

relato de caso

# Interação medicamentosa de venlafaxina com captopril

## Drug interaction of velanfaxine with captopril

Douglas D Sucar

Núcleo de Pesquisas Prof. João da Costa Machado, Setor de Pesquisas da Unidade de Tratamento do Alcoolismo e Outras Dependências (UTAD) e Serviço de Psiquiatria do Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL/UFRN)

**Resumo** O autor descreve um caso de interação medicamentosa, em uma senhora de 53 anos de idade, com diagnóstico de depressão e de hipertensão arterial. Com níveis pressóricos estáveis, em consequência de um regime dietético e de uso do captopril – anti-hipertensivo inibidor da enzima de conversão da angiotensina –, passou a apresentar constantes descompensações do seu quadro clínico, com elevações da tensão arterial (TA), logo após a introdução da venlafaxina no seu esquema terapêutico. Esse medicamento é um potente antidepressivo de última geração, que atua no sistema nervoso central (SNC), inibindo a recaptação de serotonina e noradrenalina. Demonstra a interação pelo monitoramento da TA e aplicação do instrumento de Naranjo. Descreve as condições clínicas gerais da paciente e sua evolução, e discute os mecanismos prováveis que conduziram a interação pela hipótese que envolve o aumento de noradrenalina nos terminais sinápticos, o sistema renina-angiotensina e a bradicinina, concluindo que a venlafaxina agiu como antagonista, de modo indireto, sobre os efeitos hipotensores do captopril.

**Descritores** Relato de caso. Interação medicamentosa. Antidepressivo. Anti-hipertensivo.

**Abstract** This is a case report of drug interaction in a 53 year-old woman diagnosed with depression and arterial hypertension. As a result of a low-salt diet and the use of the captopril (an antihypertensive that inhibites the angiotensine conversion enzyme), her pressoric levels had been stable till venlafaxine was introduced in her therapeutic regime. By then she started to show an unstable clinical condition, with elevations of her arterial blood pressure (ABP). Venlafaxine is a potent last generation antidepressant drug, acting in the central nervous system (CNS) by inhibiting the reuptake of serotonin and noradrenaline. The drug interaction is demonstrated by monitoring the ABP and using the Naranjo's tool. The patient's general clinical conditions and her progress are presented, and the hypothetical mechanisms to the interaction, such as an increase of noradrenaline in the synaptic ends, the renine-angiotensine system and the role of bradycininine are discussed. The conclusion is that venlafaxine acted as an indirect antagonist, to the hypotensive effects of captopril.

**Keywords** Case report. Drug interaction. Antidepressant. Antihypertensive.

### Introdução

A hipertensão arterial é, na atualidade, a doença cardiovascular mais frequentemente encontrada, sendo a principal causa de acidente vascular cerebral. Pode conduzir a uma insuficiência cardíaca congestiva, aneurisma dissecante da aorta, infarto do miocárdio e hipertrofia ventricular esquerda.<sup>1,2</sup> Quanto à depressão, estima-se que possa acometer em média de 14% a 20% da população, em um determinado período de vida.<sup>3,4</sup> É um grave problema de saúde pública, já que conduz a inúmeros prejuízos

na qualidade da vida humana, em função de sua elevada taxa de morbidade, incapacidade para o trabalho, sofrimento moral/existencial, além de elevado risco para o suicídio.<sup>5,6</sup>

Em função da alta incidência dessas patologias, tornou-se muito comum na clínica médica diária a presença do paciente fazendo uso da associação de um medicamento antidepressivo com um anti-hipertensivo. Tal fato determina ao clínico, de forma categórica, a necessidade de ter um conhecimento cada vez mais elaborado sobre essas classes de medicamentos, prin-

Recebido em 10/5/2000. Aceito em 8/6/2000.

Fonte de financiamento não declarado.

Conflito de interesse inexistente.

principalmente em relação às interações medicamentosas. Em função das características fisiopatológicas dessas entidades clínicas e da complexidade e índice terapêutico estreito desses medicamentos, graves complicações poderão ser precipitadas pelas suas interações, com relação a uma escolha ou manuseio inadequado dos remédios.<sup>7,8</sup>

No presente caso clínico houve contato com uma paciente padrão, em relação ao plano epidemiológico e clínico descritos acima, no qual se documentou a interação medicamentosa indesejável entre venlafaxina e captopril.

A venlafaxina é um novo antidepressivo, de potente ação bloqueadora da recaptção de noradrenalina e serotonina, de modo que, poderá elevar a tensão arterial (TA) de pacientes normotensos, geralmente em níveis não patológicos sem, portanto, implicar em repercussões clínicas significativas. Entretanto, em pacientes portadores de labilidade dos seus níveis pressóricos, ou hipertensos, essa alteração da TA poderá trazer conseqüências clínicas moderadas ou até graves.

Em relação às características farmacocinéticas, apresenta um excelente perfil para associação com outros medicamentos, principalmente por ter pouca ligação às proteínas plasmáticas e não ter ação significativa sobre as isoenzimas hepáticas do sistema P450. Por se tratar assim de um novo medicamento, a documentação a respeito de suas interações ainda é escassa, no entanto, alguns poucos casos de sua interação com anti-hipertensivos já foram relatados.<sup>9-14</sup>

O captopril é um anti-hipertensivo clássico, cuja ação hipotensora se estabelece basicamente pela inibição da enzima conversora de angiotensina, levando a uma redução da angiotensina II, que se liga a receptores específicos na membrana celular de vários tecidos, exercendo ação fisiológica de regulação da TA e sendo um potente vasopressor.

Apresenta perfil farmacocinético caracterizado por uma excelente absorção no trato gastrointestinal, que poderá ser reduzida em até 40% pela presença de alimentos. Tem uma baixa ligação às proteínas plasmáticas, em torno de 30%, sem ter praticamente nenhum metabolismo hepático. Apresenta um bom perfil para associação com outros medicamentos, entretanto, algumas interações indesejáveis são bem documentadas, principalmente com o lítio e com os medicamentos que aumentam a atividade simpática, como os bloqueadores ganglionares e dos neurônios adrenérgicos.<sup>1,2,7,8,15</sup>

## Relato do caso

Paciente do sexo feminino, 53 anos de idade, pesando 59 kg e medindo 1,56 m de altura, apresentando um bom estado geral no momento do seu primeiro atendimento no serviço, com humor marcadamente deprimido, anedonia, astenia, idéias de suicídio e anorexia. Colaborou com a entrevista, demonstrando capacidade para cumprir a prescrição nos horários determinados.

A paciente, anteriormente a essa primeira consulta, tratou-se para depressão com diversos outros psiquiatras, ao longo de aproximadamente cinco meses, tendo feito uso de diversos medicamentos antidepressivos sem resposta clínica satisfatória. Apresentava também história de hipertensão arterial de longa data, compensada há vários meses em valores de 130 mm Hg x 80 mm Hg, em dieta hipossódica e fazendo uso de captopril 25 mg/dia em duas tomadas, com acompanhamento regular por sua cardiologista. Não referia nenhuma outra patologia, tendo sido confirmado o diagnóstico de depressão.

Nesse mesmo dia, foi iniciado esquema terapêutico com venlafaxina, numa dosagem inicial de 25 mg/dia, em duas tomadas, uma pela manhã e outra à tarde. Essa dosagem foi sendo elevada, mais ou menos, a cada dois dias em 25 mg, até o início da resposta clínica ou até o máximo previsto de 150 mg/dia, sempre em doses fracionadas para duas tomadas ao dia.

No sexto dia de tratamento, a paciente chegou a dose de 100 mg/dia de venlafaxina, com sinais de uma excelente resposta clínica. Mantida a dosagem, dois dias após começou a queixar-se de cefaléia e mal estar abdominal, sendo então registrado por sua cardiologista um pico hipertensivo de 180 mm Hg x 110 mm Hg. A cardiologista decidiu elevar a dosagem de captopril para 50 mg em duas tomadas diárias, de doze em doze horas. A partir dessa data, a paciente passou a ter uma instabilidade nos níveis pressóricos, apresentando treze dias depois novo pico hipertensivo em valores de 160 mm Hg x 100 mm Hg, com acentuada remissão dos sintomas depressivos.

Nessa ocasião foi realizada uma pormenorizada avaliação clínica e aplicado o algoritmo de Naranjo.<sup>16,17</sup> Esse instrumento é recomendado pela Organização Mundial de Saúde e pelo Ministério da Saúde, sendo, talvez, o mais utilizado no mundo para se precisar uma reação adversa a medicamento (RAM), que tem origem em uma interação medicamentosa.<sup>16,18</sup>

Após preenchimento do algoritmo de Naranjo, obteve-se um escore total igual a 8 (Tabela), que indicava, em conjunto com

**Tabela - Preenchimento do algoritmo de Naranjo para confirmação da interação medicamentosa indesejável da venlafaxina com o Captopril.**

	Sim	Não	Não Sabe
(*) 1. Há estudos prévios acerca dessa reação	+1	0	0
2. A reação adversa ocorreu após a administração do medicamento	+2	-1	0
3. O paciente melhora quando o medicamento é retirado, ou quando se administra um antagonista específico	+1	0	0
(**) 4. A reação reaparece quando se readministra o medicamento	+2	-1	0
5. Excluído o uso de medicamentos, existem outras causas capazes de determinar o surgimento da reação	-1	+2	0
(**) 6. A reação reaparece ao se administrar um placebo	-1	+1	0
(**) 7. O medicamento foi detectado no sangue ou em outros líquidos orgânicos em concentrações consideradas tóxicas	+1	0	0
(**) 8. A reação foi mais intensa quando se aumentou a dose, ou menos intensa quando a dose foi diminuída	+1	0	0
9. O paciente já apresentou alguma reação semelhante ao mesmo medicamento ou fármaco similar	+1	0	0
10. A reação adversa foi confirmada através de alguma evidência objetiva	+1	0	0
(***) Total de pontos que confirmam a interação		8 pontos	

(\*) Foram considerados os estudos, que comprovaram interação semelhante entre a venlafaxina com os anti-hipertensivos, e a bula do Captopril

(\*\*) Não foi testado

(\*\*\*) (1) definida/provada >8 (2) provável: 5-8 (3) possível: 1-4 (4) duvidosa/condicional <1

a avaliação clínica e aferição dos níveis pressóricos, a presença de uma interação provável. Tomou-se a decisão de retirar a venlafaxina e substituí-la pela fluoxetina, em dosagem de 20 mg/dia, em uma só tomada pela manhã.

Após sete dias, realizou-se uma nova avaliação, tendo a paciente mantido a resposta clínica antidepressiva iniciada com venlafaxina e níveis pressóricos estabilizados em 140 mm Hg x 80 mm Hg. Com a manutenção desse padrão, nove meses após o início do tratamento foi dada sua alta clínica.

## Discussão

Os pesquisadores consideram como um consenso o fato de que aproximadamente 30% das depressões sejam refratárias aos tratamentos usuais com antidepressivos.<sup>19-22</sup> Essa situação tem sido determinante para que se procure novas estratégias terapêuticas, principalmente pela associação de um antidepressivo com medicamentos de outras classes, como é o caso da associação dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina com o pindolol e com a buspirona. Entretanto, essas experiências não apresentaram até o momento um resultado consistente, mesmo porque contrariam de um certo modo determinados princípios básicos de farmacologia.<sup>9,22,23</sup>

Uma outra alternativa mais recente tem sido a descoberta de medicamentos mais seletivos, com atuação em dois sistemas de neurotransmissão, como é o caso da venlafaxina, que aumenta de forma potente a neurotransmissão serotoninérgica e, principalmente, a noradrenérgica, em função direta da elevação da dosagem utilizada.

O aumento da neurotransmissão noradrenérgica poderá elevar os níveis pressóricos arteriais, plenamente compensados pelo organismo, sem repercussões clínicas patológicas em pacientes normotensos. Mas, em pacientes predispostos ou hipertensos, a elevação da TA poderá causar significativa descompensação, muito embora essa não seja esperada em pacientes submetidos a tratamentos adequados em uso de um anti-hipertensivo.

Afora as questões farmacodinâmicas, a venlafaxina apresenta excelente perfil farmacocinético para associação com outros medicamentos e também uma eficácia geral, equivalente aos antidepressivos clássicos, com a diferença de demonstrar aumento significativo de seus efeitos terapêuticos proporcional ao aumento da dose empregada, podendo determinar um início de resposta clínica mais rápida em relação aos demais antidepressivos.<sup>9-11,23-25</sup>

Mesmo com o respaldo da literatura disponível, o uso da venlafaxina no caso em estudo se justificou por mais outros

motivos: refratariedade da depressão a várias outras classes de antidepressivos, estabilidade de vários meses da TA, uso regular do anti-hipertensivo captopril, além do acompanhamento pela cardiologista.

A excelente resposta clínica de remissão dos sintomas depressivos, em função do aumento da neurotransmissão noradrenérgica, possivelmente também conduziu ao efeito indesejável de antagonizar, o efeito hipotensor do captopril, mesmo tendo a cardiologista dobrado a dose de manutenção.

Possivelmente, o aumento da atividade noradrenérgica, mediada centralmente e causada pela venlafaxina na dose de 100 mg/dia, tenha sido ampliada em uma paciente hipertensa com os mecanismos fisiológicos de controle da regulação da TA em desequilíbrio e, portanto, tendentes a exacerbarem os efeitos simpáticos vasopressores, principalmente na presença de um fator extra potencializador. Esses efeitos seriam ainda mais reativamente intensos em função da ação hipotensora contrária produzida pelo captopril que, além de diminuir a concentração de angiotensina II, aumenta a concentração da bradicinina. Logo, o aumento da neurotransmissão noradrenérgica nesse caso seria seguido por uma hiperatividade do sistema renina-angiotensina, sendo possível ainda um aumento na degradação da bradicinina, que desempenha papel decisivo na regulação dos níveis pressóricos, nessa situação, por sua ação vasodilatadora.

A interação ficou ainda mais firmada quando da retirada da venlafaxina, e o retorno gradual da TA aos níveis normais anteriores, estabilizando-se em 140 mm Hg x 80 mm Hg, na ausência de qualquer outro fator intercorrente que pudesse interferir na interação. Logo, todo o conjunto dos dados obtidos tornou desnecessário fazer a reintrodução da venlafaxina.<sup>27</sup>

## Conclusão

A venlafaxina é um potente antidepressivo, que demonstrou ter rápida ação terapêutica na proporção direta do aumento das doses empregadas. Entretanto, deverá ser evitada em pacientes hipertensos, mesmo que esses estejam submetidos a um adequado tratamento dietético e farmacológico anti-hipertensivo, devido à possibilidade de elevar a TA, com descompensação do quadro clínico, em função de uma resposta noradrenérgica ampliada.

Por ser, possivelmente esse, o primeiro caso documentado de interação medicamentosa da venlafaxina com um anti-hipertensivo no Brasil, recomenda-se que o fato seja encarado com cautela, até que novos casos sejam relatados, para se estabelecer uma definição mais completa dessa situação.

## Referências

1. Oates AJ. Fármacos anti-hipertensivos e a terapia farmacológica da hipertensão. In: Hardman JG, Limbird LE, editores. As bases farmacológicas da terapêutica. 9ª ed. México-DF. McGraw-Hill; 1996. p. 571-92.
2. Jackson EK, Garrison JC. Renina angiotensina. In: Hardman JG, Limbird LE, editores. As bases farmacológicas da terapêutica. 9ª ed. México-DF: McGraw-Hill; 1996. p. 536-54.
3. Angust J. Epidemiology of depression. *Psychopharmacol* 1992;24:133-9.
4. Guimarães FS. Distúrbios afetivos. In: Graeff FG, Brandão ML, editores. *Neurobiologia das doenças mentais*. 4ª ed. São Paulo: Lemos Editorial; 1997. p. 79-108.
5. Ustun TB, Sartorius N. Public health aspects of anxiety and depressive disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8(Suppl 1):15-20.
6. Gutiérrez JLA, Vega JMR. Algunas consideraciones terapêuticas en las depresiones resistentes. In: Labriola RF, Kalina E, editores. *Psiquiatria Biológica: Aportes Argentinos* 5. 1ª ed. Buenos Aires: Cangrejal Editores; 1997. p. 135-46.
7. Amdisen A. Lithium and drug interactions. *Drugs* 1982;24:133-9.
8. Sucar DD. Lítio x antihipertensivos: interações medicamentosas. *Rev. ABP/APAL* 1996;18:101-4.

9. Stahl SM. Psychopharmacology of antidepressants. London: Martin-Dunitz; 1997.
10. Otton SV, Ball SE, Inabat T, Sellers EM. Interaction of venlafaxine, a new antidepressant, with CYP2D6 in human liver microsomes. *Neuropsychopharmacol* 1994;10:219.
11. Richelson E. The pharmacology of antidepressants at the synapse: focus on newer compounds. *J Clin Psychiatry* 1994;5(Suppl 9):34-9.
12. Feighner JP. Cardiovascular safety in depressed patients: focus on venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 1995;56:574-9.
13. Maxmen JS, Ward NG. Psicotr3picos: consulta r3pida. 2ª ed. Porto Alegre: Artes M3dicas; 1998.
14. Bazire S. Psychotropic drug directory: the professionals' pocket handbook & aide memoire; 1999. p. 215-6.
15. Vade PR. M3cum. 4ª ed. S3o Paulo: Soriak; 1998. p. 139-42.
16. Farmacia Hospitalaria. Madrid: Emisa; 1992. p. 1717.
17. Palhano TJ. Rea33o adversa a medicamento. I Congresso da Sociedade Brasileira de Farm3cia Hospitalar. S3o Paulo, Brasil; 1996.
18. Minist3rio da Sa3de. Coordena33o de Controle de Infec33o Hospitalar. Guia B3sico para a farm3cia hospitalar. Bras3lia; 1994. p. 77-82.
19. Schatzberg AF, Cole JD, Elliot GR. Recent views on treatment resistant depression. In: Halbreich U, Feimberg SS, editors. Psychosocial aspects of nonresponse to antidepressant drugs. Washington (DC): American Psychiatric Press; 1986.
20. Seth R. Combination treatment with noradrenaline and serotonin reuptake inhibitors in resistant depression. *Br J Psychiatry* 1992;161:562-5.
21. Meltzer HY, Maes M, Elkis H. The biological basis of refractory depression. In: Nolen WA, Zohar SP, Amsterdam JD, editors. Chichester (New York): John Wiley & Sons; 1994.
22. Moller HJ. Non-response to antidepressants: risk factors and therapeutic possibilities. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9(Suppl 2):17-23.
23. Berman RM. Effect of pindolol in hastening response to fluoxetine in the treatment of major depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:37-43.
24. Tollefson GD. Adverse drug reactions / interactions in maintenance therapy. *J Clin Psychiatry* 1993;54(Suppl 8):48-58.
25. Preskorn SH. Antidepressant drug selection: criteria and options. *J Clin Psychiatry* 1994;55:6-24.
26. Ballinger A, Patchett S. Manual de Fundamentos da Cl3nica M3dica. S3o Paulo: Santos Livraria Editoria; 1999.
27. Sucar DD. Protocolo de documenta33o dos efeitos adversos, induzidos pela intera33o medicamentosa dos psicotr3picos, com os outros medicamentos utilizados na cl3nica m3dica geral. Natal-RN. Brasil: Hospital Universit3rio Onofre Lopes; 1998.

---

**Correspond3ncia**

Douglas Dogol Sucar

Rua A3u, 419, Tirol

59.020-110 Natal, RN

Tel./Fax: (0xx84) 217-2696

---