

Marta Cruz Batista Pinto

Interações medicamentosas relevantes no tratamento de doenças
cardiovasculares

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2014

Marta Cruz Batista Pinto

Interações medicamentosas relevantes no tratamento de doenças
cardiovasculares

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2014

Marta Cruz Batista Pinto

Interações medicamentosas relevantes no tratamento de doenças
cardiovasculares

Trabalho apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do
grau de mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientador(a):

Professora Doutora Rita Catarino

Coorientador(a):

Professora Doutora Adriana Pimenta

Porto, 2014

Resumo

Os doentes cardiovasculares constituem um dos principais grupos de risco no que respeita à ocorrência de interações medicamentosas, não só pela combinação de fármacos usada no tratamento destas doenças como pelo facto de muitos indivíduos sofrerem igualmente de outras patologias que requerem medicação.

A interação medicamentosa consiste na alteração da atividade farmacológica de um fármaco provocada pela administração anterior ou concomitante de outro e traduz-se numa resposta farmacológica diferente da prevista quando o mesmo fármaco é administrado isoladamente.

As interações medicamentosas são classificadas tendo em conta o mecanismo de ação envolvido (farmacocinéticas ou farmacodinâmicas) e as substâncias que nelas intervêm (fármacos, alimentos ou produtos naturais).

Algumas das interações são benéficas, podendo resultar, por exemplo, no aumento da eficácia terapêutica. Contudo, na maior parte das vezes, as interações medicamentosas culminam num efeito indesejado, designado reação adversa, importante causa de morbidade e mortalidade.

O presente trabalho monográfico visa compilar todas as possíveis interações com fármacos usados no tratamento da hipertensão arterial e na prevenção e/ou tratamento do acidente vascular cerebral descritas na literatura científica. É igualmente objetivo do presente trabalho a discussão e compreensão dos mecanismos envolvidos nas referidas interações e as suas consequências para a saúde do indivíduo.

Adicionalmente, pretende-se referir de que forma as interações medicamentosas podem ser evitadas, abordando os sistemas de farmacovigilância implementados assim como as bases de dados disponibilizadas aos profissionais de saúde.

Palavras-chave: Interações medicamentosas, interações farmacocinéticas, interações farmacodinâmicas, doenças cardiovasculares.

Abstract

The cardiovascular patients are a major risk group with regard of drugs interaction. This is not only due to the combination of drugs used in treatment of these diseases but also cause many individuals also suffer from other disorders requiring medication.

Drug interaction is the modification of the pharmacological activity of a drug caused by prior or concomitant administration of another drug and results into a different pharmacological response than the one expected if the same drug had been administered alone.

Drugs interaction are classified in relation to the mechanism of action involved (pharmacokinetic or pharmacodynamic) and substances taking part (drugs, food or natural products).

Some interactions are beneficial, for example, the increase therapeutic efficacy. However, in most cases, they will culminate in unexpected effects, designated adverse reactions, that will lead to morbidity and mortality.

The aim of this monograph is to compile all possible interactions between drugs used in the treatment of hypertension and in the prevention or treatment of stroke, described in the scientific literature. Another objective is the discussion and understanding of the mechanisms involved in these interactions and their consequences to the health of the individual.

Additionally, it is intended to approach how drug interactions can be avoided by the use of pharmacovigilance systems as well as the databases available to health professionals.

Key-words: Drug interactions, pharmacokinetic interactions, pharmacodynamic interactions, cardiovascular diseases.

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Rita Catarino e co-orientadora, Professora Doutora Adriana Pimenta, pela pronta disponibilidade e por todos os conhecimentos transmitidos.

Aos meus pais, José e Filomena, à minha irmã Daniela, obrigado por acreditarem sempre nas minhas capacidades.

A todos aqueles que de uma forma ou de outra contribuíram para que a conclusão deste trabalho fosse possível.

Índice

Índice de figuras	vi
Índice de tabelas	vii
Lista de abreviaturas	ix
I. Introdução.....	1
I.1 Interações medicamentosas	1
I.1.1 Fatores de riscos de interações medicamentosas.....	3
I.1.2 Detecção de interações medicamentosas	5
I.2 Epidemiologia das doenças cardiovasculares	7
II. Interações medicamentosas no tratamento da hipertensão	12
II.1 Hipertensão arterial, fatores de risco e diagnóstico	12
II.2 Tratamento da hipertensão arterial.....	13
II.2.1 Terapêutica não farmacológica	13
II.2.2 Terapêutica farmacológica.....	14
i. Diuréticos	15
ii. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina	16
iii. Antagonistas dos recetores da angiotensina	16
iv. Inibidores da renina	16
v. Bloqueadores dos canais de cálcio	17
vi. Beta bloqueadores	17
II.3 Interações medicamentosas.....	19
II.3.1 Interações farmacêuticas	19
II.3.2 Interações terapêuticas	19
i. Interações farmacocinéticas.....	20
Absorção.....	20

Distribuição	24
Metabolização.....	24
Eliminação	28
i.i. Interações farmacodinâmicas	33
III. Interações medicamentosas na prevenção e/ou tratamento do acidente vascular cerebral	38
III.1 Acidente Vascular Cerebral.....	38
III.2 Prevenção/ Tratamento do AVC.....	39
III.2.1 Prevenção primária	39
III.2.2 Prevenção secundária	40
III.2.3 Terapêutica farmacológica no AVC isquêmico.....	41
i. Anticoagulantes orais	41
Antagonistas da vitamina K.....	41
Inibidores diretos da trombina.....	42
Inibidores indiretos da trombina.....	43
Inibidores diretos do fator Xa.....	43
ii. Antiagregantes plaquetários	43
III.3 Interações medicamentosas	44
III.3.1 Interações farmacocinéticas.....	44
i. Absorção.....	44
ii. Distribuição	45
iii. Metabolização	45
III.3.2 Interações farmacodinâmicas	51
V. Conclusão	56
V. Bibliografia.....	58

Índice de figuras

Figura 1: Evolução das principais causas de morte em Portugal entre 1980 e 2012	7
Figura 2: Prevalência de HTA na população adulta portuguesa em 2012	8
Figura 3: Prevalência de doentes medicados com dois ou mais fármacos	8
Figura 4: Doentes com AVC agudo admitidos no hospital.....	9
Figura 5: Anos potenciais de vida perdidos por doenças cardiovasculares	9
Figura 6: Admissões anuais nas unidades de AVC através das vias verdes	10
Figura 7: Percentagem de indivíduos medicados com varfarina e outros fármacos simultaneamente	11
Figura 8: Estratificação do risco cardiovascular absoluto em quatro categorias de risco acrescido	14
Figura 9: Farmacocinética e farmacodinâmica de um fármaco	20
Figura 10: Ciclo da vitamina K.....	42

Índice de tabelas

Tabela 1: Classificação dos níveis de pressão arterial no consultório (mmHg)	12
Tabela 2: Contraindicações absolutas e relativas para o uso de fármacos anti-hipertensores	18
Tabela 3: Exemplos de fármacos indutores e inibidores da Gp-P	23
Tabela 4: Principais indutores e inibidores do citocromo P450	26
Tabela 5: Interferência do pH urinário na eliminação de fármacos	30
Tabela 6: Interações farmacocinéticas do tipo fármaco vs. fármaco no tratamento da hipertensão.....	31
Tabela 7: Interações farmacocinéticas do tipo fármaco vs. alimento/produto natural no tratamento da hipertensão.....	32
Tabela 8: Interações farmacodinâmicas do tipo fármaco vs. fármaco no tratamento da hipertensão.....	36
Tabela 9: Interações farmacodinâmicas do tipo fármaco vs. produto natural no tratamento da hipertensão.....	37
Tabela 10: Interações farmacocinéticas do tipo fármaco vs. fármaco na prevenção e/ou tratamento do AVC.....	48
Tabela 11: Interações farmacocinéticas do tipo fármaco vs. alimento na prevenção e tratamento do AVC.....	49
Tabela 12: Interações farmacocinéticas do tipo fármaco vs. produto natural na prevenção e/tratamento do AVC.....	50
Tabela 13: Interações farmacodinâmicas do tipo fármaco vs. fármaco na prevenção e/ou tratamento do AVC.....	53
Tabela 14: Interações farmacodinâmicas do tipo fármaco vs. alimento na prevenção e tratamento do AVC.....	54

Tabela 15: Interações farmacodinâmicas do tipo fármaco vs. produto natural na prevenção e/tratamento do AVC.....	55
---	----

Lista de abreviaturas

AAS Ácido AcetilSalicílico

AINES Anti-Inflamatórios Não Esteróides

AIT Acidente Isquémico Transitório

ADP Adenosina Difosfato

ARA Antagonistas dos Recetores da Angiotensina

AVC Acidente Vascular Cerebral

BB Beta Bloqueador adrenérgico

BCC Bloqueador dos Canais de Cálcio

COX Ciclo-Oxigenase

CV CardioVascular

DCV Doença CardioVascular

DGS Direção Geral de Saúde

EMA Agência Europeia do Medicamento, do inglês *European Medicines Agency*

ESO Organização Europeia do AVC, do inglês *European Stroke Organization*

FDA Administração Federal de Alimentos e Medicamentos do inglês, *Food and Drug Administration*

Gp-P Glicoproteína P

HCT HidroCloroTiazida

HDL Lipoproteínas de alta densidade, do inglês *High Density Lipoprotein*

HTA HiperTensão Arterial

IBP Inibidores da Bomba de Protões

IECA Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina

IM Interações Medicamentosas

IMC Índice de Massa Corporal

INE Instituto Nacional de Estatística

INR Razão normalizada internacional, do inglês *International Normalized Rate*

ISRS Inibidores Seletivos da Recaptação de Seretonina

MCA Medicinas Complementares e Alternativas

PA Pressão Arterial

PAD Pressão Arterial Diastólica

PAS Pressão Arterial Sistólica

RAM Reação Adversa ao Medicamento

rTPA Ativador do Plasminogenio Tecidual Recombinante, do inglês *Recombinant Tissue Plasminogen Activator*

SCORE Avaliação do risco coronário sistemático, do inglês *Systematic Coronary Risk Evaluation*

SPAVC Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral

SNF Sistema Nacional de Farmacovigilância

SPH Sociedade Portuguesa de Hipertensão

TAC Tomografia Axial Computorizada

TP Tempo de Protrombina

WHO Organização mundial de saúde, do inglês *World Health Organization*

I. Introdução

I.1 Interações medicamentosas

As interações medicamentosas (IM) podem ser definidas como “a modulação da atividade farmacológica de um fármaco pela administração anterior ou concomitante de um outro fármaco” e traduzem-se numa resposta farmacológica distinta da esperável pelo conhecimento dos efeitos farmacológicos dos dois fármacos quando administrados isoladamente (Monteiro *et al.*, 2007).

É importante realçar que, quando se refere o termo “interações medicamentosas” há, de imediato, uma conexão às interações que ocorrem entre dois fármacos, embora estas possam também surgir entre fármacos e alimentos ou produtos naturais (Lunescu, C. e Caira, M. R., 2005).

Numa interação medicamentosa do tipo fármaco *vs.* fármaco, existe um fármaco precipitante e um fármaco recetor. O fármaco precipitante é aquele que afeta a atividade farmacológica do fármaco recetor (Monteiro *et al.*, 2007).

Algumas das interações são benéficas podendo, por exemplo, resultar num aumento da eficácia terapêutica, redução de efeitos tóxicos ou obtenção de maior duração de efeito. Contudo, na maior parte das situações, é possível que a ocorrência de interações conduza à redução do efeito terapêutico e aparecimento de efeitos não desejados e prejudiciais, que podem resultar na necessidade de internamento do paciente ou até na sua morte. Neste caso estamos perante uma reação adversa ao medicamento (RAM) (Cascorbi, 2012; Hines e Murphy, 2011).

A definição de RAM segundo o Diário da República, Decreto-Lei nº176/2006 e a Diretiva 2010/84UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de Dezembro de 2010, apresenta-se como “qualquer reação nociva e involuntária a um medicamento que ocorra com doses geralmente utilizadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou recuperação, correção ou modificação de funções fisiológicas e no resultado dos erros terapêuticos e das utilizações fora dos termos da autorização de introdução no mercado, incluindo a utilização indevida e abusiva do mesmos” (INFARMED, 2010).

De acordo com as substâncias que intervêm na interação estas podem ser classificadas em três tipos: interações fármaco *vs.* fármaco; fármaco *vs.* alimento e fármaco *vs.* produto natural.

As interações fármaco *vs.* fármaco são aquelas que resultam da coadministração de fármacos (Hines e Murphy, 2011).

As interações fármaco *vs.* alimento embora muitas vezes descuradas, merecem uma atenta reflexão na avaliação da eficácia terapêutica medicamentosa (Won *et al.*, 2010). Determinados alimentos são, com alguma frequência, usados como alternativa a medicamentos na tentativa de diminuir os custos em cuidados de saúde, sendo considerados naturais e, potencialmente, mais seguros. Na verdade, muitos têm na sua constituição substâncias ativas que podem interferir com a farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos (Won *et al.*, 2010).

As interações fármaco *vs.* produto natural resultam do facto de muitos pacientes associarem aos tratamentos convencionais alguns outros preconizados pelas designadas medicinas complementares e alternativas (MCA). Assim, embora a terapêutica farmacológica seja a primeira escolha no tratamento das doenças cardiovasculares (DCV), a nível mundial, aproximadamente 40% dos pacientes com DCV recorrem concomitantemente a MCA (Tsai *et al.*, 2013).

As MCA são um grupo diverso de cuidados de saúde, técnicas e produtos que não são considerados parte da medicina convencional. São classificadas segundo cinco categorias: sistemas médicos integrais (ex.: homeopatia), intervenções mente-corpo (ex.: yoga, tai chi, meditação, hipnoterapia), terapias biológicas (ex.: tratamentos à base de plantas, suplementos vitamínicos), terapias corporais (ex.: quiroprática) e terapias energéticas (ex.: reiki) (Prasad *et al.*, 2013).

Segundo o Centro Nacional de Medicina Complementar e Alternativa, em 2007, nos Estados Unidos, as terapias biológicas, à base de produtos naturais, foram as MCA mais utilizadas (NCCAM, 2013).

Um estudo feito no serviço de cardiologia da clínica Mayo nos Estados Unidos em 2009 por Prasad *et al.*, conclui que, dos 1055 pacientes, 863 já tinham utilizado uma MCA e

destes, 466 afirmaram que recorreram a este tipo de medicina com o objetivo de tratar uma DCV (Prasad *et al.*, 2013).

Prasad *et al.* conclui, ainda, que entre os produtos naturais mais utilizados para o tratamento de DCV estava o óleo de peixe, ómega 3, os suplementos vitamínicos, ácido fólico, coenzima Q10 e vitamina E (Prasad *et al.*, 2013).

Apesar de ser conhecida a eficácia de algumas plantas medicinais no tratamento de doenças crónicas é posta em causa a sua segurança, nomeadamente na compatibilidade destas com medicamentos convencionais (Vieira e Huang, 2012).

I.1.1 Fatores de riscos de interações medicamentosas

Os fatores de risco de IM podem estar relacionados quer com o doente, quer com os fármacos (Caccia *et al.*, 2013).

Dos fatores de risco relacionados com o doente, a polimedicação surge como o mais preocupante. A um aumento do número de fármacos tomados pelo doente associa-se um aumento da ocorrência de IM, existindo vários estudos sobre esta temática (Hohl *et al.*, 2001; Heuberger, 2012). A polimedicação surge quando há necessidade do tratamento de múltiplas co-morbilidades presentes no mesmo indivíduo (Monteiro *et al.*, 2007). A administração concomitante de vários fármacos é uma necessidade comum durante a terapêutica cardiovascular, dado que muitos pacientes necessitam de terapêutica farmacológica para mais do que um problema cardiovascular e /ou patologias associadas (hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes, etc.) (Bates *et al.*, 2011).

As alterações fisiológicas e fisiopatológicas inerentes à idade determinam uma farmacocinética mais complexa e um risco acrescido de IM. Os doentes idosos estão mais vulneráveis a este tipo de IM devido a alterações como o aumento do pH gástrico, diminuição da superfície de absorção, da motilidade intestinal e do débito sanguíneo (Bates *et al.*, 2011).

A presença de patologias crónicas como a insuficiência hepática e a insuficiência renal, dificultam o processo de metabolização e excreção respetivamente (Monteiro *et al.*, 2007; Caccia *et al.*, 2013).

O polimorfismo genético das enzimas metabolizadoras e transportadoras de fármacos constitui, também, um fator de risco para a ocorrência de IM. Para a mesma dose de um determinado fármaco, existe um risco acrescido de toxicidade para metabolizadores lentos (indivíduos com níveis reduzidos de atividade enzimática) e de ineficácia terapêutica em metabolizadores ultra-rápidos (indivíduos que apresentam mais do que um gene funcional que codifica uma determinada enzima) (Monteiro *et al.*, 2007).

A automedicação é considerada uma das grandes causas de interações medicamentosas. Cabe ao médico e ao farmacêutico alertar para o consumo correto dos fármacos e contribuir para uma automedicação responsável, eficaz e em segurança (INFARMED, 2008).

Não menos importante que os fatores referidos anteriormente é a utilização de produtos naturais. Estas substâncias químicas, retiradas da natureza, são suficientemente ativas para poderem interagir com determinados fármacos e alterar a farmacocinética e farmacodinâmica destes (Won *et al.*, 2010).

Quanto aos fatores relacionados com os fármacos é de referir a sua potência como indutor ou inibidor enzimático, pois determina o comportamento do fármaco precipitante da interação (Monteiro *et al.*, 2007).

A margem terapêutica determina o impacto clínico da alteração farmacocinética e farmacodinâmica do fármaco recetor. Fármacos com uma margem terapêutica estreita estão mais sujeitos a IM (Monteiro *et al.*, 2007).

Fármacos administrados pela mesma via têm uma maior possibilidade de sofrerem interações medicamentosas. O conhecimento prévio das possíveis interações entre os fármacos permite a escolha dos horários de administração e a prevenção de reações adversas. A posologia também é relevante dado que muitas das interações são dose-dependentes, isto é, quanto maior a dose de um fármaco maior a possibilidade de interação (Katzung, 2006).

As novidades terapêuticas são fármacos cujo conhecimento quanto a possíveis IM é reduzido, pelo que devem ser sempre analisadas com especial atenção (Caccia *et al.*, 2013).

I.1.2 Detecção de interações medicamentosas

Muitas vezes os médicos subestimam as consequências clínicas de uma IM e atribuem a causa a uma reação adversa resultante da doença e não aos fármacos prescritos (Caccia *et al.*, 2013).

A avaliação de potenciais IM de uma nova entidade molecular é parte integrante do desenvolvimento de novos medicamentos e da sua revisão antes da entrada no mercado e toda a informação pertinente sobre possíveis interações do medicamento deve estar presente no resumo das características deste (Zhang *et al.*, 2009; Caccia *et al.*, 2013).

Para prever uma IM é necessário conhecer, de forma pormenorizada, tanto o mecanismo de ação como a farmacocinética do fármaco (Cascorbi, 2012).

Atualmente, os estudos que têm como objetivo prever IM, são feitos segundo as seguintes metodologias: ensaios *in vivo* e *in vitro* em modelos animais, ensaios *in vitro* com recurso a células e tecidos humanos e envolvendo voluntários jovens saudáveis (Caccia *et al.*, 2013).

Apesar de os modelos em animais serem muito utilizados, devem ser interpretados com ponderação pois apresentam algumas limitações, nomeadamente na semelhança das enzimas metabólicas e transportadoras entre os animais e os humanos. Os modelos de sistemas humanos *in vitro* são mais fiáveis pois incluem, por exemplo, frações subcelulares de tecidos do fígado (microsomas) e sistemas baseados em células (hepatócitos isolados) (Caccia *et al.*, 2013).

Numa fase mais avançada do estudo, o medicamento é testado em indivíduos jovens saudáveis, com o objetivo de aproximar ao máximo o estudo da realidade. No entanto, esta amostra não é a mais indicada para testar as possíveis IM porque são indivíduos que, por norma, não sofrem de doenças crónicas nem são polimedicados (Caccia *et al.*, 2013).

Este facto justifica que os resultados dos estudos das IM não possam ser aplicados na prática clínica dada a disparidade entre a amostra dos indivíduos utilizados e os pacientes reais. Estes dados, apenas, fornecem uma noção geral do risco e magnitude da

IM. Deste modo é possível perceber a dificuldade existente em identificar IM (Caccia *et al.*, 2013).

Para facilitar o trabalho dos médicos, existem bases de dados informatizadas que alertam para a ocorrência de IM durante o ato de prescrição. O alerta dado por estes programas deve ser o primeiro passo de uma completa avaliação do risco inerente à IM (Caccia *et al.*, 2013). Da mesma forma, existem bases de dados que alertam o farmacêutico para possíveis IM no ato da dispensa do medicamento (Sifarma, 2000).

A decisão de coadministração de medicamentos tendo o conhecimento prévio da ocorrência de uma IM é responsabilidade do médico. Nestes casos o tratamento do paciente deve ser devidamente acompanhado (Caccia *et al.*, 2013).

Atualmente, encontra-se implementada a farmacovigilância, a qual tem como objetivo a detecção e avaliação das reações adversas a medicamentos após a sua introdução no mercado. Em Portugal, e desde 1992, existe o sistema nacional de farmacovigilância (SNF) que monitoriza a segurança dos medicamentos com autorização de introdução no mercado nacional, avaliando os eventuais problemas relacionados com reações adversas a medicamentos e implementando medidas de segurança sempre que necessário. Os profissionais de saúde assim como os utentes, devem reportar suspeitas de RAM à Autoridade Nacional do medicamento e Produtos de Saúde I.P - INFARMED ou às Unidades regionais de Farmacovigilância (INFARMED, 2014).

Como resultado desta avaliação cuidada, são vários os medicamentos que são retirados do mercado após se verificarem IM clinicamente relevantes (Caccia *et al.*, 2013). A título de exemplo, em 2013, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) e o Infarmed recomendaram a suspensão dos medicamentos Tredaptive[®], Pelzont[®] e Trevaclyn[®] (ácido nicotínico + laropirant) utilizados no tratamento da dislipidemia em adultos, uma vez que os seus riscos superavam os benefícios. Após vários estudos, verificou-se que apesar de estes medicamentos efetivamente reduzirem os níveis de triglicéridos e aumentarem os níveis de HDL, não demonstram melhoria nos resultados clínicos dos doentes. Além disso, o estudo demonstrou uma frequência aumentada dos efeitos adversos graves, mas não-fatais, nos doentes a tomar estes medicamentos, tais como hemorragia, fraqueza muscular, infeções e diabetes (INFARMED, 2013).

I.2 Epidemiologia das doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares são todas aquelas que afetam o normal funcionamento do coração e de todos os vasos sanguíneos. São exemplos as doenças coronárias (ex.: aterosclerose), as doenças cerebrovasculares (ex.: acidente vascular cerebral (AVC)), acidente isquémico transitório (AIT)), a doença arterial periférica, as doenças cardíacas reumáticas (ex.: estenose mitral), a hipertensão arterial (HTA), a doença cardíaca congénita, a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar (WHO, 2013).

Atualmente as doenças não infecciosas apresentam-se como a principal causa de morte à escala mundial. Em 2008, quase dois terços (36 milhões) dos 57 milhões de óbitos que ocorreram a nível mundial ficaram a dever-se a este tipo de doenças, das quais se destacam as DCV (17,3 milhões), diabetes, cancro e doenças pulmonares crónicas (Longo, D. L., *et al.*, 2013; WHO, 2010).

Em Portugal, de acordo com as estatísticas mais recentes, em 2012 cerca de 30% das mortes foram devidas a doenças do aparelho circulatório – Figura 1 (INE, 2013).

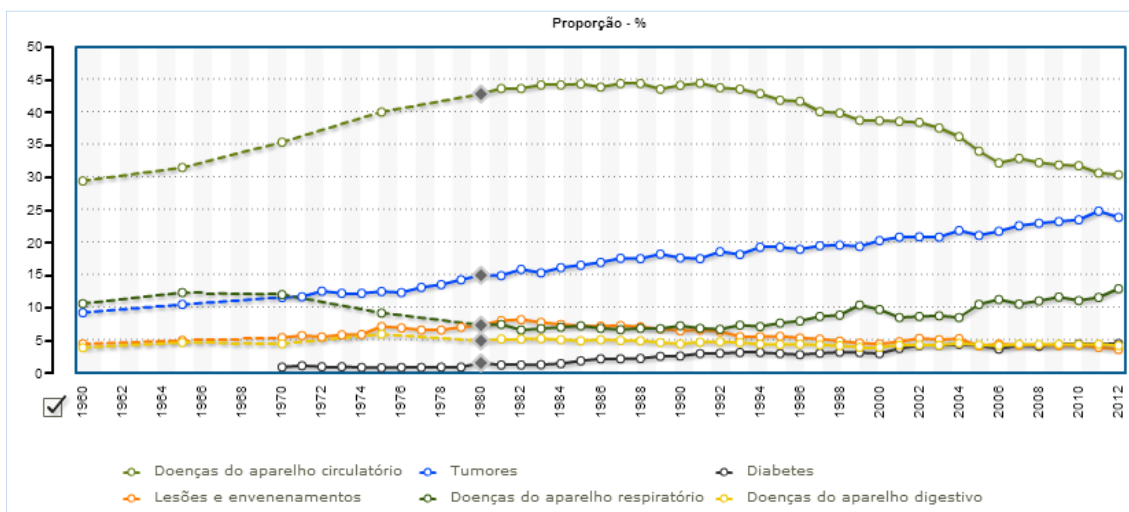


Figura 1: Evolução das principais causas de morte em Portugal entre 1980 e 2012 (INE, 2013).

A HTA é o principal fator de risco para o AVC, causa de morte de dois em cada três casos de óbito por DCV e um fator de risco importante para eventos coronários, insuficiência cardíaca e renal (SPH, 2013).

O *Portuguese Hypertension and Salt Study* (PHYSA), realizado pela Sociedade Portuguesa de Hipertensão (SPH), revelou uma prevalência de HTA de 42,2% (aproximadamente 3,5 milhões de indivíduos) na população adulta portuguesa em 2012 (SPH, 2013) – Figura 2.

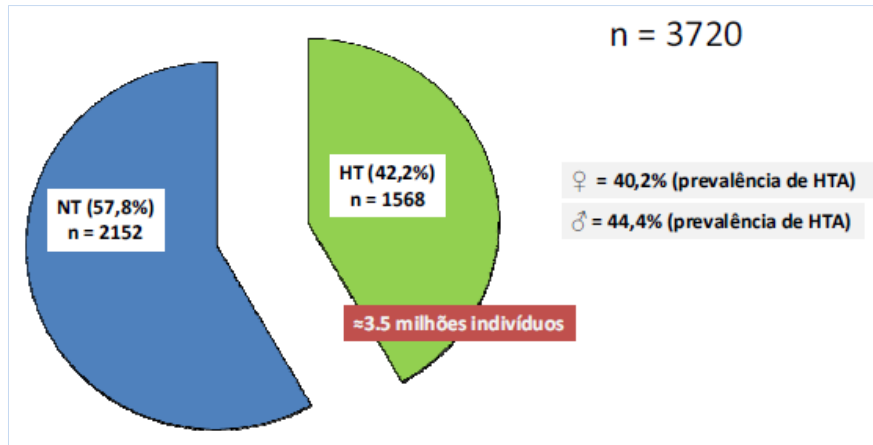


Figura 2: Prevalência de HTA na população adulta portuguesa em 2012 (SPH, 2013).

O mesmo estudo concluiu, ainda, que dos indivíduos com HTA que estavam a ser medicados e que se encontravam controlados, 56,4% recorria a dois ou mais fármacos durante o tratamento, demonstrando, a necessidade de recorrer à polimedicação – Figura 3 (SPH, 2013).

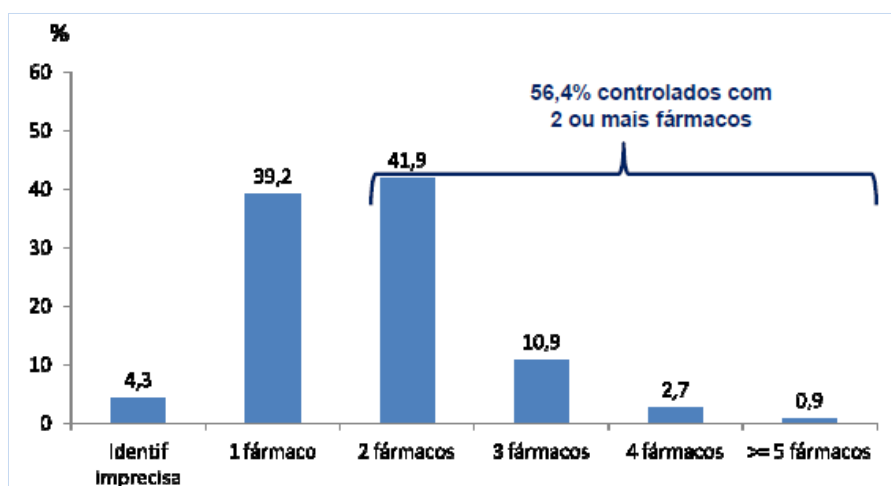


Figura 3: Prevalência de doentes medicados com dois ou mais fármacos (SPH, 2013).

Tal como já foi afirmado, o AVC é considerado uma das principais causas de morte em Portugal devido à sua elevada prevalência (DGS, 2013). Entre os anos 2008 e 2011 o número de doentes com AVC admitidos no hospital aumentou – Figura 4.

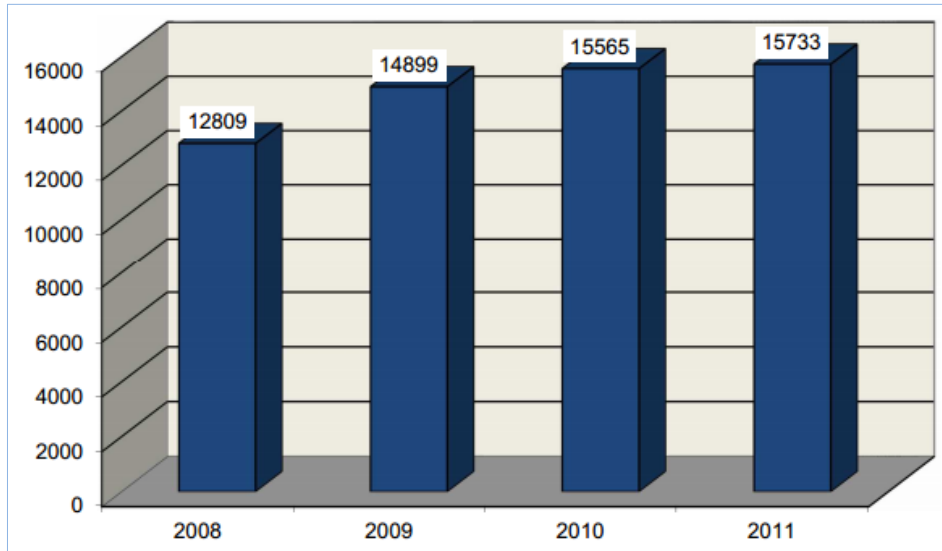


Figura 4: Doentes com AVC agudo admitidos no hospital (DGS, 2012).

O seu peso social é enorme, justificando medidas integradas e uma definição clara de estratégias visando a sua prevenção e tratamento adequado. As medidas implementadas têm vindo a produzir resultados evidenciados por indicadores como a redução manifesta dos anos de vida potencial perdidos traduzindo uma redução da mortalidade – Figura 5 (DGS, 2013).

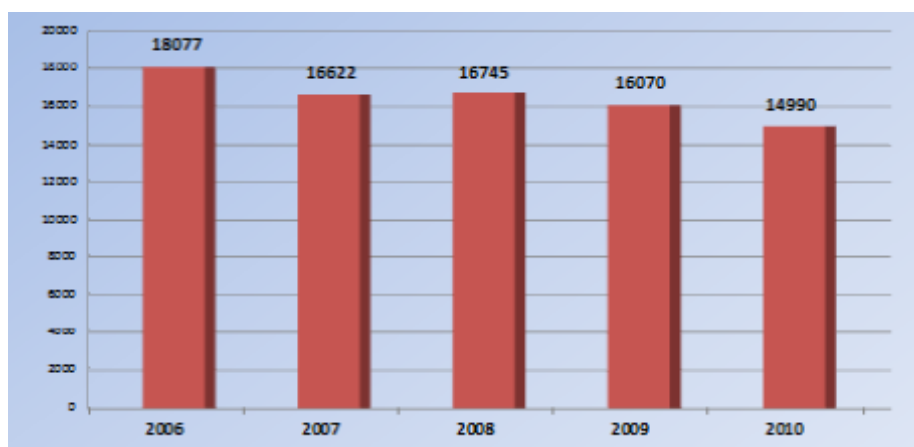


Figura 5: Anos potenciais de vida perdidos por doenças cardiovasculares (DGS, 2013)

A par deste esforço verificou-se também uma melhoria significativa da resposta por parte das instituições de saúde, existindo por todo o país unidades dedicadas ao tratamento do AVC, assim como um aumento da atividade das vias verdes, aumentando o número de doentes submetidos a terapêutica fibrinolítica, com capacidade de reverter, com eficácia, muitas das sequelas resultantes desta situação clínica (DGS, 2013).

As vias verdes são uma estratégia organizada para a abordagem, encaminhamento e tratamento mais adequado da doença vascular cerebral. Foram criadas para reduzir o tempo entre a deteção da patologia e o atendimento adequado numa unidade hospitalar. O objetivo é conseguir que o doente com AVC isquémico, com menos de três horas de evolução e que cumpra os critérios de inclusão, possa realizar a desobstrução da artéria cerebral com fármaco (SPAVC, 2008). As admissões anuais nas unidades de AVC através das vias verdes têm vindo a aumentar – Figura 6.

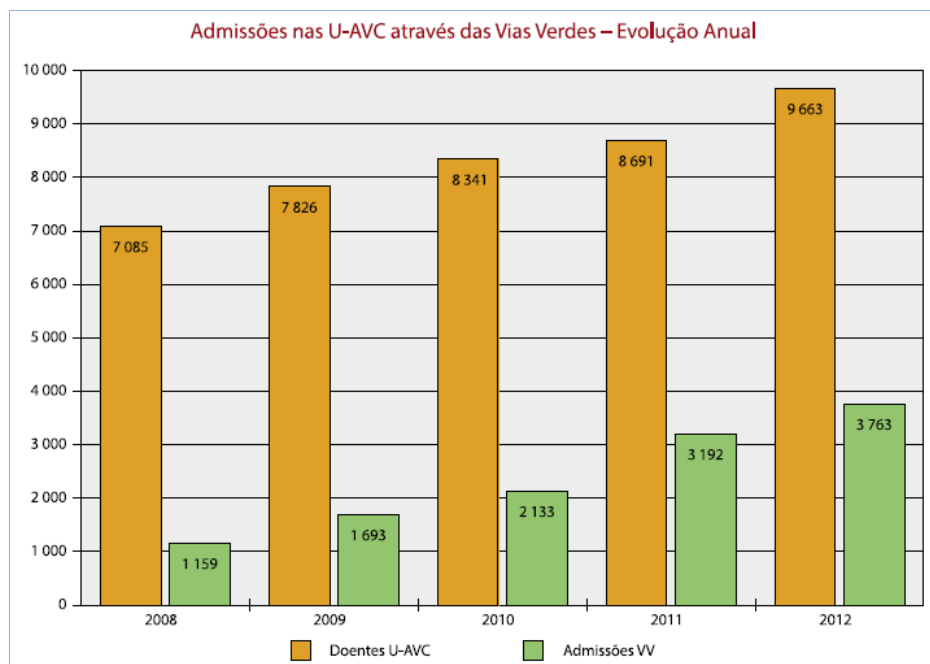


Figura 6: Admissões anuais nas unidades de AVC através das vias verdes (DGS, 2013).

Os anticoagulantes orais, principalmente a varfarina, estão entre os fármacos com maior número de interações medicamentosas. Mais de um milhão de prescrições de varfarina

são dispensadas anualmente nos Estados Unidos, ficando esta substância entre os quinze fármacos mais prescritos, em termos de quantidade (Teles *et al.*, 2012).

Durante o período de um ano, um estudo retrospectivo realizado a 134.833 pacientes medicados com varfarina, concluiu que a 81,6% destes é prescrito pelo menos um fármaco que interage com a varfarina – Figura 7.

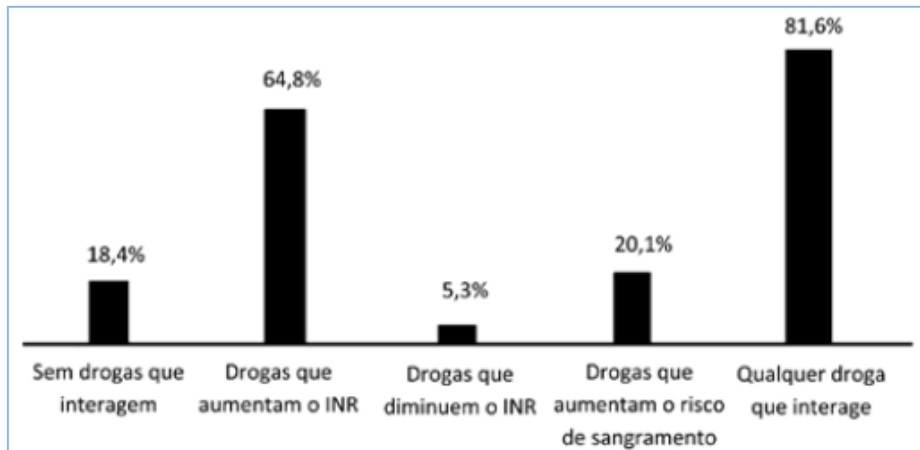


Figura 7: Percentagem de indivíduos medicados com varfarina e outros fármacos simultaneamente (Teles *et al.*, 2012)

Tendo em conta a dimensão do tema que me foi proposto realizar no âmbito do projeto de pós-graduação serão aprofundadas apenas duas das DCV (HTA e AVC), opção baseada na importância e prevalência destas doenças.

II. Interações medicamentosas no tratamento da hipertensão

II.1 Hipertensão arterial, fatores de risco e diagnóstico

A HTA ocorre quando há uma falha nos mecanismos que regulam a pressão arterial (PA) a nível vascular, neuronal, renal e/ou hormonal. O aumento da resistência vascular periférica e do débito cardíaco estão diretamente relacionados com o aumento da PA (Crawford, M. H., 2014).

A hipertensão define-se como a elevação persistente, em várias medições e em diferentes ocasiões, da pressão arterial sistólica (PAS) igual ou superior a 140mmHg e/ou da pressão arterial diastólica (PAD) igual ou superior a 90mmHg, conforme a tabela 1 (DGS, 2013).

Esta definição de HTA é válida para pessoas de idade igual ou superior a 18 anos, que não estejam sujeitas a tratamentos farmacológicos anti-hipertensores e não apresentem nenhum processo patológico agudo concomitante ou se encontrem grávidas (DGS, 2013).

Tabela 1: Classificação dos níveis de pressão arterial no consultório (mmHg) (DGS, 2013).

Categoria	Sistólica		Diastólica
Ótima	<120	e	<80
Normal	120-129	e/ou	80-84
Normal alta	130-139	e/ou	85-89
Hipertensão de Grau 1	140-159	e/ou	90-99
Hipertensão de Grau 2	160-179	e/ou	100-109
Hipertensão de Grau 3	≥180	e/ou	≥110
Hipertensão sistólica isolada	≥140	e	<90

A hipertensão arterial classifica-se em três graus, correspondendo o grau 1 a hipertensão arterial ligeira, o grau 2 a hipertensão arterial moderada e o grau 3 a hipertensão arterial grave (DGS, 2013).

A HTA é considerada uma doença silenciosa, dado que os indivíduos hipertensos não apresentam sintomas até ao aparecimento de lesões nos órgãos-alvo. Contudo, os

possíveis sintomas visíveis são resultantes de causas secundárias da HTA: sonolência diurna resultante da apneia, palpitações, fraqueza muscular, poliúria e polidipsia resultantes da hipocaliemia (Crawford, M.H., 2014).

Para o diagnóstico de HTA é necessário que a PA se mantenha elevada nas medições realizadas em, pelo menos, duas consultas distintas, com um intervalo mínimo entre elas de uma semana (DGS, 2013). Em cada consulta deve-se medir a PA, pelo menos duas vezes, com um intervalo mínimo entre elas de um a dois minutos, sendo registados no processo clínico os valores mais baixos da PAS e da PAD. A medição deve ser realizada calmamente num local acolhedor, o doente deve estar sentado e a braçadeira deve ter o tamanho adequado. Os valores serão mais precisos se o doente tiver o membro superior livre de qualquer garrote, por exemplo a roupa apertada e se não tiver fumado ou ingerido estimulantes na véspera da medição (DGS, 2013).

II.2 Tratamento da hipertensão arterial

II.2.1 Terapêutica não farmacológica

A implementação de mudanças adequadas do estilo de vida podem atrasar ou prevenir, com segurança e eficácia, a hipertensão em indivíduos não-hipertensos, atrasar ou evitar o tratamento médico em doentes hipertensos de grau 1 e contribuir para a redução da PA em indivíduos hipertensos já em tratamento farmacológico, o que permite a diminuição do número e doses dos agentes anti-hipertensores. Além do efeito de descida da PA, as alterações do estilo de vida contribuem para o controlo de outros fatores de risco cardiovascular (CV) e de outras situações clínicas (SPH, 2013).

As medidas de estilo de vida recomendadas e que mostraram ser capazes de reduzir a pressão arterial são: a restrição de sal, a moderação do consumo de álcool, o elevado consumo de legumes e frutas, dietas com baixo teor de gordura e outros tipos de dieta, a redução de peso e respetiva manutenção e o exercício físico regular. Além disso, a insistência na interrupção do hábito de fumar é obrigatória, a fim de melhorar o risco CV, e uma vez que o cigarro tem um efeito vasoconstritor agudo, que pode aumentar a PA diurna ambulatória (SPH, 2013).

II.2.2 Terapêutica farmacológica

O objetivo da terapêutica anti-hipertensora é, a curto prazo, a redução e controlo da PA para valores inferiores a 140/90 mmHg. A médio prazo, contrariar a progressão da doença e a sua repercussão nos órgãos-alvo e a longo prazo, reduzir a mortalidade e morbidade associada à HTA (DGS, 2013).

A terapêutica a seguir no tratamento da HTA é escolhida tendo em conta não só os valores de pressão arterial mas também o risco cardiovascular total. Este conceito baseia-se no facto de apenas uma pequena fração da população hipertensa ter uma PA elevada isoladamente, com a maioria apresentando fatores de risco CV adicionais. Os fatores de risco interagem aumentando a probabilidade de ocorrer uma DCV (SPH, 2013).

O risco cardiovascular total é calculado através do modelo de Avaliação do Risco Coronário Sistemático (SCORE) que estima o risco de se falecer de DCV ao longo de 10 anos, tendo em conta a coexistência de fatores de risco, lesões nos órgãos-alvo, síndrome metabólica, diabetes *mellitus*, DCV ou renal estabelecida, conforme figura 8 (SPH, 2013; DGS, 2013).

Outros fatores de risco, lesão subclínica de órgão ou patologia	Pressão Arterial (em mmHg)				
	Normal PAS 120-129 ou PAD 80-84	Normal alta PAS 130-139 ou PAD 85-89	HTA grau 1 PAS 140-159 ou PAD 90-99	HTA grau 2 PAS 160-179 ou PAD 100-109	HTA grau 3 PAS > 180 ou PAD >110
Ausência de outros FR	Risco médio	Risco médio	Risco acrescido baixo	Risco acrescido moderado	Risco acrescido alto
1 ou 2 FR	Risco acrescido baixo	Risco acrescido baixo	Risco acrescido moderado	Risco acrescido moderado	Risco acrescido muito alto
3 ou mais FR, SM, LO ou DM	Risco acrescido moderado	Risco acrescido alto	Risco acrescido alto	Risco acrescido alto	Risco acrescido muito alto
DCV confirmada ou doença renal	Risco acrescido muito alto	Risco acrescido muito alto	Risco acrescido muito alto	Risco acrescido muito alto	Risco acrescido muito alto

Legenda:

- DCV – doença cardiovascular
- DM – diabetes *mellitus*
- FR – fator de risco
- HTA – hipertensão arterial
- LO – lesão subclínica de órgão
- PAS – pressão arterial sistólica
- PAD – pressão arterial diastólica
- SM – síndrome metabólica

Figura 8: Estratificação do risco cardiovascular absoluto em quatro categorias de risco acrescido (DGS, 2013).

A terapêutica farmacológica é prescrita em função da classificação anterior, podendo esta ser constituída por apenas um fármaco anti-hipertensor (monoterapia) no tratamento da HTA de risco acrescido baixo ou moderado, por exemplo, fármaco inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA), antagonista dos recetores da angiotensina (ARA), bloqueador dos canais de cálcio (BCC), beta bloqueadores (BB),

diurético ou pela conjugação de dois ou mais fármacos anti-hipertensores (terapêutica combinada) no tratamento da HTA de risco acrescido alto ou muito alto (DGS, 2013).

i. Diuréticos

Os diuréticos são designados de formas diferentes consoante o seu mecanismo de ação e/ou estrutura química. Assim sendo, existem:

Os diuréticos tiazídicos e os seus análogos que promovem a excreção renal de água e eletrólitos, causando um balanço negativo de sódio, diminuindo a volémia e por consequência a PA. Apresentam alguns efeitos adversos nomeadamente hipocaliemia, hiperuricemia, intolerância à glicose e resistência à insulina. Entre os diuréticos tiazídicos e os seus análogos, os mais utilizados são: hidroclorotiazida (HCT), clortalidona e indapamida (Crawford, M. H., 2014).

Os diuréticos da ansa que inibem a reabsorção de sódio no ramo ascendente da ansa de Henle. Estão indicados na HTA grave/resistente, em indivíduos que apresentam insuficiência renal ou cardíaca. A furosemida é o fármaco mais utilizado (Crawford, M. H., 2014).

Os diuréticos poupadores de potássio que incluem os antagonistas da aldosterona, como a espironolactona, que inibem de forma específica e competitiva, a ação da aldosterona, impedindo a síntese da proteína responsável pela troca Na^+/K^+ , e a amilorida e o triantereno que inibem a excreção de potássio a nível terminal do túbulo contornado distal e no tubo coletor por bloqueio dos canais de cálcio. Os últimos, embora nunca tenham sido testados em estudos clínicos aleatorizados, podem ser usados como fármacos de terceira ou quarta linha no tratamento da hipertensão (Crawford, H. M., 2014).

Os diuréticos podem ser usados isoladamente, em associação com outras classes de diuréticos ou com outros fármacos anti-hipertensores (Crawford, H. M., 2014).

ii. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

Os IECA reduzem a PA ao inibir a conversão da angiotensina I em angiotensina II (potente vasoconstritor) e ao impedir a degradação da bradicinina (potente vasodilatador que contribui para a redução da PA). São usados, normalmente, em associação com outros fármacos anti-hipertensores e em indivíduos com co-morbilidades devido às suas características benéficas a nível renal e CV. O principal efeito secundário deste tipo de fármacos é a tosse e o angioedema consequentes da acumulação de bradicinina. Entre os fármacos mais utilizados encontram-se o captopril, enalapril, lisinopril, perindopril e ramipril (Crawford, H. M., 2014).

iii. Antagonistas dos recetores da angiotensina

Os ARA têm um mecanismo de ação semelhante aos IECA, pelo que, a sua conjugação não é eficaz do ponto de vista anti-hipertensor. No entanto o sinergismo que se verifica entre estes é benéfico no tratamento da proteinúria. No tratamento da HTA, este tipo de fármacos atua como antagonista dos recetores tipo 1 da angiotensina II, reduzindo o seu efeito vasoconstritor. Por não apresentarem efeitos secundários resultantes da acumulação de bradicinina são melhor tolerados do que os anteriores. São exemplos de ARA o candesartan, irbesartan, losartan, telmisartan e valsartan (Crawford, H. M., 2014).

iv. Inibidores da renina

Os fármacos inibidores da renina são os mais recentes no mercado dos agentes anti-hipertensores que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona. Impedem a síntese de angiotensina II inibindo diretamente a renina. O aliscireno é um exemplo desta classe de fármacos (Friedrich e Schmieder, 2013).

São considerados mais seguros quando comparados com os IECA uma vez que a renina apresenta apenas um substrato (Friedrich e Schmieder, 2013).

v. Bloqueadores dos canais de cálcio

Os fármacos BCC aumentam o fluxo sanguíneo e, atendendo à sua estrutura química estão divididos em duas classes: os dihidropiridínicos e os não-dihidropiridínicos. A primeira classe de fármacos, da qual fazem parte por exemplo a amlodipina e a lercanidipina, apresenta um efeito específico na vasodilatação periférica. A segunda classe atua também a nível cardíaco, diminuindo a frequência cardíaca e a contração do miocárdio, por exemplo o verapamilo e diltiazem. Os BCC dihidropiridínicos estão contraindicados em doentes com insuficiência cardíaca e arritmias (Crawford, H. M., 2014).

vi. Beta bloqueadores

Os BB podem ter seletividade para os recetores beta 1 (exemplo: metoprolol, atenolol, bisoprolol e nebivolol) ou podem atuar tanto nos recetores beta 1 como beta 2 (exemplo: carvedilol e propanolol). Os recetores beta 1 estão presentes no coração e nas células justaglomerulares. Os fármacos antagonistas que atuam nestes recetores reduzem a PA através da diminuição da frequência cardíaca, da contração do miocárdio e consequentemente do débito cardíaco e da diminuição da libertação de renina pelas células justaglomerulares. Os recetores beta 2 encontram-se na musculatura lisa (vascular, brônquica, etc.). Os fármacos antagonistas destes recetores provocam uma vasoconstrição periférica e broncoconstrição. Por este motivo não devem ser prescritos a indivíduos asmáticos. Os BB são utilizados como anti-hipertensores em conjugação com outros fármacos, frequentemente, em indivíduos que apresentem outras doenças cardiovasculares nomeadamente enfarte do miocárdio (Crawford, H. M., 2014).

Todas as classes de agentes anti-hipertensivos têm as suas vantagens, mas também contraindicações – tabela 2. A prescrição médica é feita em função das lesões ou patologias que o doente apresenta, com o objetivo de adequar a medicação ao mesmo e obter o efeito terapêutico desejado, de forma segura (SPH, 2013).

Tabela 2: Contraindicações absolutas e relativas para o uso de fármacos anti-hipertensores (SPH, 2013).

Grupo fármaco/terapêutico	Contraindicações Absolutas	Contraindicações Relativas
Diuréticos (tiazidas)	Gota	Síndrome metabólico Intolerância à glicose Gravidez Hipercalcemia Hipocalemia
Diuréticos (poupadores de potássio)	Insuficiência renal aguda ou grave Hipercaliemia	
Beta bloqueadores	Asma Bloqueio Auriculo-Ventricular (2º e 3º grau)	Síndrome metabólica Intolerância à glicose Atletas e doentes fisicamente ativos Doença pulmonar obstrutiva crônica (exceto para beta bloqueadores vasodilatadores)
Bloqueadores dos canais de cálcio (dihidropiridínico)		Taquiarritmias Insuficiência cardíaca
Bloqueadores dos canais de cálcio (verapamilo, diltiazem)	Bloqueio Auriculo-ventricular (2º e 3º grau) Disfunção ventricular esquerda severa Insuficiência cardíaca	
IECA	Gravidez Edema angioneurótico Hipercaliemia Estenose bilateral da artéria renal	Mulheres com potencial para engravidar
ARA	Gravidez Hipercaliemia Estenose bilateral das artérias renais	Mulheres com potencial para engravidar

II.3 Interações medicamentosas

As moléculas têm vários mecanismos de interação. Alguns ocorrem na pré-administração, durante a preparação do medicamento, designando-se por interações farmacêuticas. Outros correm na pós-administração do medicamento, podendo potencializar ou reduzir os seus efeitos através de alterações farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas: neste caso estamos perante interações terapêuticas (Becker, 2011).

II.3.1 Interações farmacêuticas

Interações farmacêuticas são fenómenos de natureza física, química ou físico-química, que ocorrem antes da administração do fármaco. As interações físicas são aquelas que ocorrem com mudança de estado (sólido, líquido ou gasoso). Nas interações químicas ocorrem reações entre dois fármacos, formando uma substância diferente das originais. As interações físico-químicas podem manifestar-se através da formação de precipitado, alteração da coloração da solução, formação de gases e produção de calor, quando misturados dois ou mais princípios ativos (Tachjian *et al.*, 2010; Corrie e Hardman, 2011)

Este tipo de interação surge com mais frequência como resultado de incompatibilidade de um fármaco com um veículo para administração parentérica ou de dois fármacos adicionados simultaneamente a um veículo de administração, por exemplo a anfotericina B precipita quando colocada em solução fisiológica (Monteiro *et al.*, 2007).

II.3.2 Interações terapêuticas

Este tipo de interações ocorre após a administração do fármaco e está relacionada com a farmacocinética e a farmacodinâmica da molécula – Figura 9.

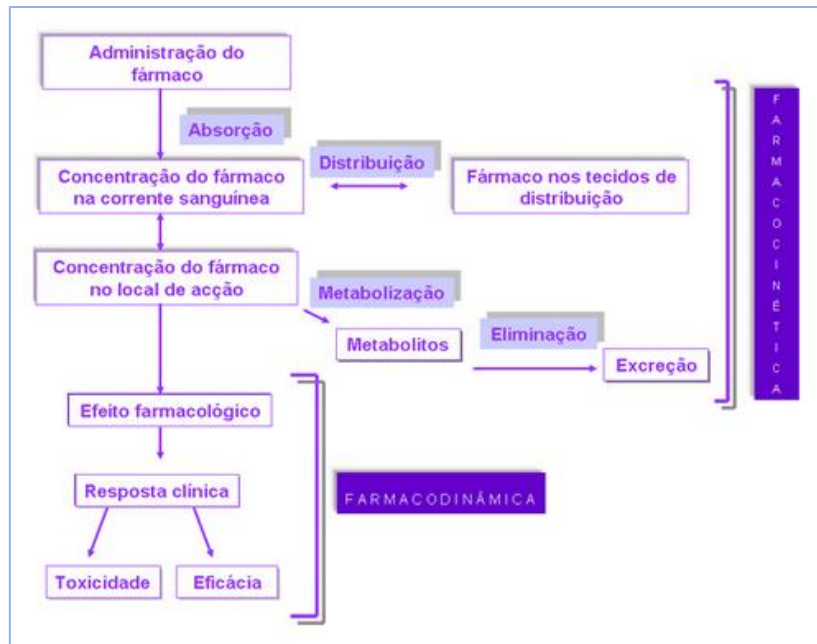


Figura 9: Farmacocinética e farmacodinâmica de um fármaco (FFUP, 2013).

i. Interações farmacocinéticas

Este tipo de IM ocorre quando um fármaco, alimento ou produto natural altera a absorção, distribuição, metabolização ou eliminação de outro fármaco (Corrie e Hardman, 2011).

Absorção

A absorção de um fármaco foi definida como sendo o conjunto dos fenómenos que conduzem ao aparecimento do princípio ativo na circulação sanguínea, após uma administração extravascular. Considerando a absorção oral, para o princípio ativo atravessar a parede intestinal este deve encontrar-se em solução. Para isso é necessário ocorrer a desintegração e desagregação da forma farmacêutica, seguida da dissolução do princípio ativo. O conjunto destas etapas é designado de fase farmacêutica (Le Blanc *et al.*, 1997). Antes da chegada do fármaco à circulação, vários obstáculos aparecem. O princípio ativo suscetível de atravessar a parede constituída pelas células intestinais pode ser parcialmente destruído a esse nível. Atravessada a barreira intestinal, o fármaco é transportado pelo sistema porta até ao fígado, onde pode ser degradado ou

ativado. A fração da dose metabolizada pelo fígado, durante esta primeira passagem varia segundo a molécula e fenótipo do indivíduo. Só uma fração da dose de fármaco administrado vai encontrar-se sem alteração na circulação sistémica. A quantidade de princípio ativo disponível no organismo para exercer o efeito terapêutico é definida por biodisponibilidade absoluta (Le Blanc *et al.*, 1997).

Devido à coadministração de fármacos ou de fármacos com alimentos, o mecanismo de absorção pode ficar comprometido por vários motivos:

Formações de complexos - A formação de complexos farmacologicamente inativos, não absorvíveis, reduzem a biodisponibilidade dos fármacos. Por exemplo, a coadministração de tetraciclina e sais de cálcio (presentes por exemplo no leite) conduz à formação de um complexo insolúvel o que diminui significativamente a absorção do fármaco. Não se verificam interações relevantes, a este nível, entre fármacos utilizados no tratamento de DCV (Corrie e Hardman, 2011).

Alteração da motilidade gástrica e/ou intestinal - Certos fármacos têm a capacidade de modificar o tempo de esvaziamento gástrico influenciando desta forma o tempo de contacto do fármaco com a superfície de absorção e conseqüentemente a quantidade de fármaco que é absorvida e a velocidade de absorção (Corrie e Hardman, 2011).

Quando o esvaziamento gástrico é retardado, fármacos que são absorvidos no intestino, seja por absorção passiva ou por transporte ativo, podem ter uma absorção mais lenta porque transitam a uma velocidade menor pelo local de absorção intestinal. Contudo a quantidade de fármaco absorvida pode não ser alterada apesar de a absorção ser retardada e a velocidade desta diminuída, tal como acontece com a felodipina quando administrada com alimentos (Jauregui-Garrido e Jauregui-Lobera, 2012). Por outro lado, quando o esvaziamento gástrico é acelerado, ocorre uma absorção mais rápida do fármaco e conseqüente toxicidade. Alimentos líquidos, presentes no estômago, aumentam o esvaziamento gástrico por decorrência de estímulo de recetores de tensão presentes na parede do estômago. A metoclopramida estimula o esvaziamento gástrico e aumenta a velocidade de absorção de muitos fármacos, por exemplo do paracetamol. Neste caso a quantidade de fármaco absorvida não é alterada (Le Blanc *et al.*, 1997; DeLucia, R. e Oliveira-filho, R., 2004).

Alterações dos sucos digestivos - As variações de pH exercem influência sobre o grau de ionização e conseqüentemente sobre a absorção dos fármacos. Fatores como a quantidade de ácido clorídrico produzida ao nível do estômago e a secreção de ácidos biliares também podem alterar o processo de absorção, pelo que qualquer fármaco/alimento com a capacidade de alterar um destes fatores pode influenciar a absorção de outros fármacos (Le Blanc *et al.*, 1997; DeLucia, R. e Oliveira-filho, R., 2004).

Transporte membranar - A glicoproteína P (Gp-P) é uma proteína transmembranar das células epiteliais que funciona como uma bomba de efluxo ATP-dependente, ou seja, transporta moléculas, entre as quais os fármacos, para o exterior das células. Encontra-se presentes em vários tecidos tais como o fígado, o rim, cérebro e o trato gastrointestinal. No enterócito a Gp-P tem um papel fundamental na biodisponibilidade oral de certos fármacos. Atualmente são reconhecidos vários substratos, inibidores e indutores da Gp-P (tabela 3). Quando ocorre a coadministração de fármacos podem surgir interações medicamentosas. Fármacos que induzem a proteína podem diminuir a biodisponibilidade de outros e, por outro lado, a sua inibição pode aumentar a biodisponibilidade para níveis potencialmente perigosos, sobretudo quando o fármaco em questão apresenta uma margem terapêutica estreita. É o caso da interação entre a digoxina (fármaco digitálico) e fármacos BCC como a nicardipina, nifedipina e mais especificamente o verapamilo (fármacos inibidores da Gp-P) (Cascorbi, 2012; Fenner *et al.*, 2009).

Tabela 3: Exemplos de fármacos indutores e inibidores da Gp-P (Cascorbi, 2012).

Classe terapêutica	Fármacos
<u>Substratos</u>	
Opióides	Loperamida, morfina
Antihipertensores	Aliscireno, carvedilol
Anticoagulantes	Dabigatrano
Cardiotônicos digitálicos	Digoxina
Imunossupressores	Ciclosporina,
Antirretrovirais	Indinavir, saquinavir
Antidislipídemicos	Atorvastatina, lovastatina, sinvastatina
Antineoplásicos	Paclitaxel, antraciclina, alcaloides da vina, imatinib
<u>Indutores</u>	
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital
Tuberculostáticos	Rifampicina
Antirretrovirais	Efavirenz
<u>Inibidores</u>	
Antimicóticos	Itraconazol, cetoconazol
BBC	Verapamil, diltiazem, felodipina, nircadipina,
Antibióticos macrólidos	Eritromicina, claritromicina
Antirretrovirais	Indinavir, nelfinavir, ritonavir
Imunossupressores	Ciclosporina
Antiarrítmicos	Amiodarona, quinidina

Distribuição

Depois da absorção, no caso de uma administração extravascular, o fármaco encontra-se na circulação sistémica. Pode, nesta fase, difundir-se nos eritrócitos e noutras células sanguíneas, ou fixar-se, mais ou menos fortemente, às proteínas plasmáticas. O fármaco sob a forma livre, não ligado às proteínas plasmáticas, deixa o espaço vascular, para se difundir no espaço extravascular e nos tecidos, onde irá fixar-se às proteínas extravasculares do líquido intersticial, ou aos outros constituintes tecidulares (Le Blanc *et al.*, 1997).

O principal mecanismo de interação entre dois fármacos ao nível da distribuição compreende-se com a capacidade de ligação às proteínas plasmáticas (Becker, 2011). O deslocamento de um fármaco dos seus locais de ligação às proteínas plasmáticas por ação de outro fármaco causa, um aumento transitório da fração livre, uma vez que um novo estado de equilíbrio é atingido. O tempo necessário para atingir o equilíbrio corresponde ao intervalo de tempo em que o doente está efetivamente exposto a concentrações mais elevadas. Interações clinicamente significativas podem ocorrer quando em presença de fármacos com elevada extensão de ligação a proteínas, por exemplo a furosemida que apresenta uma percentagem de ligação às proteínas de 99% (Monteiro *et al.*, 2007).

A furosemida, um diurético utilizado como fármaco anti-hipertensor, quando associado com a varfarina, um anticoagulante, diminui a capacidade de ligação desta às proteínas, aumenta a quantidade de fármaco livre e pode aumentar o risco de hemorragias (Becker, 2011).

Metabolização

A grande maioria dos xenobióticos, incluindo os medicamentos, são hidrofóbicos e consequentemente de difícil eliminação pelo organismo humano. Para facilitar esta eliminação, o organismo possui um sistema que assegura a biotransformação de xenobióticos em compostos mais hidrofílicos, através de um processo que compreende duas fases: uma primeira fase de ativação ou funcionalização de compostos, realizada pelo sistema citocromo P450 e uma segunda fase de conjugação pelos sulfatos,

gluconato, etc. Os compostos formados nesta última fase sofrem posterior eliminação (Flockhart e Tanus-Santos, 2002).

No ser humano, as enzimas do sistema citocromo P450 agrupam-se em famílias (indicadas por algarismos árabes) e em sub-famílias (identificadas através de letras). O algarismo que se segue distingue as diferentes isoformas (exemplo: CYP3A4) (Flockhart e Tanus-Santos, 2002).

A maioria das interações resulta da partilha das principais vias metabólicas do processo de biotransformação, principalmente das que se encontra relacionadas com o citocromo P450. O citocromo P450 está presente no retículo endoplasmático dos hepatócitos e catalisa as reações de fase I de mais de metade de todos os xenobióticos (Cascorbi, 2012; Corrie e Hardman, 2011).

Alguns fármacos têm a capacidade de inibir ou potenciar a atividade das enzimas metabolizadoras, aumentando ou diminuindo o tempo de semi-vida plasmática de outro fármaco, administrado concomitantemente, e diminuir a eficácia do mesmo ou aumentar a sua toxicidade – tabela 4. A inibição da metabolização de fármacos é a causa mais frequente das IM (Corrie e Hardman, 2011).

Tabela 4: Principais indutores e inibidores do citocromo P450 (Cascorbi, 2012).

<u>CYP 1A2</u>	<u>CYP2C9</u>	<u>CYP 2C19</u>	<u>CYP2D6</u>	<u>CYP 3A4</u>
<u>Inibidores</u>				
Ciprofloxacina	Amiodarona	Fluoxetina	Duloxetina	Ritonavir
Levofloxacina	Fluconazol	Fluvoxamina	Fluoxetina	Claritromicina
Amiodarona	Isoniazida	Lansoprazol	Paroxetina	Eritromicina
Cimetidina		Omeprazol	Amiodarona	Fluconazol
Fluvoxamina		Cetoconazol	Cimetidina	Itraconazol
Ticlopidina		Ticlopidina	Quinidina	Cetoconazol
			Ritonavir	Amiodarona
				Cimetidina
				Diltiazem
				Verapamilo
				Amlodipina
<u>Indutores</u>				
Tabaco	Rifampicina			Carbamazepina
omeprazol				Hipericão
				Fenobarbital
				Fenitoína
				Rifampicina

O metoprolol é um beta bloqueador seletivo usado no tratamento da HTA. Inicialmente é metabolizado no fígado pelas enzimas do citocromo P450 (CYP2D6). Este facto é relevante uma vez que a paroxetina e a fluoxetina (antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina) são potentes inibidores desta enzima. Quando coadministrados a concentração plasmática do metoprolol pode aumentar significativamente e provocar bradicardia (Kurdyak *et al.*, 2012).

Esta enzima é altamente polimórfica, desta forma é capaz de apresentar diferentes fenótipos e dar origem aos metabolizadores lentos e rápidos. A associação dos dois fármacos num individuo com baixos níveis de expressão da enzima em questão diminui de forma significativa a metabolização do metoprolol e pode dar origem a efeitos

secundários mais graves. Ao contrário, indivíduos com altos níveis de expressão enzimática metabolizam facilmente o metoprolol (Kurdyak *et al.*, 2012).

Alguns autores alertam para o uso de paroxetina com metoprolol baseados na concentração plasmática deste e na medição da PA em indivíduos adultos saudáveis medicados com os dois fármacos (Stout *et al.*, 2011). Outros defendem que a interação resultante da adição de um antidepressivo inibidor da CYP2D6 não é relevante porque não aumenta significativamente o risco de bradicardia quando comparado com a adição de um antidepressivo não inibidor da CYP2D6 (Kurdyak *et al.*, 2012). Desta forma a associação dos dois fármacos deve ser evitada ou cuidadosamente monitorizada para prever possíveis efeitos adversos (Kurdyak *et al.*, 2012). O sifarma 2000 classifica a administração dos dois fármacos como uma interação do tipo ligeira.

Outra interação fármaco *vs.* fármaco relevante é a administração concomitante de fármacos BCC e fármacos antilipídêmicos comum em pacientes com hipertensão e hipercolesterolemia (Son *et al.*, 2014). A amlodipina, como todos os outros fármacos BCC do tipo dihidropiridínicos, reduz a tensão arterial através do relaxamento das paredes das artérias e diminuição da resistência vascular periférica (Son *et al.*, 2014). A sinvastatina é uma lactona inativa, rapidamente hidrolisada *in vivo* num β -hidroxiácido (forma ativa) um potente inibidor da hidroximetilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), uma enzima da via do melavonato que dá origem ao colesterol (Son *et al.*, 2014).

A sinvastatina e a amlodipina competem pela mesma enzima metabolizadora pertencente ao CYP450, mais especificamente à subfamília CYP3A4. A coadministração dos dois fármacos provoca um aumento da concentração de sinvastatina, isto porque, a amlodipina apresenta maior afinidade para a enzima e inibe de forma competitiva a atividade desta (Son *et al.*, 2014).

A redução do metabolismo da sinvastatina aumenta a concentração do fármaco no sangue e conseqüentemente aumenta o risco de reações adversas como miopatias. Em 2011, a Administração Federal de Alimentos e Medicamentos (FDA), estabeleceu uma dose limite de sinvastatina quando tomada em simultâneo com a amlodipina, sendo esta de 20mg (Opie, 2012).

Este tipo de interação é considerada ligeira, no entanto requer alguma vigilância e atenção aquando da associação dos fármacos (Sifarma, 2000).

A rosuvastatina e fluvastatina ao contrário de todos os outros fármacos antilipídicos pertencentes a esta classe não interagem com os BCC uma vez que são metabolizados por uma enzima diferente, CYP2C9. Apesar de serem mais caros, estes fármacos são preferidos quando administrados em associação com os BCC (Opie, 2012).

Quando comparado com os fármacos, é dada uma menor importância às interações ao nível da metabolização resultante da ação dos alimentos. O trato gastrointestinal está exposto a uma diversidade de xenobióticos, a sua maioria são componentes da dieta. O vasto consumo de sumos de fruta deve-se à conhecida ação antioxidante proveniente da fruta. Alguns desses sumos são capazes de inibir uma das enzimas mais importantes na metabolização de fármacos, CYP3A4, como por exemplo o sumo de toranja (Won *et al.*, 2010).

A oxidação do etanol a acetaldeído ocorre, maioritariamente, pela álcool desidrogenase (ADH) mas parte deste é metabolizado pelo citocromo P450 (mais especificamente pela enzima CYP2E1 mas também pela CYP3A4). Esta via metabólica sofre indução como consequência da ingestão crónica do etanol. Fármacos metabolizados por estas enzimas veem os seus tempos de semi-vida diminuídos (Hamitouche *et al.*, 2006).

A erva de são João ou hipericão, usada com fins terapêuticos em casos de ansiedade, perturbação do sono e depressão moderada, revela-se um potente indutor da CYP3A4, o que interfere com o metabolismo de vários fármacos anti-hipertensores (Tachjian *et al.*, 2010).

Eliminação

Qualquer substância estranha introduzida no organismo será eventualmente eliminada, mais ou menos rapidamente, a menos que se fixe, de forma irreversível, nos tecidos. O mesmo acontece com os fármacos, que serão submetidos aos processos de eliminação, que consistem, por um lado, na excreção do medicamento inalterado, por uma das vias

de excreção e, por outro, na biotransformação deste último em um ou vários metabolitos, geralmente inativos e menos lipossolúveis, sendo mais facilmente excretados (Le Blanc *et al.*, 1997).

A eliminação dos fármacos pode ocorrer a nível renal, gastrointestinal e pulmonar (particularmente nos fármacos inalados). O rim é a principal via de excreção dos fármacos e dos seus metabolitos (Corrie e Hardman, 2011).

O rim atua por três mecanismos distintos: filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção tubular. Os dois primeiros, atuam no sentido de remover o fármaco do organismo, enquanto o outro mecanismo, reabsorção tubular, atua no sentido de manter o fármaco no organismo (Le Blanc *et al.*, 1997).

Os mecanismos pelo qual a excreção de um fármaco pode ficar comprometida são:

Secreção tubular - Como referido anteriormente a Gp-P está presente no rim onde representa uma importante função na eliminação dos fármacos. O uso concomitante de digoxina com um inibidor do transportador em causa (verapamilo) provoca uma redução da secreção tubular da digoxina e conseqüentemente toxicidade associada ao aumento da concentração plasmática no organismo (Monteiro *et al.*, 2007).

pH urinário – Fármacos com capacidade para alterar o pH urinário podem diminuir ou aumentar a eliminação de outros fármacos. O pH urinário baixo favorece a excreção de fármacos básicos e vice-versa (Corrie e Hardman, 2011), tal como apresentado na tabela 5.

Tabela 5: Interferência do pH urinário na eliminação de fármacos (DeLucia, R. e Oliveira-filho, R., 2004)

↑ pH urinário ↑ Eliminação de fármacos ácidos	↓ pH urinário ↑ Eliminação de fármacos básicos
Alopurinol Sulfametaxazol Salicilatos Barbitúricos Fenilbutazona	Anfetaminas Efedrina Metadona Quinidina Morfina

Nas tabelas 6 e 7 são descritas todas as possíveis interações farmacocinéticas do tipo fármaco vs. fármaco e fármaco vs. alimento/produto natural, respetivamente.

Tabela 6: Interações farmacocinéticas do tipo fármaco vs. fármaco no tratamento da hipertensão.

Fármaco Recetor	Fármaco Precipitante	Mecanismo de Interação	Reação Adversa	Fonte
Digoxina	Verapamilo	O verapamilo inibe a Gp-P, ao nível da absorção e excreção	Aumento da biodisponibilidade de digoxina. Náuseas, anorexia e arritmias	(Cascorbi, 2012)
Varfarina	Furosemida	Diminui a capacidade de ligação às proteínas. Aumenta a quantidade de fármaco livre	Risco de hemorragia	(Becker, 2011)
Metoprolol	Fluoxetina/ Paroxetina	Inibem a CYP2D6, enzima responsável pela metabolização do metoprolol	Bradycardia	(Kurdyak <i>et al.</i> , 2012)
Atorvastatina	Verapamilo	Verapamilo inibe a CYP3A4. Aumento da concentração de atorvastatina	Risco de miopatias	(Opie, 2012)
Sinvastatina	Lercanidipina	Lercanidipina inibe a enzima CYP3A4 e aumenta a biodisponibilidade da sinvastatina	Risco de miopatias	(Son <i>et al.</i> , 2014)
Sinvastatina	Amlodipina	Amlodipina inibe a CYP3A4 e reduz a metabolização da sinvastatina	Risco de miopatias	(Son <i>et al.</i> , 2014)
Nifedipina	Cimetidina	Inibe a enzima CYP3A4 e aumenta a concentração plasmática de nifedipina	Aumento do efeito anti-hipertensor.	(Opie, 2012)
Nifedipina	Fenobarbital/ Fenitoína	Induz a enzima CYP3A4, diminui a concentração plasmática de nifedipina	Bradycardia	(Opie, 2012)
Ciclosporina	Verapamilo/Diltiazem	Inibição do metabolismo do imunossupressor via CYP3A4, com aumento das concentrações plasmáticas	Nefrotoxicidade	(Monteiro <i>et al.</i> , 2007)
Verapamilo	Ritonavir	Inibição do metabolismo do verapamilo via CYP3A4. Aumento das concentrações plasmáticas	Toxicidade por verapamilo. Risco de hipotensão e bradicardia	(Bombig e Póvoa, 2009)

Tabela 7: Interações farmacocinéticas do tipo fármaco vs. alimento/produto natural no tratamento da hipertensão.

Fármaco	Alimento/ Produto natural	Mecanismo de interação	Reação adversa	Fonte
Hidroclorotiazida	Alimentos	Os alimentos aumentam a absorção de hidroclorotiazida	-	(Le Blanc <i>et al.</i> , 1997).
Felodipina	Alimentos	Os alimentos retardam a absorção do fármaco e diminuem a velocidade desta.	-	(Jauregui-Garrido e Jauregui-Lobera, 2012)
Losartan/telmisartan	Alimentos	Retarda a absorção e reduz a concentração máxima	Diminui o efeito anti-hipertensor	(Jauregui-Garrido e Jauregui-Lobera, 2012)
Nifedipina	Sumo de toranja	Inibição da enzima CYP3A4, aumento da concentração plasmática de nifedipina	Aumenta o efeito anti-hipertensor. Risco de hipotensão	(Opie, 2012)
Fármacos metabolizados pelas isoenzimas CYP3A4 e CYP2E1, por exemplo Nifedipina	Etanol	O etanol induz as vias metabólicas	Redução do efeito terapêutico de vários fármacos anti-hipertensores	(Hamitouche <i>et al.</i> , 2006)
Losartan, nifedipina, verapamilo	Hiperição	O Hiperição é indutor da CYP3A4	Redução do efeito anti-hipertensor	(Tachjian <i>et al.</i> , 2010)
Losartan, nifedipina, verapamilo	Erva de São Cristovão	A erva de São Cristovão inibe a CYP3A4	Aumento do efeito anti-hipertensor	(Tachjian <i>et al.</i> , 2010)

i.i. Interações farmacodinâmicas

A maioria dos fármacos atua em recetores específicos localizados na membrana das células, citoplasma ou núcleo, formando um complexo fármaco-recetor que gera a resposta biológica (Corrie e Hardman, 2011).

Os fármacos com afinidade para um recetor podem atuar como agonistas ou antagonistas. O antagonismo pode ser competitivo (agonista e antagonista ligam-se ao mesmo local do recetor de forma mutuamente exclusiva) ou não competitivo (agonista e antagonistas ligam-se em locais diferentes do recetor). O antagonismo competitivo pode ser classificado como reversível ou irreversível (Corrie e Hardman, 2011).

Quando na presença de dois ou mais fármacos que atuem no mesmo recetor é quase inevitável a presença de IM (Corrie e Hardman, 2011).

As interações podem ser consideradas vantajosas ou prejudiciais consoante o efeito terapêutico obtido. Este pode ser sinérgico, quando um fármaco potencia a ação do outro ou antagónico quando um fármaco inibe a ação do outro (Corrie e Hardman, 2011; Cascorbi, 2012).

Na prática médica a prescrição de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e anti-hipertensores é frequente sobretudo em indivíduos com idade mais avançada que apresentam simultaneamente HTA e artroses (Villa *et al.*, 2014).

O uso concomitante destes medicamentos pode causar problemas associados a interações medicamentosas, nomeadamente na efetividade do tratamento anti-hipertensivo. (Villa *et al.*, 2014).

Os AINES atuam ao nível da ciclo-oxigenase (COX), inibindo-a e bloqueando a síntese de prostaglandinas. A COX existe nas células dos mamíferos em duas isoformas COX-1 (constitutiva) presente em todos os tecidos e responsável por importantes funções fisiológicas e COX-2 (induzida) relacionada com a inflamação e danos celulares. Estas são importantíssimas na cascata do ácido araquidónico, pois transformam o ácido araquidónico, uma substância formada a partir de lípidos presentes na membrana celular pela ação da fosfolípase A2, em dois tipos de compostos, as prostaglandinas e os tromboxanos (Rang *et al.*, 2007).

Os AINES dividem-se em inibidores seletivos da COX-2 e inibidores não seletivos. Estes fármacos são capazes de aumentar a PA e desta forma interagir com os fármacos anti-hipertensores. O aumento da PA ocorre por diversos mecanismos: a) alteram a função renal (modulada pelas prostaglandinas): a redução do fluxo sanguíneo ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona o que contribui para a vasoconstrição sistêmica com aumento da reabsorção de sódio e água na tentativa de manter a PA em níveis satisfatórios; b) diminuem a produção de prostaglandinas E2 e L2 com elevado poder vasodilatador; c) bloqueiam a COX-2 e provocam o aumento de vasoconstritores resultantes do metabolismo do ácido araquidônico; d) diminuem os efeitos vasodilatadores resultantes da prostaciclina (Villa *et al.*, 2014).

A maior parte das interações medicamentosas verifica-se com os inibidores não seletivos (Villa *et al.*, 2014).

Os inibidores seletivos da COX-2 surgem na tentativa de eliminar os efeitos indesejáveis da inibição não seletiva da COX, como por exemplo os eventos adversos gastrintestinais. No entanto, a redução (e não a eliminação) dos efeitos colaterais gastrintestinais culminou com o aparecimento de eventos cardiovasculares (Mendes *et al.*, 2012). Desta forma, os AINES seletivos têm vindo a ser retirados do mercado como é o caso do rofecoxib e do valdecoxib. O celecoxib continua a ser comercializado e não se encontram evidências notórias do seu efeito sobre a PA quando associado ao lisinopril (Villa *et al.*, 2014).

Os IECA, os BB, os diuréticos e os ARA devido ao seu mecanismo de ação relacionado com as prostaglandinas, são as classes de fármacos mais suscetíveis de interagirem com os AINES. Não se encontram evidências da perda de efeito anti-hipertensivo resultante da interação entre os AINES com os BCC e com os inibidores da renina (Villa *et al.*, 2014).

Os fármacos anti-hipertensores e os AINES interagem de forma antagónica e não competem pelos mesmos recetores.

Nem todas as interações resultam numa reação adversa. Para se alcançar a normalização da PA por norma, são necessárias associações de medicamentos de diferentes classes terapêuticas. A utilização de medicamentos anti-hipertensivos em baixas doses concorre

para uma menor ocorrência de efeitos adversos, já que os efeitos colaterais são, normalmente, dependentes das doses utilizadas. Por exemplo é comum a associação de um fármaco ARA com um fármaco diurético, por exemplo irbersartan e hidroclorotiazida. A hidroclorotiazida pode provocar hipocaliemia ao contrário do irbersartan que retém o potássio (Derosa *et al.*, 2009).

O efeito inibidor da degradação da bradicinina pelos IECA constitui o mecanismo responsável por um dos mais conhecidos efeitos adversos deste grupo de fármacos – a tosse. As bradiquininas estimulam as fibras C na mucosa respiratória, desencadeando o reflexo da tosse. A capsaicina é responsável pelo característico sabor picante do fruto de várias espécies do género *capsicum*, amplamente difundidas como condimento, sendo também usada como analgésico natural, geralmente em aplicação tópica. O seu conhecido efeito estimulante das fibras C do epitélio respiratório pode favorecer o aparecimento da tosse, por efeito sinérgico, quando consumida em simultâneo com os IECA, mesmo em formulação de uso externo (Barata, 2008).

A planta da espécie *Pausinystalia johimbe*, conhecida em português como pau-de-cabinda é muito utilizada no tratamento da disfunção sexual. O seu componente principal é a ioimbina, um antagonista seletivo dos recetores alfa-2 adrenérgicos. A ioimbina aumenta a libertação de norepinefrina e desta forma dificulta o controlo da PA em indivíduos medicados com anti-hipertensores (Tachjian *et al.*, 2010).

Nas tabelas 8 e 9 são mencionadas todas as possíveis interações farmacodinâmicas do tipo fármaco vs. fármaco e fármaco vs. produto natural, respetivamente.

Tabela 8: Interações farmacodinâmicas do tipo fármaco vs. fármaco no tratamento da hipertensão.

Fármaco Recetor	Fármaco Precipitante	Mecanismo de Interação	Reação Adversa	Fonte
IECA/ ARA/ BB/ Diurético	AINE's	Os AINE's inibem e bloqueiam a síntese de prostaglandinas	Diminuição do efeito anti-hipertensor. Aumento da PA	(Villa <i>et al.</i> , 2014)
Digoxina	Diuréticos da Ansa e Diuréticos Tiazídicos	Hipocalémia e hipomagnesémia induzida pelos diuréticos potencia a inibição da Na-K-ATPase promovida pela digoxina	Toxicidade por digoxina. Risco de hipotensão e bradicardia	(Monteiro <i>et al.</i> , 2007)
Digoxina	Bloqueadores β	Prolongamento aditivo do tempo de condução AV	Bradicardia potencialmente fatal	(Monteiro <i>et al.</i> , 2007)
BB	Amiodarona	A amiodarona reduz o metabolismo de alguns bloqueadores β , cujos efeitos em termos de bradicardia são aditivos aos da amiodarona	Bradicardia, hipotensão, assistolia	(Monteiro <i>et al.</i> , 2007)
Verapamilo/diltiazem	Bloqueadores β	Efeitos ionotrópicos negativos aditivos e comprometimento da condução AV	Hipotensão, bradicardia, bloqueio da condução e assistolia	(Monteiro <i>et al.</i> , 2007)
Nifedipina	Anestésicos voláteis	Efeito aditivo dos anestésicos voláteis na inibição da contração cardíaca	Bradicardia	(Opie, 2012)
Furosemida	Corticosteroides	Os fármacos esteroides causam retenção de sódio ao contrário dos diuréticos	Redução do efeito anti-hipertensor. Aumento da PA	(Opie, 2012)
Sais de lítio	Diuréticos	Os diuréticos aumentam a reabsorção de cátions monovalentes como os sais de lítio	Toxicidade por sais de lítio	(Lonescu e Caira, 2005)

Tabela 9: Interações farmacodinâmicas do tipo fármaco vs. produto natural no tratamento da hipertensão.

Fármaco	Produto natural	Mecanismo de interação	Fonte
IECA	Capsaicina (<i>Capsicum</i>), Analgésico	A capsaicina estimula as fibras C do epitélio respiratório. Potencia o efeito adverso dos IECA (tosse)	(Barata, 2008)
Fármacos anti-hipertensores	Ioimbina (Pau-de-cabinda) Usado na disfunção sexual	Aumenta a liberação de norepinefrina. Dificulta o controle da PA	(Tachjian <i>et al.</i> , 2010)
Fármacos anti-hipertensores	Glicirrizina (Alçaçuz) Expectorante	Usando em doses elevadas provoca os seguintes efeitos secundário: hipocalémia, hipertensão e edema	(Tachjian <i>et al.</i> , 2010)
Fármacos anti-hipertensores	Ephedra sínica (Efedrina) Suplementos dietéticos	Alcaloide com efeitos simpaticomiméticos. Reduz o efeito anti-hipertensor de vários fármacos	(Gurley, 2012)
Fármacos anti-hipertensores	Arnica (<i>Arnica montana</i>) Cicatrizante	Provoca taquicardia quando a administração é oral. Pode diminuir o efeito de fármacos anti-hipertensores	(Mendes <i>et al.</i> , 2010)
BB	Tetandrina (<i>Stephania tetrandra</i>) Usada no tratamento da hipertensão e angina do peito	Efeito aditivo do alcaloide (tetrandrina) no bloqueio dos canais de cálcio quando usando juntamente com um BB	(Tachjian <i>et al.</i> , 2010)
Diuréticos	Aloé (<i>Aloe Vera</i>) Ação anticancerígena	Efeito aditivo aos diuréticos. Hipocaliémia	(Mendes <i>et al.</i> , 2010)
Diuréticos	Noni (<i>Morinda citrifolia</i>) Usado para a febre, gengivite, constipação	Pode aumentar o risco de hipocalémia devido ao conteúdo em potássio	(Mendes <i>et al.</i> , 2010)

III. Interações medicamentosas na prevenção e/ou tratamento do acidente vascular cerebral

III.1 Acidente Vascular Cerebral

O AVC é uma doença súbita, que afeta uma zona localizada do encéfalo, produzindo, sintomas e sinais deficitários causados pela perda de função da área afetada e que ocorre mais frequentemente em indivíduos com fatores de risco vascular (Ferro, J. e Pimentel, J., 2006).

Os fatores de risco vascular que aumentam o risco individual de se vir a sofrer uma doença vascular, nomeadamente um AVC, dividem-se em modificáveis (HA, diabetes, tabagismo, hiperlipidemia, alcoolismo, obesidade, alimentação, apneia obstrutiva do sono e sedentarismo) e não modificáveis (idade, género e etnia), consoante existem ou não intervenções eficazes para o controlar (Ferro, J. e Pimentel, J., 2006; AHA, 2014).

Os primeiros sinais que aparecem quando se sofre um AVC são muito repentinos. Os sintomas incluem: dormência, fraqueza ou paralisia de um lado do corpo (braço, perna ou parte inferior da pálpebra descaída e/ou boca torta e salivante); fala arrastada ou dificuldade em encontrar palavras ou discurso compreensível; visão subitamente enublada ou perda de visão; confusão ou instabilidade; forte dor de cabeça (Gunaratne, P., 2012).

Existem dois tipos de AVC mais comuns: o isquémico, que ocorre quando um coágulo bloqueia a artéria que leva o sangue para o cérebro. Pode ser provocado por uma trombose cerebral, quando um coágulo de sangue se forma numa artéria principal em direção ao cérebro; por uma embolia cerebral, quando o bloqueio causado pelo coágulo, bolha de ar ou glóbulo de gordura (embolismo) se forma num vaso sanguíneo em alguma parte do corpo e é levado na corrente sanguínea para o cérebro; por um bloqueio nos pequenos vasos sanguíneos da parte mais profunda do cérebro. O AVC hemorrágico ocorre quando um vaso sanguíneo rebenta, causando uma hemorragia no cérebro. Pode ser provocado por: uma hemorragia intracerebral, quando um vaso sanguíneo rebenta dentro do cérebro ou por uma hemorragia subaracnóide, quando um vaso sanguíneo na superfície do cérebro sangra para a área entre o cérebro e o crânio (espaço subaracnóide) (Ferro, J. e Pimentel, J., 2006; Gunarate, P., 2012).

No serviço de urgências 1 a 2 em cada 100 AVCs é hemorrágico. A distinção só pode ser feita com absoluta certeza mediante a realização de uma tomografia axial computadorizada (TAC) precoce. Algumas características clínicas são muito mais frequentes nos AVCs hemorrágicos e devem ser utilizadas no diagnóstico diferencial enquanto não se realiza a TAC: início em atividade, cefaleia, vômitos, PA muito elevada e perturbação precoce da vigília (Ferro, J. e Pimentel, J., 2006).

Consoante o tempo de evolução o AVC é designado de forma diferente. Nalguns doentes, os sintomas, depois de instalados, são transitórios, ou seja, desaparecem completa e espontaneamente em menos de vinte e quatro horas, em geral ao fim de alguns minutos. Designa-se esta situação por AIT, geralmente causado por êmbolos de pequenas dimensões, êmbolos de agregados plaquetários ou hipoperfusão secundária a uma estenose crítica de uma artéria a montante. Noutros, os sinais neurológicos agravam-se progressivamente ou aparecem novos sintomas focais. Fala-se então de AVC em progressão (Ferro, J. e Pimentel, J., 2006; AHA, 2014).

III.2 Prevenção/ Tratamento do AVC

Apesar de o envelhecimento populacional pressionar o aumento do número de AVCs em cada ano, é possível prevenir o AVC se forem aplicadas as recomendações e as evidências terapêuticas na prevenção primária e secundária, se for feita a monitorização dos efeitos terapêuticos, da aderência aos fármacos e a investigação etiológica completa da doença (Rodrigues, M., 2010).

III.2.1 Prevenção primária

A prevenção primária tem como objetivo reduzir o risco de um AVC nos indivíduos até aí assintomáticos. As recomendações para o tratamento do AVC isquémico e do AIT da Organização Europeia do AVC (ESO) estabelecem os primeiros passos a tomar no controlo dos fatores de risco vascular (Rodrigues, M., 2010).

No controlo dos fatores de risco recomenda-se a avaliação regular da PA, da glicemia e do colesterol e assim como o seu controlo através de modificações do estilo de vida e de

uma terapêutica farmacológica individualizada; o tabagismo deve ser descontinuado; o consumo de bebidas alcoólicas deve ser moderado; a prática de exercício físico deve ser encorajada; recomenda-se uma dieta com baixo teor de sal e gorduras saturadas, elevado teor de frutos, vegetais e fibras; o índice de massa corporal (IMC) não deve ser elevado; não se recomenda suplementos de vitaminas antioxidantes nem terapêutica de substituição para prevenção primária do AVC (ESO, 2008).

Segundo a ESO o ácido acetilsalicílico (AAS) é considerado o fármaco de primeira escolha, não sendo recomendado outro antiagregante na prevenção primária (ESO, 2008).

Mais recentemente, numa revisão sistemática de seis ensaios, que incluiu 95000 indivíduos, o AAS *versus* controlo foi analisado a longo prazo na prevenção primária em indivíduos sem manifestação cardiovascular ou doença vascular cerebral. Não se registou uma diferença estatisticamente significativa na redução de AVCs, tendo-se verificado um aumento do número de hemorragias gastrointestinais e extracranianas. Conclui-se que o risco de mortalidade vascular não foi alterado pelo tratamento com AAS. Deste modo, a Sociedade Europeia de Cardiologia (SEC) e mais oito outras sociedades europeias consideram que o AAS não pode ser recomendado na prevenção primária devido ao aumento de hemorragias graves (DGS, 2013).

Ainda que as recomendações de prevenção primária sejam conhecidas, parece existir dificuldade na transposição para a prática clínica. Só a total adesão às recomendações terapêuticas para a prevenção primária poderá diminuir as taxas de incidência de AVC (Rodrigues, M., 2010).

III.2.2 Prevenção secundária

A prevenção secundária consiste no conjunto de medidas a adotar após um AVC para evitar a sua repetição ou a ocorrência de outro evento vascular. A prevenção secundária compreende medidas gerais (estilo de vida saudável, dieta do tipo mediterrânico, exercício físico regular e controlo do peso corporal), controlo dos fatores de risco vascular, já referidos anteriormente, e terapêutica farmacológica (Ferro, J. e Pimentel, J., 2006).

III.2.3 Terapêutica farmacológica no AVC isquémico

Os doentes com AVC agudo devem ser referenciados de imediato para uma urgência hospitalar e internados numa unidade de AVC para serem submetidos ao único tratamento eficaz, trombólise (Ferro, J. e Pimentel, J., 2006).

A trombólise consiste no tratamento com fibrinolíticos como por exemplo o ativador do plasminogenio tecidual recombinante (rTPA). Este é administrado por via endovenosa, até três horas após o início do quadro clínico e implica, previamente, a realização de uma TAC. Desta forma, ocorre degradação dos trombos (Katzung, 2006).

Nos AVCs isquémicos a terapêutica antitrombótica (profilática de longo prazo) a utilizar depende do tipo fisiopatológico do AVC. Os indivíduos que tenham tido um AVC isquémico não cardioembólico ou um AIT devem fazer antiagregação com AAS ou triflusal, ou AAS + dipyridamol ou clopidogrel. Se a causa for cardioembólica (por exemplo fibrilação auricular) deve usar-se anticoagulação oral prolongada com varfarina ou dabigatrano (DGS, 2013).

i. Anticoagulantes orais

Antagonistas da vitamina K

Os anticoagulantes cumarínicos bloqueiam a carboxilação de vários radicais livres de glutamato existentes na protrombina e nos fatores II, VII, IX e X bem como nas proteínas anticoagulantes endógenas C e S. O bloqueio resulta na formação de moléculas incompletas que são biologicamente inativas no processo de coagulação. O bloqueio da carboxilação ocorre devido à desativação oxidativa da vitamina K. O anticoagulante inibe a enzima epóxi-redutase da vitamina K, o que impede a interconversão cíclica desta vitamina. Pode dizer-se então que os fatores de coagulação II, VII, IX e X são dependentes da vitamina K (Katzung, 2006) – Figura 10.

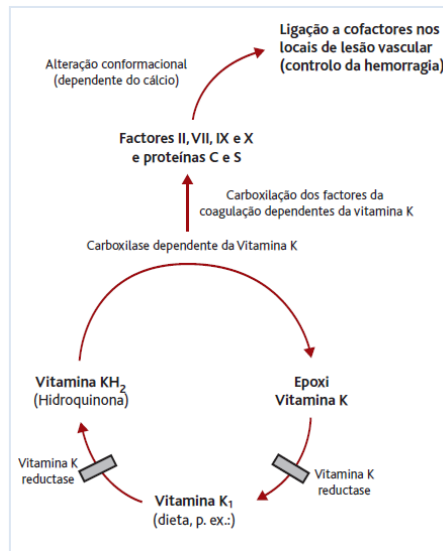


Figura 10: Ciclo da vitamina K (Lima, N., 2008).

A varfarina é um exemplo de um anticoagulante oral amplamente utilizado na prevenção do AVC. A terapêutica com varfarina e outros fármacos anticoagulantes é monitorizada pela medição da razão normalizada internacional (INR), uma medida normalizada a nível internacional para minimizar as variações nos valores do tempo de protrombina (TP) entre laboratórios diferentes (Lima, N., 2008). As complicações mais importantes e frequentes que podem resultar de uma interação com a varfarina estão relacionadas com uma alteração do INR. Valores acima e abaixo do padronizado resultam num aumento do risco de hemorragia ou num possível evento tromboembólico respetivamente (Nadkarni *et al.*, 2012).

Inibidores diretos da trombina

Apesar de a varfarina ser um fármaco eficaz na prevenção do tromboembolismo venoso, AVC e no tratamento da embolia sistémica, apresenta uma janela terapêutica estreita, exhibe uma enorme variabilidade em termos de dose-resposta de pessoa para pessoa e é alvo de numerosas interações alimentares e medicamentosas que podem ser responsáveis pelo aumento do seu efeito anticoagulante (risco de eventos hemorrágicos) ou pela inibição da sua ação, colocando o doente em risco de sofrer um evento tromboembólico. Pelos motivos referidos anteriormente há uma procura constante de fármacos mais seguros que não necessitem de uma constante monitorização (Ghanima *et al.*, 2013).

Em 2010 a FDA autorizou a introdução no mercado do primeiro fármaco inibidor direto da trombina, o dabigatrano. Este fármaco exerce um efeito anticoagulante através da sua ligação direta à trombina e consequente inibição. É um fármaco tão eficaz quanto a varfarina, apresenta menos interações medicamentosas e um menor risco de hemorragias (Ghanima *et al.*, 2013; Schulman e Crowther, 2012). A prescrição do dabigatrano está indicada na prevenção do AVC provocado por embolismo em indivíduos com fibrilação auricular não valvular e em indivíduos medicados com varfarina que apresentam dificuldade no controle do INR (Ganetsky *et al.*, 2011; Schulman e Crowther, 2012).

Inibidores indiretos da trombina

Os inibidores indiretos da trombina são assim denominados pelo facto de o seu efeito antitrombótico ser exercido através da interação com a antitrombina (Katzung, 2006).

Uma das limitações da heparina (fármaco usado na terapêutica de curta duração) é a sua incapacidade de inativar a trombina ligada à fibrina e o fator Xa ligado às plaquetas ativadas dentro do trombo, podendo este continuar a crescer mesmo sob terapêutica com heparina (Pereira, M., 2012).

Inibidores diretos do fator Xa

Com o intuito de ultrapassar as limitações da heparina, surgiram os fármacos capazes de inibir diretamente o fator Xa sem o recurso à antitrombina como cofator, como por exemplo o rivaroxabano e o apixabano. Estes fármacos são administrados por via oral ao contrário da heparina (Pereira, M., 2012).

ii. Antiagregantes plaquetários

Os agentes antiplaquetários são classificados segundo o seu mecanismo de ação: podem inibir o metabolismo das prostaglandinas (caso do AAS e triflusal), inibir a agregação plaquetária induzida pela adenosina difosfato (ADP) (caso do clopidogrel) ou bloquear os recetores de GP IIB/IIIA das plaquetas (abciximab) (Katzung, 2006).

O efeito antiagregante plaquetário do AAS está relacionado com a capacidade de o composto inibir a COX e impedir desse modo a formação do tromboxano A₂ (agente agregante). Esta ação é irreversível. O AAS pode também inibir a formação de prostaciclina (prostaglandina I₂), inibidoras da agregação plaquetária nos vasos sanguíneos. Esta ação, no entanto, é reversível (Ferro, J. e Pimentel, J., 2006).

O clopidogrel ao ligar-se irreversivelmente ao recetor P₂Y₁₂ na superfície da plaqueta inibe a agregação plaquetária induzida pelo ADP (Fontes-Carvalho e Albuquerque, 2010).

O abciximab é um antagonista do complexo recetor GP IIB/IIIa plaquetário. Este complexo atua como recetor, principalmente, para o fibrinogénio. A ativação do recetor constitui a via final da agregação plaquetária (Katzung, 2006).

III.3 Interações medicamentosas

III.3.1 Interações farmacocinéticas

i. Absorção

As resinas sequestradoras de ácidos biliares, tais como a colestiramina apresentam a capacidade de sequestrar os ácidos biliares. Após a sua ingestão por via oral, são capazes de estabelecer ligação com moléculas com carga negativa no intestino inibindo, desta forma, a reabsorção dos ácidos biliares. São usadas no tratamento das dislipidemias. A colestiramina interage com a varfarina diminuindo a sua absorção, o efeito terapêutico e consequente aumento do INR. Sendo assim, a varfarina não deve ser tomada nas duas horas anteriores nem nas seis horas seguintes à toma destas resinas (Lima, N., 2008).

Quando administrada por via oral, a varfarina tem absorção rápida e quase completa pelo trato gastrointestinal. No entanto, a presença de alimentos reduz a sua absorção (Teles *et al.*, 2012).

A varfarina é absorvida por difusão passiva através das membranas biológicas no trato gastrointestinal. Não há conhecimento que esta seja absorvida por algum transportador. Produtos naturais como o *Aloé vera*, a Cáscara sagrada, o Ruibarbo e a *Jalap* (planta de origem mexicana) têm a capacidade de se ligarem à varfarina e diminuir a sua absorção (Ge *et al.*, 2014).

O dabigatrano está dependente da Gp-P para atravessar a parede intestinal. Fármacos capazes de inibir ou induzir a Gp-P podem interferir com a sua absorção (ver tabela 3). Alguns fármacos com relevância clínica capazes de inibir a Gp-P e aumentar a concentração de dabigatrano são: a quinidina, o verapamilo, o cetoconazol e a amiodarona. Por outro lado, a administração conjunta com a rifampina, um potente indutor da Gp-P, diminui a concentração de dabigatrano até 50% (Schulman e Crowther, 2012).

A absorção do dabigatrano e, conseqüentemente, a sua concentração plasmática fica comprometida com a ingestão de alimentos (Ganetsky *et al.*, 2011).

ii. Distribuição

A varfarina é um fármaco que se liga fortemente à albumina plasmática. Fármacos ou produtos naturais que compitam para a mesma proteína plasmática deslocam a varfarina, provocando um aumento da sua concentração livre e o aumento da sua atividade anticoagulante. Contudo, este não é o principal mecanismo de interação com a varfarina (Ge *et al.*, 2014; Teles *et al.*, 2012).

iii. Metabolização

O clopidogrel, sendo um pró-fármaco, necessita de ser metabolizado no fígado através das isoenzimas do citocromo P450, processo que ocorre em dois passos: inicialmente forma-se um componente intermediário, designado 2-oxo-clopidogrel e, em seguida, após uma segunda reação de oxidação, forma-se o metabolito ativo. Neste processo de bioativação do clopidogrel, a isoenzima CYP2C19 desempenha um papel fundamental

em ambos os passos, embora estejam envolvidas outras isoenzimas como a CYP3A4, a CYP2C9, a CYP2B6, entre outras (Bates *et al.*, 2011).

Na prática clínica é frequente a utilização profilática de inibidores da bomba de prótons (IBP) em doentes medicados com clopidogrel, sobretudo em doentes a fazer dupla anti-agregação plaquetária (AAS e clopidogrel). Mais de 60% dos indivíduos com anti-agregação dupla tomam IBPs com o objetivo de reduzir o risco de eventos gastrointestinais, nomeadamente o risco de hemorragia gastrointestinal provocado pelos dois fármacos (Fontes-Carvalho e Albuquerque, 2010).

A interação medicamentosa que ocorre quando o clopidogrel e os IBPs são administrados simultaneamente é devida a uma diminuição da conversão do clopidogrel no seu metabolito ativo. Todos os IBP são metabolizados pelo citocromo P450, sobretudo pelas isoenzimas CYP2C9 e CYP3A4, levando a uma inibição competitiva das referidas enzimas. Esta inibição ocorre em graus diferentes dependendo do fármaco em questão, sendo o omeprazol e o lansoprazol os mais potentes inibidores da CYP2C9 (Fontes-Carvalho e Albuquerque, 2010).

Nos doentes com risco gastrointestinal mais baixo, doentes com menor probabilidade de sofrer eventos gastrointestinais, os antagonistas dos recetores H₂ (com exceção da cimetidina, por se metabolizar pelo mesmo citocromo que o clopidogrel) podem ser uma alternativa aos IBP's, apesar de não apresentarem a mesma eficácia (DGS, 2013).

As interações com a varfarina podem ocorrer, também, ao nível da metabolização, quer pela potenciação, quer pela inibição do citocromo P450. A varfarina é administrada sob a forma de uma mistura racémica: a R-varfarina e a S-varfarina (cinco vezes mais potente que a anterior). A S-varfarina é metabolizada pela isoenzima CYP2C9, enquanto a R-varfarina é metabolizada pelas isoenzimas CYP1A2 e CYP3A4. Por este motivo, os fármacos capazes de interferir com a isoenzima CYP2C9 são responsáveis por interações clinicamente significativas com a varfarina, contrariamente aos que interferem com as outras duas isoenzimas (Nutescu *et al.*, 2011).

Os antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), nomeadamente a paroxetina, venlafaxina e fluoxetina, interagem com a isoenzima CYP2C9 inibindo-a. A inibição resulta num aumento do TP, do INR e possível hemorragia. Os relatos clínicos e estudos científicos sobre possíveis interações entre a

varfarina e os antidepressivos tricíclicos são menos frequentes permitindo concluir que, a interação resultante tem pouca relevância clínica (Teles *et al.*, 2012).

A rifampicina é um dos principais fármacos usado no tratamento da tuberculose. É um potente indutor do citocromo P450 e portanto, capaz de interagir com vários fármacos. A administração conjunta com a varfarina resulta num aumento da clearance desta, comprometendo o seu efeito terapêutico. O mecanismo envolvido na interação consiste na indução das isoenzimas CYP2C9, CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C19 que aceleram o metabolismo dos dois isómeros da varfarina. Nestes casos, um aumento da concentração de varfarina poderia ser eficaz mas potencialmente perigoso (Martins *et al.*, 2013).

O aumento da utilização de produtos naturais (chás, produtos de ervanária), muitas vezes desconhecido pelo médico de família, coloca uma preocupação acrescida no que se refere à segurança e eficácia do tratamento com varfarina. A interação entre a varfarina e os produtos de origem natural é considerada a mais preocupante não só pela existência de uma enorme variedade de produtos em que esta interação está comprovada como pelo facto de se saber que existem muitos outros, em que a interação é desconhecida, mas que podem ser, também, potencialmente perigosos (Ge *et al.*, 2014).

O *ginseng*, conhecido pelo seu efeito estimulante, é uma planta tropical cujas raízes são utilizadas para manter o bem-estar físico e tratar a fadiga mental. Vários estudos relatam a sua possível interação com a varfarina através da inibição do seu metabolismo e consequente aumento do efeito terapêutico (Ge *et al.*, 2014).

O hipericão é utilizado muitas vezes na forma de chá. Um ensaio clínico demonstrou que o hipericão tem a capacidade de induzir o citocromo P450 (CYP1A2, CYP3A4 e CYP2C9), aumentando a metabolização da varfarina e inibindo, desta forma, o seu efeito anticoagulante (Ge *et al.*, 2014).

Uma das razões pelo qual o dabigatrano é considerado um fármaco mais seguro quando comparado com a varfarina é o facto de este não ser metabolizado pelas isoenzimas do citocromo P450, e portanto, não serem esperadas interações a este nível (Ganetsky *et al.*, 2011).

Nas tabelas 10, 11 e 12 são mencionadas todas as interações farmacocinéticas do tipo fármaco vs. fármaco, fármaco vs. alimento e fármaco vs. produto natural, respetivamente.

Tabela 10: Interações farmacocinéticas do tipo fármaco vs. fármaco na prevenção e/ou tratamento do AVC

Fármaco Recetor	Fármaco Precipitante	Mecanismo de Interação	Reação Adversa	Fonte
Dabigatrano	Quinidina/ Verapamilo/ Cetoconazol/ Amiodarona	Inibição da Gp-P. Aumento da concentração de dabigatrano	Risco de hemorragia	(Schulman e Crowther, 2012)
Varfarina	Colestiramina	Diminuição da absorção da varfarina	Risco de tromboembolia	(Lima, N., 2008)
Varfarina	Rifampicina	Indução das isoenzimas CYP2C9, CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C19. Aumento da metabolização da varfarina	Diminuição do efeito terapêutico da varfarina	(Martins <i>et al.</i> , 2013)
Varfarina	Paroxetina Venlafaxina Fluoxetina	Inibem a CYP2C9. ↑ do tempo de protrombina. ↑ INR	Risco de hemorragia	(Teles <i>et al.</i> , 2012)
Varfarina	Fenobarbital, Ciclosporina	Aumento da metabolização da varfarina (↓ INR)	Risco de tromboembolia	(Lima, N., 2008)
Varfarina	Itraconazol, amiodarona	Diminuição da metabolização da varfarina (↑ INR)	Risco de hemorragia	(Lima, N., 2008)
Varfarina	Ciprofloxacina Clotrimoxazol Eritromicina Fluconazol Isoniazida Metronidazol	Inibem as enzimas responsáveis pela metabolização da varfarina. ↑ INR	Risco de hemorragia	(Nutescu <i>et al.</i> , 2011)
Varfarina	Clofibrato Diltiazem Fenofibrato Propafenona Propranolol, Fenilbutazona, Piroxicam, Citalopram, Entacapone, Cimetidina, Omeprazol, Esteroides anabolizantes	Inibem as enzimas responsáveis pela metabolização da varfarina. ↑ INR	Risco de hemorragia	(Nutescu <i>et al.</i> , 2011)
Varfarina	Griseofulvina Ribavirina Mesalazina Barbituricos Carbamazepina Mercaptopurina	Induzem as enzimas que metabolizam a varfarina. ↓ INR	Risco de tromboembolia	(Nutescu <i>et al.</i> , 2011)
Clopidogrel	IBP's, Trazodona	Inibição competitiva da isoenzima CYP2C19. Diminuição da bioativação do clopidogrel	Diminuição do efeito antiagregante. Risco de tromboembolia	(Fontes-Carvalho e Albuquerque, 2010)
Clopidogrel	Rifampicina	A rifampicina induz a CYP2C19 e aumenta a conversão do clopidogrel no seu metabolito ativo	Risco de hemorragia	(Bates <i>et al.</i> , 2011)

Tabela 11: Interações farmacocinéticas do tipo fármaco vs. alimento na prevenção e tratamento do AVC.

Fármaco	Alimento	Mecanismo de interação	Reação adversa	Fonte
Dabigatrano	Alimentos	Os alimentos comprometem a absorção do dabigatrano	Diminuição do efeito terapêutico	(Ganetsky <i>et al.</i> , 2011)
Varfarina	Alimentos	Os alimentos reduzem a absorção de varfarina	Diminui o efeito terapêutico da varfarina	(Teles <i>et al.</i> , 2012)
Varfarina	Toranja	Inibe a CYP3A4 e CYP2C9, interferindo com o metabolismo da varfarina	↑ INR. Risco de hemorragia	(Ge <i>et al.</i> , 2014)
Varfarina	Limoneno	Inibe a enzima CYP2C9	↑ INR. Risco de hemorragia	(Nutescu <i>et al.</i> , 2011)

Tabela 12: Interações farmacocinéticas do tipo fármaco vs. produto natural na prevenção e/tratamento do AVC

Fármaco	Produto Natural	Mecanismo de interação	Reação Adversa	Fonte
Varfarina	<i>Aloé Vera</i> e Cáscara sagrada	O Aloé Vera e a Cáscara sagrada reduzem a absorção da varfarina	Risco de tromboembolia	(Ge <i>et al.</i> , 2014)
Varfarina	<i>Giseng</i> (Estimulante)	O <i>giseng</i> inibe o metabolismo da varfarina. Aumenta o efeito terapêutico desta	Risco de hemorragia	(Ge <i>et al.</i> , 2014)
Varfarina	Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>) (Alívio dos sintomas depressivos)	Aumenta a metabolização da varfarina, inibindo o seu efeito anticoagulante	Risco de tromboembolia	(Bates <i>et al.</i> , 2011)
Dabigatran	Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>) (Alívio dos sintomas depressivos)	Induz a Gp-P e diminui a concentração plasmática do dabigatran.	Risco de tromboembolia	(Schulman e Crowther, 2012)
Clopidogrel	Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>) (Alívio dos sintomas depressivos)	Induz a atividade da isoenzima CYP3A4 aumentando desta forma o efeito terapêutico do clopidogrel	Risco de hemorragia	(Ge <i>et al.</i> , 2014)
Anticoagulantes e antitrombóticos	Camomila (<i>Matricaria chamomilla</i>) (ansiedade, irritações cutâneas, ação anticancerígena)	Pode aumentar o efeito do fármaco devido ao conteúdo em derivados cumarínicos	Risco de hemorragia	(Mendes <i>et al.</i> , 2010)
Varfarina	Valeriana (ansiolítico, tranquilizante)	Inibe a enzima CYP3A4	Risco de hemorragia	(Nutescu <i>et al.</i> , 2011)
Varfarina	Hortelã – pimenta. (Tratamento de debilidades do estômago, cólicas. Constipações e irritações cutâneas)	Inibe as isoenzimas CYP1A2, 2C9, 2C19 e 3A4	Risco de hemorragia	(Nutescu <i>et al.</i> , 2011)
Varfarina	Eucalipto. (Tratamento das afecções das vias respiratórias)	Inibe as isoenzimas CYP1A2, 2C9, 2C19 e 3A4	Risco de hemorragia	(Nutescu <i>et al.</i> , 2011)

III.3.2 Interações farmacodinâmicas

O mecanismo pelo qual as interações modificam a farmacodinâmica da varfarina pode ser sinérgico, quando um fármaco compromete a hemostasia, ou antagônico competitivo, por exemplo o efeito da vitamina K (Teles *et al.*, 2012).

O efeito sinérgico resulta, na maior parte das vezes, da administração concomitante da varfarina com um agente antiagregante. Por exemplo, o AAS e outros AINEs aumentam o risco de hemorragia através do efeito aditivo da varfarina. Além disso os AINEs também podem provocar lesões gástricas, aumentando, desta forma, o risco de hemorragia digestiva. Os antibióticos também potenciam o efeito da varfarina. Alteram a flora intestinal e diminuem, deste modo, a quantidade de vitamina K disponível para ser absorvida. A situação agrava-se quando se trata de um antibiótico que também inibe a metabolização pela isoenzima CYP2C9 (Lima, N., 2008).

A alimentação de indivíduos que fazem terapia anticoagulante com varfarina deve ser cuidada, principalmente no que toca a alimentos ricos em vitamina K. Estes alimentos interagem com a varfarina, uma vez que a vitamina K exógena (proveniente da dieta, por exemplo) pode contornar o antagonismo da varfarina, conseguindo produzir o cofator (vitamina KH_2) necessário à carboxilação das proteínas da coagulação dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX, X e proteínas C e S). A vitamina K está presente em maior quantidade nos alimentos de origem vegetal, especialmente nos de cor verde-escura e com folhas. Tal é o caso dos espinafres, couve-galega, alface, salsa e brócolos, entre outros. Geralmente, quanto mais verde for a planta maior a quantidade de vitamina K. Outras fontes de vitamina K da dieta são as sementes de uva, o leite de soja e a maionese. Não está indicado que os doentes a tomar varfarina evitem, em absoluto, os alimentos ricos em vitamina K, acima referidos. Recomenda-se, no entanto, que façam uma ingestão moderada e constante destes alimentos (Lima, N., 2008).

A interação aditiva entre produtos fitoterápicos e a varfarina pode resultar da presença de substâncias análogas às do anticoagulante potenciando o seu efeito ou à presença de extratos vegetais com reconhecida ação antiagregante plaquetária. Por exemplo, os gengenolidos B, constituintes principais de *Ginkgo biloba* têm um reconhecido efeito inibidor do fator de ativação plaquetária (Barata, J., 2008).

O dabigatrano não deve ser usado com outros fármacos anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários para evitar o efeito sinérgico entre fármacos e consequentes hemorragias (Ghanima *et al.*, 2013).

O clopidogrel, através da inibição do recetor P2Y₁₂ da superfície das plaquetas, aumenta a concentração intracelular de AMPc, um importante sinalizador da inibição da agregação plaquetária, favorece os mecanismos antiagregantes endógenos. A cafeína apresenta um efeito sinérgico aumentando os níveis de AMPc e consequentemente o risco hemorrágico. Outras metilxantinas, como a teofilina produzem o mesmo efeito (Bates *et al.*, 2011).

O alho, é conhecido pela sua atividade antiagregante plaquetária, inibe a atividade da COX e consequente produção de tromboxano, tal como o AAS. A administração conjunta dos mesmos resulta num sinergismo capaz de aumentar o risco de hemorragias. Esta interação, assim como muitas outras deste tipo, não foi documentada na prática clínica. No entanto o seu uso deve ser desencorajado (Tsai *et al.*, 2013).

Nas tabelas 13, 14 e 15 são mencionadas todas as interações farmacodinâmicas do tipo fármaco *vs.* fármaco, fármaco *vs.* alimento e fármaco *vs.* produto natural, respetivamente.

Tabela 13: Interações farmacodinâmicas do tipo fármaco vs. fármaco na prevenção e/ou tratamento do AVC

Fármaco Recetor	Fármaco Precipitante	Mecanismo de Interação	Reação Adversa	Fonte
Varfarina	AAS e outros AINE's	Efeito aditivo da varfarina	Risco de hemorragias, nomeadamente digestivas	(Lima, N., 2008)
Varfarina	Antibióticos	Potenciam o efeito da varfarina (diminuem a quantidade de vitamina K para ser absorvida). Podem também inibir a metabolização pela isoenzima CYP2C9	Risco de hemorragia	(Lima, N., 2008)
Varfarina	Fluoxetina	A fluoxetina diminui os níveis de serotonina das plaquetas e inibe a agregação plaquetária	↑ INR. Aumenta o risco de hemorragia	(Lima, N., 2008)
Varfarina	Tiroxina	A tiroxina aumenta o catabolismo dos fatores de coagulação	Efeito sinérgico da tiroxina. ↑ INR. Risco de hemorragia	(Fontes-Carvalho e Albuquerque, 2010)
Varfarina	Estrogénios	Os estrogénios induzem os fatores de coagulação. Efeito pro-coagulante	Diminui o efeito da varfarina. ↓ INR. Risco de tromboembolia	(Lima, N., 2008)

Tabela 14: Interações farmacodinâmicas do tipo fármaco vs. alimento na prevenção e tratamento do AVC

Fármaco	Alimento	Mecanismo de interação	Reação adversa	Fonte
Varfarina	Alimentos ricos em vitamina K	Diminuição do efeito terapêutico da varfarina	Risco de tromboembolia	(Lima, N., 2008)
Varfarina	Leite de soja	A soja é rica em vitamina K (antagonismo) Pensa-se também que inibe a CYP2CP e CYP3A4	Diminuição do efeito terapêutico da varfarina	(Ge <i>et al.</i> , 2014)
Varfarina	<i>Ginkgo Biloba</i>	Efeito aditivo da varfarina	Risco de hemorragia	(Barata, J., 2008)
AAS	Pimenta	Propriedades antiagregantes plaquetárias	Risco de hemorragia	(Tsai <i>et al.</i> , 2013)
AAS	Alho	O alho tem atividade antiagregante. Efeito sinérgico do AAS	Risco de hemorragia	(Tsai <i>et al.</i> , 2013)
Clopidogrel	Cafeína	A cafeína, tal como o clopidogrel, aumenta a concentração intracelular de AMPc.	Risco de hemorragia	(Bates <i>et al.</i> , 2011)

Tabela 15: Interações farmacodinâmicas do tipo fármaco vs. produto natural na prevenção e/tratamento do AVC

Fármaco	Produto natural	Mecanismo de interação	Reação adversa	Fonte
Varfarina	Chá verde (<i>Camellia Sinensis</i>), Diurético. Antioxidante	A vitamina K presente no chá verde atua como antagonista da varfarina. ↓ INR	Risco de tromboembolia	(Ge <i>et al.</i> , 2014)
Fármacos antiagregantes	Orelha de leão (<i>Leonurus Cardiac</i>) Sedativa e antiespasmódica	A Orelha de leão potencia a ação dos antiagregantes	Risco de hemorragia	(Tachjian <i>et al.</i> , 2010)
Fármacos antiagregantes e anticoagulantes	Espinheiro Branco. Usado no tratamento da angina do peito	Inibe a biossíntese de tromboxano A ₂ .	Aumenta o risco de hemorragia quando associando a antiagregantes ou anticoagulantes	(Tachjian <i>et al.</i> , 2010)

V. Conclusão

É uma realidade que as DVC são a primeira causa de morbi-mortalidade em Portugal e que a hipertensão e o AVC contribuem de forma notória para esse facto. Na tentativa de contrariar as estatísticas são bastantes os esforços no desenvolvimento de fármacos capazes de prevenir e tratar este tipo de doenças. A polifarmácia é uma consequência inevitável do tratamento das DCV. A combinação de fármacos é, entre outros, o principal fator responsável pela origem da maior parte das IM. Desta forma, é clinicamente útil conhecer o mecanismo envolvido em determinada IM, visto que este pode influenciar tanto o momento como os métodos para evitar a interação.

Para facilitar o trabalho dos médicos e farmacêuticos as bases de dados informatizadas são o principal auxílio na deteção de interações assim como os sistemas de farmacovigilância implementados. No entanto existem fatores incontornáveis, entre eles a alimentação e a automedicação, baseada na maior parte dos casos em MAC, pelo simples facto de estarem mais acessíveis.

As MAC estão a tornar-se mundialmente populares, o que contribui para um elevado risco de IM indesejáveis. Do recurso a estas terapias surgem as interações com os produtos naturais. Existem alguns estudos que demonstram interações *in vitro*. No entanto, a importância destes achados para a prática clínica (interações *in vivo*) ainda é uma incógnita. Isto é, pelo facto de uma substância ativa contida numa planta ter sido capaz de interagir com o citocromo P450 *in vitro*, não significa que consiga atingir concentrações suficientes, a nível hepático, para interferir com este citocromo *in vivo*. Assim sendo recomenda-se cautela na utilização destes produtos e uma vigilância constante do seu efeito no organismo (Lima, N., 2008).

Em todas as interações, fármaco vs. fármaco/alimento/produto natural, deve ser feita uma avaliação das implicações clínicas resultantes da interação e ponderar o seu uso de forma concomitante, tendo em conta a relação risco-benefício para o indivíduo (Fontes-Carvalho e Albuquerque, 2010).

O papel do farmacêutico na identificação/ avaliação de interações medicamentosas é de extrema importância, engloba ações específicas prestadas pelo profissional em farmácias comunitárias, quanto à assistência ao paciente, que precisa de informações

básicas essenciais para o uso correto e seguro do medicamento, a fim de evitar ou minimizar possíveis interações, pois estas podem ser o marco entre o sucesso ou o fracasso do tratamento (Moreno, A. *et al*, 2007).

V. Bibliografia

Bates, E. R., Lau, W. C. e Angiolillo, D. J. (2011). Clopidogrel–Drug Interactions. *Journal of the American College of Cardiology*, 57, pp. 1251-1263.

Becker, D. E. (2011). Adverse drug interactions. *Anesthesia Progress*, 58, pp. 31-41.

Bombig, M. T. N. e Póvoa, R. (2009). Interações e associações de medicamentos no tratamento anti-hipertensivo - Antagonistas dos canais de cálcio. *Revista Brasileira de Hipertensão*, 16, pp. 226-230.

Caccia, S., Pasina, L. e Nobili, A. (2013). How pre-marketing data can be used for predicting the weight of drug interactions in clinical practice. *European Journal of Internal Medicine*, 24, pp. 217-221.

Cascorbi, I. (2012). Drug interactions-principles, examples and clinical consequences. *Deutsches Arzteblatt International*, 109, pp. 546-555; quiz 556.

Corrie, K. e Hardman, J. G. (2011). Mechanisms of drug interactions: pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 12, pp. 156-159.

Derosa, G., Ferrari, I. e Cicero, A. F. (2009). Irbesartan and hydrochlorothiazide association in the treatment of hypertension. *Current Vascular Pharmacology*, 7, pp. 120-136.

Fenner, K. S., *et al.* (2009). Drug-drug interactions mediated through P-glycoprotein: clinical relevance and in vitro-in vivo correlation using digoxin as a probe drug. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 85, pp. 173-181.

Flockhart, D. A. e Tanus-Santos, J. E. (2002). Implications of cytochrome P450 interactions when prescribing medication for hypertension. *Archives of Internal Medicine*, 162, pp. 405-412.

Fontes-Carvalho, R. e Albuquerque, A. (2010). [Clopidogrel--proton pump inhibitors drug interaction: implications to clinical practice]. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 29, pp. 1555-1567.

Friedrich, S. e Schmieder, R. E. (2013). Review of direct renin inhibition by aliskiren. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 14, pp. 193-196.

Ganetsky, M., *et al.* (2011). Dabigatran: review of pharmacology and management of bleeding complications of this novel oral anticoagulant. *Journal of Medical Toxicology*, 7, pp. 281-287.

Ge, B., Zhang, Z. e Zuo, Z. (2014). Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, pp. 957362.

Ghanima, W., Atar, D. e Sandset, P. M. (2013). New oral anticoagulants-a review. *Tidsskr Nor Laegeforen Journal*, 133, pp. 1940-1945.

Gurley, B. J. (2012). Pharmacokinetic herb-drug interactions (part 1): origins, mechanisms, and the impact of botanical dietary supplements. *Planta Medica*, 78, pp. 1478-1489.

Hamitouche, S., *et al.* (2006). Ethanol oxidation into acetaldehyde by 16 recombinant human cytochrome P450 isoforms: role of CYP2C isoforms in human liver microsomes. *Toxicology Letters*, 167, pp. 221-230.

Heuberger, R. (2012). Polypharmacy and food-drug interactions among older persons: a review. *Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics*, 31, pp. 325-403.

Hines, L. E. e Murphy, J. E. (2011). Potentially Harmful Drug–Drug Interactions in the Elderly: A Review. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 9, pp. 364-377.

Hohl, C. M., *et al.* (2001). Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Annals Emergency Medicine*, 38, pp. 666-671.

Jauregui-Garrido, B. e Jauregui-Lobera, I. (2012). Interactions between antihypertensive drugs and food. *Nutrición Hospitalaria*, 27, pp. 1866-1875.

Kurdyak, P. A., *et al.* (2012). Antidepressants, metoprolol and the risk of bradycardia. *Therapeutic Advances Psychopharmacology*, 2, pp. 43-49.

Lima, N. (2008). Varfarina: uma revisão baseada na evidência das interações alimentares e medicamentosas. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 24, pp. 475-482.

Martins, M. A., *et al.* (2013). Rifampicin-warfarin interaction leading to macroscopic hematuria: a case report and review of the literature. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 14, pp. 27.

Mateti, U. V., *et al.* (2011). Drug-drug Interactions in Hospitalized Cardiac Patients. *Journal of Young Pharmacists*, 3, pp. 329-333.

Mendes, E., Herdeiro, M. T. e Pimentel, F. (2010). [The use of herbal medicine therapies by cancer patients]. *Acta Médica Portuguesa*, 23, pp. 901-908.

Mendes, R.T. *et al.* (2012). Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 52, pp. 767-782.

Monteiro, C., Marques, F. e Ribeiro, C. (2007). Interações medicamentosas como causa de iatrogenia evitável. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 23, pp. 63-73.

Moreno, A., *et al.* (2007). Atenção farmacêutica na prevenção de interações medicamentosas em hipertensos. *Instituto de Ciências da Saúde*, 25(4), pp. 373-373.

Nadkarni, A., *et al.* (2012). Drug-drug interactions between warfarin and psychotropics: updated review of the literature. *Pharmacotherapy*, 32, pp. 932-942.

Opie, L.H. (2012). Drug interactions of antihypertensive agents. *South African Family Practice*, 54, pp. S23-S25.

Nutescu, E., Chuatrisorn, I. e Hellenbart, E. (2011). Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 31, pp. 326-343.

Pereira, M. E. A. (2012). Novos anticoagulantes orais. *Revista da ordem dos Farmacêuticos, Boletim do CIM*, 102 Março/Abril.

Prasad, K., *et al.* (2013). Use of Complementary Therapies in Cardiovascular Disease. *The American Journal of Cardiology*, 111, pp. 339-345.

Rodrigues, M. (2010). É possível prevenir o acidente vascular cerebral?. *Revista factores de Risco*, 19, pp.18-24.

Schulman, S. e Crowther, M. A. (2012). How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood*, 119, pp. 3016-3023.

Son, H., *et al.* (2014). Development of a pharmacokinetic interaction model for co-administration of simvastatin and amlodipine. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 29, pp. 120-128.

SPH - Sociedade Portuguesa de Hipertensão. Tradução Portuguesa das Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial. *Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco cardiovascular*, 39, pp. 1-90.

Stout, S. M., *et al.* (2011). Influence of metoprolol dosage release formulation on the pharmacokinetic drug interaction with paroxetine. *Journal of Clinical Pharmacology*, 51, pp. 389-396.

Tachjian, A., Maria, V. e Jahangir, A. (2010). Use of Herbal Products and Potential Interactions in Patients With Cardiovascular Diseases. *Journal of the American College of Cardiology*, 55, pp. 515-525.

Teles, J. S., Fukuda, E. Y. e Feder, D. (2012). Warfarin: pharmacological profile and drug interactions with antidepressants. *Einstein (Sao Paulo)*, 10, pp. 110-115.

Tsai, H. H., *et al.* (2013). A review of potential harmful interactions between anticoagulant/antiplatelet agents and Chinese herbal medicines. *PLoS One*, 8, pp. e64255.

Vieira, M. e Huang, S. (2012). Botanical-drug interactions: a scientific perspective. *Planta Medica*, 78, pp. 1400-1415.

Villa, J., *et al.* (2014). Clinical relevance of drug interactions between nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and antihypertensives. *Atención Primaria*, pp. 1-11.

Won, C. S., Oberlies, N. H. e Paine, M. F. (2010). Influence of dietary substances on intestinal drug metabolism and transport. *Current Drug Metabolism*, 11, pp. 778-792.

Zhang, L., *et al.* (2009). Predicting drug-drug interactions: an FDA perspective. *The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*, 11, pp. 300-306.

Crawford, M. H. (2009). Cardiology, Current diagnosis & treatment. *In: Vongpatanasin, W. Systemic Hypertension*. 4ª Edição, United States of America, Mc Graw Hill, pp. 9-21.

Delucia, R. e Oliveira-Filho, R. M. (2004). Farmacologia Integrada. *In: Delucia, R. e Oliveira-Filho, R. M. Interações medicamentosas*. 2ª Edição, Rio de Janeiro, Revinter, pp. 130-138.

Ferro, J. e Pimentel, J. (2006). NEUROLOGIA - Princípios, Diagnóstico e Tratamento. *In: Ferro, J. Acidentes Vasculares Cerebrais*. Lisboa, LIDEL, pp.77-87.

Katzung, B. G. (2006). *Farmacologia Básica & Clínica*. In: Hansten, P.D. *Apêndice II: Interações medicamentosas importantes e seus mecanismos*. 9ª Edição, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, pp. 932-942.

Longo, D. L., et al. (2013). *Medicina Interna de Harrison*. In: Gaziano, T. e Gaziano, J. *Epidemiologia das doenças cardiovasculares*. 18ª Edição, Rio de Janeiro, Mc Graw Hill, pp. 1375-1379.

Barata, J. (2008). *Terapêuticas alternativas de origem botânica*. Lisboa, Lidel.

Guanarate, P. (2012). *Stroke Care*. 1ª Edição. Sri Lanka, S. Godage & brothers Ltd.

Le Blanc, P.P. et al. (1997). *Tratado de Biofarmácia e Farmacocinética*. Porto. Instituto Piaget.

Lorescu, C e Caira, M.R. (2005). *Drug metabolismo – current concepts*. 1ª Edição, Dordrecht – Holanda, Springer.

Rang, H. P., Dale, M. M. e Ritter, J. M. *Farmacologia*. 5ª Edição. Elsevier, Rio de Janeiro, 2005.

AHA – American Heart Association. [Em linha]. Disponível em <<http://stroke.ahajournals.org/content/early/2014/04/30/STR.0000000000000024.full.pdf+html>>. [Consultado em 18/07/14].

DGS – Direção Geral de Saúde. [Em linha]. Disponível em <<http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n0202011-de-28092011-atualizada-a-19032013.aspx>>. [Consultado em 14/01/2014].

DGS - Direção Geral de Saúde. [Em linha]. Disponível em <<https://www.dgs.pt/em-destaque/dia-nacional-do-doente-com-avc-31-de-marco.aspx>>. [Consultado em 15/03/13].

DGS - Direção Geral de Saúde. [Em linha]. Disponível em <[file:///C:/Users/Marta%20Pinto/Downloads/i019186%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Marta%20Pinto/Downloads/i019186%20(2).pdf)>. [Consultado em 18/07/14].

ESO - European Stroke Organization. [Em linha]. Disponível em <http://www.congrew-switzerland.com/fileadmin/files/2013/eso-stroke/pdf/ESO08_Guidelines_Original_english.pdf>. [Consultado em 10/07/2014].

FFUP – Faculdade de Farmácia Universidade do Porto. [Em linha]. Disponível em <http://cisplatina.paginas.sapo.pt/farmacocinetica.html>. [Consultado em 01/02/14].

INE - Instituto Nacional de Estatística. [Em linha]. Disponível em <[http://www.pordata.pt/Portugal/Obitos+por+algumas+causas+de+morte+\(percentagem\)-758](http://www.pordata.pt/Portugal/Obitos+por+algumas+causas+de+morte+(percentagem)-758)>. [Consultado em 13/12/2013].

INFARMED - Instituto Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_IIICAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf>. [Consultado em 17/01/2014].

INFARMED - Instituto nacional do medicamento e Produtos de Saúde, I.P. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/portalpage/portal/INFARMED/MAIS_ALERTAS/DETALHE_ALERTA?itemid=6691405>. [Consultado em 04/03/2014].

NCCAM - Nacional Center for Complementary and Alternative Medicine. [Em linha]. Disponível em <http://nccam.nih.gov/health/whatiscom>. [Consultado em 23/01/2014].

SPAVC - Sociedade Portuguesa do Acidente vascular Cerebral. [Em linha]. Disponível em <<http://www.spavc.org/pt/>> [Consultado em 23/05/2014].

WHO - World Health Organization. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>>. [Consultado em 29/12/2013].

WHO - World Health Organization. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>>. [Consultado em 13/12/2013].

Sifarma 2000, Glintt.