.* Interaction of sildenafil with cAMP-mediated vasodilation in vivo. *Hypertension*. 2002;40:763-7.
24. Ng CF, Wong A, Cheng CW, Chan ES, Wong HM, Hou SM. Effect of vardenafil on blood pressure profile of patients with erectile dysfunction concomitantly treated with doxazosin gastrointestinal therapeutic system for benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2008;180(3):1042-6. Epub 2008 Jul 17.
25. Francischetti EA. Sinopse histórica da evolução da terapêutica anti-hipertensiva. In: Francischetti EA, *et al.* Tópicos especiais em hipertensão arterial. São Paulo: Editora BBS; 2005. p. 233-52.
26. Giorgi DMA. Hipertensão arterial: abordagem farmacológica. In: Amodeo C, *et al.* Hipertensão arterial: departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia. São Paulo: Sarvier; 1997. p. 249-61.
27. Gus Miguel. Farmacologia clínica dos medicamentos anti-hipertensivos. In: Brandão AA, *et al.* Hipertensão. Rio de Janeiro: Editora Elsevier; 2006. p. 326-35.
28. Nomura A, Yasuda H, Katoh K, *et al.* Hydralazine and furosemide kinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 1982;32(3):303-6.
29. Siegmund W, Kairies M, Franke G, Donner I, Biebler KE. Interactions of dihydralazine with furosemide in hypertonic patients. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1987;25(3):148-51.
30. Takahashi K, Ohyanagi M, Kobayashi S, Iwasaki T, Miyamoto T. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and nitroxy groups on human coronary resistance vessels *in vitro*. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;36(4):417-22.
31. Harada K, Sugimoto K, Kawaguchi A, Ohmori M, Fujimura A. Effect of angiotensin II on venodilator response to nitroglycerin. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):130-6.
32. Pizzulli L, Hagendorff A, Zirbes M, Fehske W, Ewig S, Jung W, *et al.* Influence of captopril on nitroglycerin-mediated vasodilation and development of nitrate tolerance in arterial and venous circulation. *Am Heart J*. 1996;131(2):342-9.
33. McLean AJ, Drummer OH, Smith HJ, Froome P, McNeil JJ. Comparative pharmacokinetics of enalapril and lisinopril, alone and with hydralazine. *J Hum Hypertens*. 1989;3 Suppl 1:147-51.
34. McLean AJ, Skews H, Bobik A, Dudley FJ. Interaction between oral propranolol and hydralazine. *Clin Pharmacol Ther*. 1980;27(6):726-32.
35. Schneck DW, Vary JE. Mechanism by which hydralazine increases propranolol bioavailability. *Clin Pharmacol Ther*. 1984 Apr;35(4):447-53.
36. Byrne AJ, McNeil JJ, Harrison PM, *et al.* Stable oral availability of sustained release propranolol when co-administered with hydralazine or food: evidence implicating substrate delivery rate as a determinant of presystemic drug interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;17 Suppl 1:45S-50S.
37. Jack DB, Kendall MJ, Dean S, *et al.* The effect of hydralazine on the pharmacokinetics of three different beta adrenoceptor antagonists: metoprolol, nadolol, and acebutolol. *Biopharm Drug Dispos*. 1982;3(1):47-54.
38. Lindeberg S, Holm B, Lundborg P, Regårdh CG, Sandström B. The effect of hydralazine on steady-state plasma concentrations of metoprolol in pregnant hypertensive women. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;35(2):131-5.
39. Semple HA, Koo W, Tam YK, Ngo LY, Coutts RT. Interactions between hydralazine and oral nutrients in humans. *Ther Drug Monit*. 1991;13(4):304-8.
40. Chirkov YY, Horowitz JD. N-Acetylcysteine potentiates nitroglycerin-induced reversal of platelet aggregation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996;28(3):375-80.
41. White CM, Fan C, Chen BP, Kluger J, Chow MS. Assessment of the drug interaction between alteplase and nitroglycerin: an in vitro study. *Pharmacotherapy*. 2000;20(4):380-2.
42. Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF 2008/09). Editora de Publicações Científicas (Epub), 37ª edição, 2008.