



COMPRIMIDOS EFERVESCENTES E HIPERTENSÃO ARTERIAL: QUAL A EVIDÊNCIA?

EFFERVESCENT TABLETS AND HIGH BLOOD PRESSURE: WHAT IS THE EVIDENCE?

Vânia Alheiro¹ (vaniaalheiro@gmail.com); Nuno Gonçalves¹ Celeste Marinho²

¹Interno de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar; ²Assistente Graduada em Medicina Geral e Familiar

Resumo

A relação entre a ingestão de sódio e a HTA está bem estabelecida, a OMS recomenda um limite de 5g de consumo de sal diário na população em geral, o que equivale a 2g de sódio. Sabe-se que a principal fonte de consumo de sal está associada a dieta, no entanto, outras formas de consumo são muitas vezes negligenciadas, como é o caso do sódio presente nos fármacos. O sódio é amplamente utilizado na formulação de medicamentos, podendo ser usado como princípio ativo ou como excipiente. Algumas formulações farmacêuticas contêm grandes quantidades de sódio como excipiente, como é o caso dos medicamentos efervescentes. Portanto, estes medicamentos com alto teor em sódio contribuem para a ingestão global de sódio, podendo contribuir para o aumento da tensão arterial e em consequência para o aumento do risco cardiovascular dos nossos utentes. O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão da literatura sobre a influência dos comprimidos efervescentes na pressão arterial e potencial risco cardiovascular, com recurso à classificação SORT.

Foi elaborada uma pesquisa de Normas de Orientação Clínica e guidelines, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos aleatorizados e controlados na Medline, Cochrane Library, Bandolier, DARE, TRIP Database, Evidence Based Medicine online, Clinical Evidence e Pubmed publicados entre 2008 e 2018, utilizando as palavras-chave (termos MeSH) “efervescente drugs”, “hipertension”. Para atribuição do nível de evidência e força de recomendação foi usada a Escala SORT (Strength of Recommendation Taxonomy) da American Academy of Family Physicians.

Esta revisão sistemática sugere que a exposição a drogas com alto nível de sódio, nomeadamente efervescentes, podem estar associada a um aumento da pressão arterial e consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares.

Apesar dos resultados obtidos a presente revisão destaca a escassez de evidências neste campo de investigação, sendo necessários mais estudos para caracterizar esse risco iatrogénico.

Abstract

The relationship between sodium intake and hypertension is well established, the WHO recommends a limit of 5g of daily salt consumption in the general population, which is equivalent to 2g of sodium. It is known that the main source of salt consumption is associated with diet, however, other forms of consumption are often neglected, as is the case of sodium present in drugs. Sodium is widely used in the formulation of medicines and can be used as an active ingredient or as an excipient. Some pharmaceutical formulations contain large amounts of sodium as an excipient, such as effervescent drugs. Therefore, these drugs with high sodium content contribute to the overall sodium intake, and may contribute to the increase in blood pressure and, consequently, to the increased cardiovascular risk of our users.

The aim of this study was to review the literature on the influence of effervescent tablets on blood pressure and potential cardiovascular risk, using the SORT classification.

A search for Clinical Guidance Standards and guidelines, systematic reviews, meta-analyzes and randomized controlled clinical trials was conducted at Medline, Cochrane Library, Bandolier, DARE, TRIP Database, Evidence Based Medicine online, Clinical Evidence and Pubmed published between 2008 and 2018, using the keywords (MeSH terms) “effervescent drugs”, “hypertension”. The American Academy of Family Physicians’ SORT Scale (Strength of Recommendation Taxonomy) was used to assign the level of evidence and recommendation strength.

This systematic review suggests that exposure to drugs with a high level of sodium, namely effervescent, may be associated with an increase in blood pressure and a consequent increased risk of cardiovascular events.

Despite the results obtained, the present review highlights the scarcity of evidence in this field of investigation, and further studies are needed to characterize this iatrogenic risk.

Introdução

A relação entre a ingestão de sódio e a HTA está bem estabelecida, a OMS recomenda um limite de 5g de consumo de sal diário na população em geral, o que equivale a 2g de sódio.

De fato, vários fatores ambientais e demográficos estão associados ao aumento da tensão arterial associado ao aumento da ingestão de sal: sexo (as mulheres são mais sensíveis ao sal), idade avançada, obesidade, etnia negra e condições clínicas, incluindo hipertensão pré-existente, doença renal crônica e Diabetes Mellitus.

Sabe-se que a principal fonte de consumo de sal está associada a dieta, no entanto, outras formas de consumo são muitas vezes negligenciadas, como é o caso do sódio presente nos fármacos.

O sódio é amplamente utilizado na formulação de medicamentos, podendo ser usado como princípio ativo ou como excipiente. Algumas formulações farmacêuticas contêm grandes quantidades de sódio como excipiente, como é o caso dos medicamentos efervescentes.

Portanto, estes medicamentos com alto teor em sódio contribuem para a ingestão global de sódio, podendo contribuir para o aumento da tensão arterial e em consequência para o aumento do risco cardiovascular dos nossos utentes.

Em Portugal estima-se que o consumo de sal seja em média 10,7g de sal por dia, o que equivale a mais de 4,2g de sódio, portanto este consumo extra associado aos medicamentos assume uma importância de relevo.

Metodologia

Foi elaborada uma pesquisa de Normas de Orientação Clínica e guidelines, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos aleatorizados e controlados na Medline, Cochrane Library, Bandolier, DARE, TRIP Database, Evidence Based Medicine online, Clinical Evidence e Pubmed publicados entre 2008 e 2018, utilizando as palavras-chave (termos MeSH) “efervescente drugs”, “hipertension”.

Foram considerados como critérios de inclusão:

- População: homens e mulheres saudáveis ou com Hipertensão Arterial Periférica;
- Intervenção: Toma de comprimidos efervescente;
- Comparação: Controlo (sem comprimidos efervescentes);
- Outcome: Aumento dos valores de Tensão arterial.

Foram excluídos os artigos repetidos, os que discordavam com o objetivo da revisão e os que não cumpriam os critérios de inclusão.

Para atribuição do nível de evidência e força de recomendação foi usada a Escala SORT (Strength of Recommendation Taxonomy) da American Academy of Family Physicians.

Resultados

Após a realização da pesquisa, foram encontrados 44 artigos, após leitura dos títulos foram selecionados 10, dois deles excluído após leitura do resumo. Dos 8 selecionados para leitura integral, apenas 6 cumpriam os critérios de inclusão.

No artigo “Association between cardiovascular events and sodium-containing efervescente, dispersible, and soluble drugs: nested case control study” os autores tinham como objetivo determinar se os doentes que usavam formulações efervescentes tinham maior incidência de eventos cardiovasculares, comparando com doentes que não usavam estas formulações. Para este estudo controlo randomizado foram selecionados todos os utentes que tinham pelo menos duas prescrições de medicamentos num período selecionado e foram avaliados ao longo de 7,23 anos, comparando a incidência de Enfartes Agudos do Miocárdio não fatal e morte por EAM, Acidente Vascular Cerebral não fatal e morte por AVC, HTA e outras causas de mortalidade. Concluíram que a exposição a estas formulações esteve associada a um aumento significativo de eventos cardiovascular adversos.

Na revisão sistemática “A systmatic review of the effect of paracetamol on blood pressure in hypertensive and non-hypertensive subjects” os autores tentaram perceber através de uma revisão sistemática da literatura qual a evidencia sobre o efeito do paracetamol sobre a tensão arterial, tendo identificado, para três relatos de caso, sete ensaios observacionais prospectivos, seis ensaios clínicos randomizados. Concluíram que o efeito global do paracetamol na tensão arterial não é claro necessitando mais estudos. No entanto, apesar de não estar claramente identificado, dos estudos selecionados pelos autores, os que incluíam formulações efervescentes pareciam aumentar a tensão arterial.

No estudo observacional “Bood pressure reduction in



Artigo	Força Recomendação	Nível de Evidencia
Gerge. J, et al, Association between cardiovascular events and sodium-containing efervescente, dispersible, and soluble drugs: nested case control study, BMJ, 2013	A	2
Turtle E., et al, A systematic review of the effect of paracetamol on blood pressure in hypertensive and non-hypertensive subjects, BJCP, 2012	C	3
Ubeda, A. Et al, "Blood pressure reduction in hypertensive patients after withdrawal of efervescente medication", PDS, 2009	C	3
Wei, L. et al, "Cardiovascular risk associated with sodium-containing medicines", 2014	C	3
Benitez-Camps, M et al. "Effect of effervescent paracetamol on blood pressure: a crossover randomized clinical trial" Journal of Hypertension, 2018	C	3
Perrin, G. et al, "Cardiovascular risk associated with high sodium-containing drugs: A systematic review", PLOS, 2017	B	2

hypertensive patients after withdrawal of efervescente medication" os autores selecionaram idosos hipertensos com tensão arterial não controlada tratados com paracetamol efervescente (3g/dia), alteraram do Paracetamol para comprimidos e mediram as PA antes e 4 semanas após a troca. Obtiveram como resultados uma descida da PA (2,3 mmHg de pressão sistólica (95% CI: 11.9-14.3, $p < 0.0001$) e uma redução moderada de pressão diastólica de 2,5mmHg (IC 95%: 2,1-2,9, $p < 0,0001$), concluindo uma clara relação entre a toma do paracetamol efervescente e o aumento da PA.

No artigo de opinião "Cardiovascular risk associated with sodium-containing medicines" o autor refere que em comparação com as formulações padrão, os utentes que tomam formulações efervescentes tinham 16% mais de probabilidade de desenvolver eventos cardiovascular (OR = 1,16, IC 95% 1,12-1,21), indicando que os

riscos de acidente vascular cerebral e hipertensão foram ainda maiores, (1,22 [1,16-1,29] e 7,18 [6,74-7,65]), respetivamente. Concluindo que estas formulações devem ser prescritas somente se os benefícios percebidos superarem os riscos.

No ensaio clínico randomizado "Effect of effervescent paracetamol on blood pressure: a crossover randomized clinical trial" os autores tinham como objetivo avaliar o efeito sobre a PA em doentes hipertensos que usavam paracetamol efervescente vs não efervescente. Este estudo dividiu os participantes em dois ramos, sendo que um deles começou com 21 participantes com a administração de paracetamol efervescente (1g três vezes ao dia) e posteriormente até cumprir as 7 semanas do estudo sem nenhuma administração de efervescentes, e outro ramo inverso (25 participantes). Monitorizaram a PA durante 24 horas no início e no final de cada período

de tratamento. A diferença na PAS de 24h entre os dois tratamentos foi de 3,99mmHg (intervalo de confiança de 95% 1,35-6,63; P 0,004), maior no período com efervescente. Em ambulatório registou-se uma diferença na PAS de 24 horas entre os dois grupos de 5,04 mmHg (intervalo de confiança de 95% 1,80-8,28; P0.004), maior com o paracetamol efervescente. Portanto, os autores concluíram que os comprimidos efervescentes de paracetamol são responsáveis por um aumento significativo da PA.

Na revisão sistemática “Cardiovascular risk associated with high sodium-containing drugs: A systematic review” teve como objetivo resumir a literatura existente sobre a associação do potencial risco cardiovascular associado à exposição de Para resumir as evidências de um risco cardiovascular potencial associado à exposição a drogas com altos níveis de sódio detetando possíveis fatores de risco associados a esta questão iatrogénica, incluído artigos entre 1960 e 2015. Utilizaram como limiar para as drogas com alto teor de sódio os 391 mg/dia. Preencheram os critérios de inclusão 8 estudos (estudos que relataram modificação dos marcadores de risco cardiovascular ou incidência/ prevalência de EAM e AVC entre grupos expostos a drogas com alto teor de sódio e grupos sem esta exposição). Apesar das inúmeras limitações do estudo, esta revisão sistemática sugere que a exposição a drogas com alto nível de sódio pode estar associada a um aumento da pressão arterial, com consequentemente maior risco de eventos cardiovasculares. A presente revisão destaca a escassez de evidências neste campo de investigação. Por estes motivos os autores concluído que seriam necessários mais estudos são necessários para caracterizar esse risco iatrogénico.

Conclusões

A presente revisão destaca a escassez de evidências neste campo de investigação, sendo necessários mais estudos para caracterizar esse risco iatrogénico.

Os autores destacam, como limitações desta revisão, o número limitado de estudos incluídos, com importante risco de viés, o grande heterogeneidade entre os estudos (tamanho amostral, desenho, presença de comorbilidades, e a presença de inúmeros confundidores.

Apesar das limitações, esta revisão sistemática sugere

que a exposição a drogas com alto nível de sódio, nomeadamente efervescentes, podem estar associada a um aumento da pressão arterial e consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares.

Bibliografia

1. Ubeda, A. , Llopico, J. and Sanchez, M. T. (2009), Blood pressure reduction in hypertensive patients after withdrawal of effervescent medication. *Pharmacoeconom. Drug Safe.*, 18: 417-419. doi:10.1002/pds.1701
2. Turtle, E. J., Dear, J. W. and Webb, D. J. (2013), The effect of paracetamol on BP. *Br J Clin Pharmacol*, 75: 1396-1405. doi:10.1111/bcp.12032
3. George Jacob, Majeed Waseem, Mackenzie Isla S, MacDonald Thomas M, Wei Li. Association between cardiovascular events and sodium-containing effervescent, dispersible, and soluble drugs: nested case-control study *BMJ* 2013; 347 :f6954
4. Li Wei, Isla S Mackenzie, Thomas M MacDonald & Jacob George (2014) Cardiovascular risk associated with sodium-containing medicines, *Expert Opinion on Drug Safety*, 13:11, 1515-1523, DOI: 10.1517/14740338.2014.970163
5. Perrin G, Korb-Savoldelli V, Karras A, Danchin N, Durieux P, et al. (2017) Cardiovascular risk associated with high sodium-containing drugs: A systematic review. *PLOS ONE* 12(7): e0180634. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180634>
6. Benitez-Camps, Mènciac & Morros Padrós, Rosa & Pera, Helena & Dalfó Baqué, Antoni & Bayó Llibre, Joan & Rebagliato Nadal, Oriol & Cortès Martinez, Jordi & García Sangenís, Anna & Roca, Carme & Tuero, Gabriel & Vinyoles, Ernest. (2018). Effect of effervescent paracetamol on blood pressure: A crossover randomized clinical trial. *Journal of Hypertension*. 36. 1. 10.1097/HJH.0000000000001733
7. Annex to the European Commission guideline on ‘Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use’ (SANTE-2017-11668) EMA/CHMP/302620/2017/PT