

Interferência de medicamentos utilizados em doenças cardiovasculares em testes laboratoriais.

Interference drugs used in cardiovascular diseases in laboratory tests

Isabela Caroline Santos¹ Andréia Cristina Zago da Silva²

RESUMO

A interferência de medicamentos em análises clínicas assume importante papel na rotina laboratorial, pois ocorre a possibilidade de interferir em ensaios e alterar diagnósticos clínico-laboratorial. Muitos fármacos exercem efeitos *in vivo* quanto *in vitro* que podem agir de forma conjunta e causar interferência nos ensaios laboratoriais. No entanto o presente trabalho irá trabalhar com a interferência de medicamentos especificamente os cardiovasculares nos testes laboratoriais abordando as possíveis alterações positivas e negativas que o fármaco pode causar nas análises, o trabalho será feito a partir do delineamento de estudo, onde trata-se de uma revisão de bibliografia. No presente trabalho será abordado os medicamentos cardiovasculares mais utilizados pela população em geral e qual a interferência que os mesmos causam em determinados testes laboratoriais. Como exemplo podemos citar: o captopril que pode proporcionar resultados falso-positivo em cetonas na urina; enalapril que pode interferir no fator antinúcleo positivamente; a hidroclorotiazida que aumentam a concentração da ureia *in vivo*. Essas interferências podendo alterar o diagnóstico dos pacientes levando a tratamentos errôneos a partir das alterações causadas pelos medicamentos nas análises.

PALAVRAS-CHAVE: Interferência medicamentosa. Testes laboratoriais. Medicamentos cardiovasculares.

¹Graduanda no curso de Biomedicina na Universidade São Francisco – USF. E-mail: isabela_santos93@outlook.com

²Farmacêutica. Mestra em Ciências Farmacêutica: Insumos e Medicamentos e Professora na Universidade São Francisco – USF. E-mail: andreiazagosilva@ig.com.br

INTRODUÇÃO

Nos dias de hoje, com o progresso da urbanização e modernização das sociedades, além de melhores condições de vida e acesso amplo e fácil aos medicamentos, vem notando um envelhecimento na população mundial onde a mesma está sujeita cada vez mais às doenças crônico-degenerativas, que aparecem principalmente na idade adulta. Entre essas, as principais são: Diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial (HAS), câncer e doenças cardiovasculares (DCVs).

As DCVs podem acometer homens e mulheres e podem ser causadas pelos principais fatores de risco como, hipertensão arterial, tabagismo, obesidade, sedentarismo e histórico familiar. No dia-a-dia utilizasse na prática laboratorial alguns parâmetros bioquímicos para avaliação desses fatores de risco. Os mais utilizados são: colesterol total, frações de colesterol, triglicerídeos e glicemia (MARTINEZ, 2008)

As DCVs aparecem em primeiro lugar entre as causas de morte no Brasil, sendo responsável por quase em terço de óbitos totais, sendo 65% do total de mortes entre a faixa etária 30 a 69 anos de idade, sendo classificada como uma doença crônica que segundo a portaria nº 483, de 1º de Abril de 2014, são aquelas que apresentam início gradual com duração longa ou incerta, que em geral apresenta múltiplas causas e cujo tratamento envolve mudanças no estilo de vida, em um processo de cuidado contínuo que usualmente não leva a cura (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016).

A principal doença DCV é a (HAS), sendo um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cerebrovasculares e renais, sendo responsáveis por 40% das mortes por acidente vascular cerebral (AVC) está diretamente relacionado com aumento progressivo de pressão arterial (PA) a partir de 115/75mmHg de forma linear, contínua e independente, 25% por doença arterial coronariana, e com combinação com a Diabetes causa a insuficiência renal (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016). É uma condição multifatorial, que se caracteriza por níveis elevados da pressão arterial, tem alta prevalência e baixa taxa de controle. (IV DIRETRIZES BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010).

Segundo estudos apontam que a HAS em muitos dos casos tem prevalência sobre as faixas etárias prevalência entre 22,3% e 43,9%, com mais de 50% entre 60 e 69 anos e 75% acima de 70 anos; já falando em gênero foi encontrado a prevalência de

35,8% em homens e 30% em mulheres (IV DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO,2010)

Outro exemplo de doenças crônico-degenerativa que acomete a população é uma síndrome metabólica, a Diabetes, que afeta aproximadamente 7,6% da população brasileira entre 30 e 69 anos, está associada a dislipidemia e hipertensão arterial sendo ocorrida por uma disfunção endotelial, trata-se de uma síndrome decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade da insulina de exercer adequadamente sua função, caracteriza-se por hiperglicemia crônica, caracterizando pelo aumento dos níveis de glicose circulante no sangue (MOREIRA,2013).

Um outro fator para o desenvolvimento de DCVs é a obesidade, sendo uma patologia complexa e multifatorial, resultando da interação de genes, ambiente, estilos de vida e fatores emocionais (DIRETRIZES BRASILEIRAS DE OBESIDADE, 2009).

Para o tratamento das DCVs é necessário em muito dos casos os pacientes utilizarem medicamentos para regular e manter a qualidade de vida. Em casos de pacientes hipertensos faz-se necessário o uso de os diuréticos, agentes simpaticoplégicos, vasodilatadores diretos, e agentes que bloqueiam a produção e/ou ação da angiotensina. (FERREIRA,2009)

Em pacientes portadores de Diabetes Mellitus (DM) é importante a avaliação médica para inclui medidas medicamentosas quanto não medicamentosa que visam alcançar o equilíbrio metabólico. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES,2016)

No entanto os medicamentos cardiovasculares são de suma importância para a manutenção de vida do paciente e melhora no quadro da doença, uma vez que as DCVs estão presente em grande parte da população mundial.

O Objetivo do presente trabalho é relatar as doenças cardiovasculares seus fatores de risco e alertar que os medicamentos usados para o tratamento destas doenças podem causar interferências em testes laboratoriais podendo induzir o profissional a um diagnóstico errôneo ou duvidoso.

MATERIAIS E METÓDOS

Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, na qual foram utilizadas as bases *National Library of Medicine* (PUBMED), na coleção *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO), na Revista Eletrônica de Farmácia (REF), Revista e-ciência,Acervo

Brasileiro de Cardiologia, Diretrizes Brasileiras de Obesidade, Diretrizes Brasileiras de Diabetes, utilizando os seguintes descritores: hipertensão arterial, diabetes, obesidade, medicamentos cardiovasculares. O levantamento de dados foi realizado através de trabalhos nacionais na área de farmacologia, saúde pública e cardiologia. Os levantamentos de artigos foram realizados no período de Fevereiro á Setembro de 2016. Os descritores utilizados foram: doenças cardiovasculares, interferência medicamentosa em testes laboratoriais, epidemiologia das doenças cardiovasculares. Foram trabalhados com artigos que abordam especificamente a interferência de medicamentos cardiovasculares em testes laboratoriais, sendo os dados compilados em tabela para verificar o fármaco e qual teste em que ele causa interferência. Para critérios de exclusão de artigos científicos aqueles que não continham informações sobre medicamentos cardiovasculares, interferência ou doenças cardiovasculares.

Em relação a risco e benefício do estudo, o trabalho expõe ao mínimo possível de risco uma vez que trata-se de uma revisão da literatura, porém como benefício traz para a sociedade e os profissionais da saúde as possíveis interferência que medicamentos da classe cardiovascular pode causar em testes laboratoriais e levar ao diagnóstico errôneo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com as últimas diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), os fatores de risco mais evidentes no panorama da saúde cardiovascular no Brasil são tabagismo, HAS, DM, obesidade e dislipidemias. (COLTRO et al,2009)

Define-se Hipertensão Arterial (HA) quando os valores da Pressão Arterial (PA) sistólica são iguais ou maiores que 140mmHg e/ou 90mmHg para PA diastólica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO,2010). No entanto a hipertensão arterial é um estado clínico causados por vários fatores um deles são os níveis de Pressão Arterial (PA) altos. Associa-se frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010).

A DM trata-se de uma síndrome decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade da insulina de exercer adequadamente sua função, caracteriza-se por hiperglicemia crônica, caracterizando pelo aumento dos níveis de glicose circulante no

sangue (MOREIRA,2013). A constatação da DM é comprovada por meio da análise de glicemia plasmática em jejum que segue o valor de referência < 110 mg/dL correspondendo a nível glicêmico normal e > 126 mg/dl caracterizando uma hiperglicemia decorrente da presença da patologia Diabetes Mellitus é classificada em tipo 1 e tipo 2. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016)

O DM tipo 1 é caracterizado por destruição das células beta que levam a uma deficiência de insulina, sendo subdivido em tipos 1A e 1B. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016)

Diabetes Mellitus 1A (autoimune) sendo o resultado da destruição imunomediada de células betapancreáticas com consequente deficiência de insulina. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES,2016).

Diabetes Mellitus 1B (Idiopática) caracteriza-se pela ausência de marcadores de autoimunidade contra as células beta e não associação a haplótipos do sistema HLA. Os indivíduos com esse tipo de DM podem desenvolver cetoacidose e apresentam graus variáveis de deficiência de insulina. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES,2016)

A DM TIPO 2 caracteriza-se por defeitos na ação e secreção da insulina e na regulação da produção hepática de glicose. A resistência à insulina e o defeito na função das células beta estão presentes precocemente na fase pré-clínica da doença. É causada por uma interação de fatores genéticos e ambientais. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

A prevalência da obesidade tem aumentado em todo o mundo e vem se tornando o maior problema de saúde pública na sociedade moderna na maioria dos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Quando comparados aos indivíduos com peso normal, aqueles com sobrepeso possuem maior risco de desenvolver DM, dislipidemias, e HAS, condições que favorecem o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (GARDIN et al, 2009).

Caracteriza-se obesidade pelo excesso de tecido adiposo, em decorrência pelo aumento de peso (GOMES et al, 2010).

A obesidade é definida pelo Índice de Massa Corpórea IMC, (peso em Kg dividido pela estatura em metros ao quadrado), segundo critérios estabelecidos pela OMS, são classificados como indivíduos de baixo peso aqueles com $IMC < 18,5$ Kg/m²,

excesso de peso IMC > 25 Kg/m² e IMC > 30 Kg/m² indivíduos obesos (GIGANTE et al 2008). O aumento do IMC também foi associado com prevalência elevada a HAS, DM, hipertrigliceridemia e HDL- colesterol baixo.

Estudos apostam que é mais suscetível a obesidade em algumas populações em decorrência de fatores genéticos, variáveis alimentares e atividade física são fatores responsáveis pela diferença quanto à prevalência da obesidade em diferentes grupos populacionais (CAVALCANTI *et al*, 2009).

Sabe-se que a redução de peso e mudanças no estilo de vida tem efeitos benéficos nos principais fatores de risco cardiovascular. No entanto medidas educativas que estimulam mudanças no estilo de vida e hábitos alimentares são insuficientes sendo necessário o uso de medicamentos cardiovasculares afim de manter o equilíbrio (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE,2016).

A partir de coletas de dados realizado foram observados que os medicamentos cardiovasculares são utilizados por grande parte da população e notado que é a principal classe de medicamentos que causam interferência em exames laboratoriais (FERREIRA et al, 2009)

As interferências nas análises acontecem pois os fármacos causam alterações fisiológicas a que pode interferir no processo analítico, como conversão da droga em outros compostos iônicos ou mais polares, por biotransformação hepática, como oxidação, redução, conjugação e sucessivas transformações, podendo gerar resíduos metabólicos que reagem com o procedimento de análise, resultando na interferência do resultado correto (FERREIRA et al ,2009).

De acordo com a bula da marca Bayer Multistix 10 SG, o captopril também pode reduzir a sensibilidade do teste de hemoglobina em tira reagente para exame de urina, (COLOMBELI e FALKENBERG,2006). O Captopril pode ocasionar redução por efeitos fisiológicos no soro dos seguintes exames laboratoriais: enzima conversora de angiotensina (ECA), anticorpos anti-DNA, catecolaminas plasmáticas, proporção colesterol/HDL, imunoglobulina IgA e proporção LDL/HDL. Além disso, pode ocasionar redução por efeitos fisiológicos no plasma dos seguintes exames laboratoriais: angiotensina II, fator XII (FERREIRA et al, 2009)

Captopril pode proporcionar resultados falsos-positivos para detecção de cetonas na urina (COLOMBELI e FALKENBERG, 2006). Pode provocar hipercalcemia

(principalmente em pacientes com problemas renais) e hiponatremia (principalmente em pacientes sob dieta com restrição de sal ou sob tratamento concomitante com diuréticos), pode levar uma elevação dos níveis de uréia e creatinina sérica principalmente em pacientes com hipertensão renovascular, podem ocorrer também títulos positivos de anticorpos antinúcleos (FAN) e ainda elevações de aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina e bilirrubina séricas nos pacientes em uso de captopril (FERREIRA et al, 2009).

Enalapril pode causar alterações no Fator antinúcleo (FAN) positivo e velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada podem ser observados em pacientes que utilizam o enalapril (ANVISA,2016). Com a administração do enalapril foram observados aumentos de ureia sanguínea e creatinina sérica, elevação das enzimas hepáticas e/ou da bilirrubina sérica. (BIOLAB FARMACÊUTICA, 2008)

A hidroclotiazida pode aumentar a concentração de ureia. Os diuréticos tiazídicos como é o caso da hidroclorotiazida, podem causar um aumento nas dosagens de glicose e cálcio no sangue provocando por efeitos fisiológicos como uma diminuição nos valores de potássio e sódio (MOTTA, 2009).

Os diuréticos tiazídicos podem causar trombocitopenia, que se recupera após a suspensão da droga e que volta com sua reintrodução.

Propranolol pode alterar alguns testes clínicos laboratoriais, provocando níveis elevados de uréia sanguínea em pacientes com severa doença cardíaca (ANVISA,2005). O Propranolol pode causar o bloqueio da conversão periférica de T4 para T3 nos tecidos periféricos. (RAVEL, 2007).

O ponto fundamental do tratamento é a modificação do estilo de vida, a qual inclui modificações dietéticas e aumento da atividade física. A dieta com restrição calórica adequada à idade melhora a tolerância à glicose e a sensibilidade insulínica devido ao fato de diminuir a produção hepática de glicose. O exercício aumenta a sensibilidade periférica à insulina por meio da diminuição da massa gorda.

Quando as metas do tratamento não são alcançadas apenas com as mudanças de estilo de vida, a terapia farmacológica deve ser indicada. Porém mais comum encontramos tratamentos farmacológicos, sendo mais utilizado a insulina e comprimidos hipoglicemiantes orais, que ajudam a reduzir e controlar os níveis de açúcar no sangue. Em casos de Diabetes tipo 1 o tratamento normalmente é feito com

injeção de insulina, que pode se diferenciar em insulina rápida ou insulina lenta, normalmente a insulina rápida é usada antes das refeições ou logo após a refeição para manter os níveis de glicose regulados após a ingestão de alimentos, já a insulina lenta é utilizada duas vezes ao dia, pois sua ação é de 24 horas mantendo os níveis de açúcares estáveis durante todo dia. O tratamento para Diabetes tipo 2 é feito com hipoglicemiantes orais dos tipos Arcabose, Glimeprida, Sitagliptina, Metformina, Gliclozida entre outros. (ASSUNÇÃO,2007).

Cloridrato de metformina sua ação está relacionada pela captação direta da glicose, a qual é utilizada na musculatura esquelética, diminuição da glicogênese hepática e renal, redução dos níveis de glicemia, de LDL e de VLDL(lipoproteínas de densidade baixa e muito baixa), redução da absorção de glicose pelo trato gastrointestinal, aumento da conversão da glicose em lactato pelos enterócitos e a diminuição dos níveis plasmáticos de glucagon (RAVEL,2007), O cloridrato de metformina em exames laboratoriais pode causar resultados falso positivo em testes laboratoriais, pode causar resultado falso positivo em teste de cetona urinária, além de diminuir as concentrações séricas do colesterol total, do LDL e dos triglicerídeos. O lactato plasmático e o HDL podem estar aumentados (BRASIL, 2014).

Segue abaixo a tabela 1 indicando alguns dos medicamentos cardiovasculares selecionados e os exames que sofrem alterações.

MEDICAMENTO	EXAMES QUE SOFREM ALTERAÇÕES	INFORMAÇÕES TÉCNICAS
CAPTOPRIL	Redução: ECA, Catecolaminas plasmáticas, IgA, LDL, HDL, Angiotensina II, Fator XII. Falsos-positivos (elevação): U/C, FAN, TGO, FA, BT, cetonas na urina, testes de hemoglobina na urina	Os inibidores da ECA (por exemplo, captopril) são considerados mais efetivos na redução da pressão
ENALAPRIL	Falsos-positivos (elevação): FAN, VHS, U/C, TGO, TGP, BT	Enalapril é indicado para o tratamento de todos os graus de hipertensão essencial, tratamento da hipertensão renovascular e todos os graus de insuficiência cardíaca.
HIDROCLOROTIAZIDA	Elevação: U, Glic, Ca ² . Diminuição: Na/k.	A hidroclorotiazida pertence à classe de substâncias tiazídas. Esta substância tem uma ação

		diurética, isto é, aumenta a eliminação de líquidos do organismo através da urina.
PROPANALOL	Elevação: U/C	O propranolol é um medicamento betabloqueador, ou seja, inibe a estimulação dos receptores beta-adrenérgicos (beta-1 e beta-2) presentes no organismo (como no coração e nos vasos sanguíneos).
METFORMINA	Falsos-positivos: cetona urinária. Redução: CT, LDL, Trig. Elevação: HDL, lactato plasmático	A metformina ajuda a baixar o nível de glicose no sangue para um nível tão normal quanto possível.

Tabela 1: medicamentos cardiovasculares que causam interferência em exames laboratoriais.

Fonte: Revista eletrônica de Farmácia, v.85,n.4,2009

A partir das análises realizada na literatura que foram consultadas podemos notar conforme o gráfico abaixo (fig.1) que os medicamentos cardiovasculares são a classe de medicamento mais utilizadas e que causam uma maior interferência em exames laboratoriais séricos. (FELIX *et al.*,2015). Observamos no gráfico abaixo (fig.1)

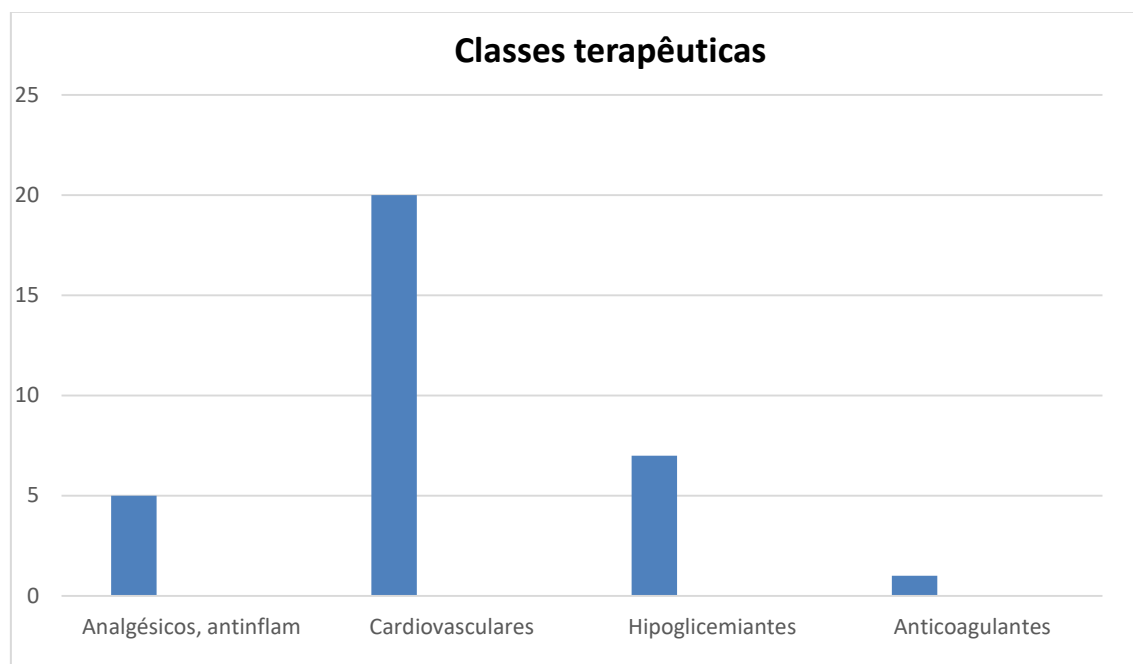


Figura 1: Representação da quantidade de fármacos utilizados de acordo com sua classe terapêutica

Fonte: Revista e-Ciência.V.3,N.1,SET.2015

CONCLUSÃO

O uso de medicamentos cardiovasculares reduz os níveis de pressão arterial e diminuição dos fatores de risco associado levando o paciente a uma melhora fisiológica e na qualidade de vida. Porém o uso destes medicamentos para tratamento DVC está associado como interferentes em exames laboratoriais através de biotransformação que o mesmo sofre com as análises laboratoriais. As interferências nas análises acontecem pois os fármacos causam alterações fisiológicas a que pode interferir no processo analítico. Drogas como o captopril podem proporcionar resultados falso-positivo em cetonas na urina. Essas interferências podendo alterar o diagnóstico dos pacientes levando a tratamentos errôneos a partir das alterações causadas pelos medicamentos nas análises.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA-AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Compêndio de bulas de medicamentos**. Vol.I(A-G)/II(H-Z).Ed.Anvisa.2005

ANVISA-BULÁRIO ELETRÔNICO. Disponível em:
<<http://bulario.bvs.br/indexx.php>>. Acessado em: 10.Set.2015

ASSUNÇÃO.T. S. URSINE.P.G. **Estudos de fatores associados á adesão ao tratamento não farmacológico em portadores de diabetes mellitus assistidos pelo programa saúde da família**, Ventosa, Belo Horizonte,2007.

BIOLAB FARMACEUTICA [on line]. Disponível:
<http://biolabfarma.com.br/>[capturado em 23 setembro 2016]

BRASIL. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. **Conceitos Técnicos**. Brasília, 2014

CAVALCANTI, Leonardo de Almeida. **Efeitos de uma intervenção em escolares do ensino fundamental I, para a promoção de hábitos alimentares saudáveis**. Tese de Mestrado, 2009, Brasília. Acesso em: 23 Set. 2016.

COLTRO, R.S.et al, **Frequência de fatores de risco cardiovascular em voluntários participantes de evento de educação e saúde.** Ver.Assoc.Med.Bras.Vol.55.N.5.2009

COLOMBELI, A.S.S., FALKENBERG M. **Comparação de bulas de duas marcas de tiras reagentes utilizadas no exame químico de urina.** Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.v.42,n.2,p.85-93,2006.

FELIX, J. *et al.*, Estudo dos Fármacos utilizados por pacientes atendidos em laboratório clínico e as possíveis alterações em exames laboratoriais. **Rev.** V.3, artigo.1, 2015.

FERREIRA, B. et al. Estudos dos medicamentos utilizados pelos pacientes atendidos em laboratório de análises clínicas e suas interferências em testes laboratoriais: uma revisão de literatura. **Revista eletrônica de Farmácia**,v.85,n.4,p.81-113,2009

GARDIN, M.N. et al. **Estado Nutricional e Presença de Fatores de Risco para Doenças Cardiovasculares em Colaboradores de uma Indústria em Santa Catarina.** *Revista Nutrição em Pauta.* Vol. 16. Num.90. p 36-41. 2009

GIGANTE et al. **Avaliação nutricional de adultos da coorte de nascimento de 1982,** Pelotas, RS. Ver Saúde Pública. Vol.4. 2008.

GOMES, Fernando et al. **Obesidade e Doenças Arterial Coronariana: papel na inflamação vascular.** Arq. Bras. Cardiol. São Paulo,v.94,n.2, p.273-279,2010.

MARTINEZ E. **O coração.** Disponível em:drauziovarella.ig.com.br/entrevistas/eulogio_martinez_1.asp. Acessado em: 09. Set.2016

MOREIRA, R. et al., **Diabetes Mellitus e depressão uma revisão sistemática.**Arq Bras Endocrinol Metab. Vol.47.nº 1, São Paulo, Fev 2013.

MOTTA, V. T. **Bioquímica Clínica Para o Laboratório: Princípios Interpretações,** 5ª edição, Medbook, 2009

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e Síndrome Metab.** [on line] abeso.org.br/atitudesaudavel/mapa-obesidade. Acessado em set 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO.IV **Diretrizes Brasileiras De Hipertensão.** Arq. Bras. Cardiol. São Paulo,v.95,n.1, sup1.1, p.I-III,2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016**. São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE OBESIDADE. **Diretrizes Brasileiras De Obesidade 2009-2010**. São Paulo. 3ª Ed