

### HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA SECUNDÁRIA AO USO DE CARBAMAZEPINA

**Marcio Peixoto Rocha da Silva<sup>1</sup>;**

Universidade do Contestado (UNC), Mafra, Santa Catarina.

<http://lattes.cnpq.br/4474107119052162>

**Giovana Hess Liskoski<sup>2</sup>;**

Universidade do Contestado (UNC), Mafra, Santa Catarina.

<http://lattes.cnpq.br/8695870669110321>

**João Silvestre Marques<sup>3</sup>;**

Universidade do Contestado (UNC), Mafra, Santa Catarina.

<http://lattes.cnpq.br/3657645471516730>

**João Victor Sedoski<sup>4</sup>;**

Universidade do Contestado (UNC), Mafra, Santa Catarina.

**Kauana dos Santos Tonin<sup>5</sup>.**

Universidade do Contestado (UNC), Mafra, Santa Catarina.

<http://lattes.cnpq.br/9779472696000019>

**RESUMO:** A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é caracterizada pela elevação sustentada da pressão arterial (PA), sendo classificada como primária ou secundária. A HAS primária é a mais comum, sem causa identificável, enquanto a secundária é atribuída a fatores específicos, incluindo o uso de medicamentos. Entre os medicamentos que podem causar HAS secundária estão os inibidores da monoamina-oxidase, antidepressivos tricíclicos, contraceptivos orais, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), e a carbamazepina. Este estudo apresenta um caso de hipertensão secundária induzida pela carbamazepina em um paciente de 28 anos com histórico de hipertensão, epilepsia e ansiedade. Após a introdução da carbamazepina, o paciente apresentou elevação significativa da PA. A retirada do medicamento e a retomada do ácido valpróico resultaram na normalização da PA. Este caso destaca a importância de monitorar a PA em pacientes que utilizam medicamentos potencialmente hipertensivos e a necessidade de ajuste terapêutico em caso de efeitos adversos. A carbamazepina, apesar de raramente causar hipertensão, deve ser considerada como possível agente causador em pacientes com hipertensão secundária.

**PALAVRAS-CHAVE:** Atenção Primária à Saúde. Medicamentos para a Atenção Básica. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.

## SYSTEMIC ARTERIAL HYPERTENSION SECONDARY TO CARBAMAZEPINE

**ABSTRACT:** Systemic arterial hypertension (SAH) is characterized by a sustained elevation of blood pressure (BP) and is classified as either primary or secondary. Primary SAH is the most common, with no identifiable cause, while secondary SAH is attributed to specific factors, including medication use. Medications that can cause secondary SAH include monoamine oxidase inhibitors, tricyclic antidepressants, oral contraceptives, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and carbamazepine. This study presents a case of secondary hypertension induced by carbamazepine in a 28-year-old patient with a history of hypertension, epilepsy, and anxiety. After introducing carbamazepine, the patient experienced a significant BP increase. Discontinuation of the medication and resumption of valproic acid resulted in BP normalization. This case highlights the importance of monitoring BP in patients using potentially hypertensive medications and the need for therapeutic adjustment in case of adverse effects. Although carbamazepine rarely causes hypertension, it should be considered a possible causative agent in patients with secondary hypertension.

**KEY-WORDS:** Primary Health Care. Drugs for Primary Health Care. Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions.

### INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é definida por elevação sustentada da pressão arterial (PA), medida com a técnica correta, em pelo menos duas ocasiões diferentes, na ausência de medicação anti-hipertensiva. Os valores de referência para o diagnóstico desta condição são PA sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e/ou PA diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg (BARROSO et al., 2021).

De acordo com a sua etiologia a HAS é classificada como primária ou secundária. Estima-se que em até 90% dos casos não seja possível estabelecer a causa da doença, e por isso classifica-se como primária. Já nos 5-10% restantes identifica-se uma causa, potencialmente tratável, sendo então classificada como HAS secundária (DINIS et al., 2017).

Identificou-se que uma das causas da HAS secundária é o uso de medicamentos (PLAVNIK F. 2002). Muitas vezes pelo uso indiscriminado de fármacos prescritos pelos médicos ou até mesmo pela automedicação (CUNHA F.; RÉGO L.; VILHENA A. 2012).

Concomitantemente a isso, as principais classes medicamentosas que podem desencadear hipertensão secundária pelo uso de medicação são: inibidores da monoamina-oxidase que atuam estimulando do sistema nervoso simpático; antidepressivos tricíclicos como a imipramina que age na estimulação do sistema nervoso simpático e na inibição da recaptação neuronal de norepinefrina; contraceptivos orais que fazem a retenção de sódio (PLAVNIK F. 2002). Além destes fármacos, os anti-inflamatórios não esteroides como o

ibuprofeno e o diclofenaco atuam diretamente sobre a COX1 e COX2 que principalmente se envolvem em interações potenciais com os anti-hipertensivos (CUNHA F.; RÉGO L.; VILHENA A. 2012).

A carbamazepina é um medicamento utilizado para o tratamento de condições como epilepsia, neuralgia do trigêmeo, e episódios maníacos e mistos do transtorno bipolar (ALRASHOOD, 2016). Seus principais efeitos colaterais são distúrbios do sono, náuseas, vômitos e anorexia, irritabilidade, ataxia, diplopia, leucopenia, edema, retenção hídrica e aumento de peso. São ainda citados como efeitos raros as perturbações da condução cardíaca, hipertensão ou hipotensão (DE ARAÚJO, D.; DA SILVA, R.; DE FREITAS, R. 2011).

## OBJETIVO

Pretendemos discutir hipertensão arterial (HAS) secundária ao uso de medicações através de um relato de caso atendido no contexto de atenção primária a saúde (APS).

## METODOLOGIA

O presente estudo se trata de um relato de um caso atendido na APS no ano de 2024 seguido de uma revisão narrativa da literatura. Como ponto de partida foram utilizadas bases de dado, MEDLINE, PubMed, Scielo e LILACS usando os descritores: Hipertensão, Reações Adversas Relacionados a Medicamentos e Carbamazepina bem como seus equivalentes nas línguas inglesa e espanhola. Inicialmente priorizamos artigos dos últimos 5 anos para comporem a revisão, porém com possibilidade de estender o período da busca para aprimorar a quantidade e qualidade dos artigos que foram utilizados. Foram incluídos trabalhos que trouxessem em seu título e ou resumo os descritores. Não foram excluídos trabalhos de nenhuma natureza e de nenhuma língua. Excluímos trabalhos que não trouxeram essas informações no título ou no resumo. Os demais trabalhos foram selecionados para serem lidos na íntegra.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um cidadão masculino de 28 anos de idade buscou sua unidade básica de saúde (UBS) de cadastro com queixa de picos de hipertensão nas últimas três semanas. Trata-se de um adulto com diagnósticos prévios de hipertensão arterial sistêmica não especificada, transtorno de ansiedade generalizado, epilepsia e retardo mental leve. Possui índice de massa corporal de 28,6, não é tabagista ou etilista e trabalha com os pais na lavoura. No momento da consulta negou qualquer tipo de alterações no seu ciclo de vida, eventos traumáticos ou estressantes recentes ou mudanças no padrão alimentar ou estilo de vida. Negou também situações álgicas. Refere ter aferido a pressão arterial (PA) em casa com

aparelho digital de pulso evidenciando valores mínimos de 150/10 mmHg. Até o momento fazia uso de losartana 50mg/ dia, amitriptilina 75mg/dia e ácido valpróico 500mg/dia.

Durante a primeira consulta foi verificada a PA mostrando valores de 158/96. Como único fator diferente referiu ter iniciado o uso de carbamazepina de 200mg sendo 1 comprimido ao dia nas últimas semanas após consulta com neurologista pois ainda apresentava quadros de pródromos de crises convulsivas. A equipe solicitou a realização de monitorização residencial da pressão arterial (MRPA) contendo 6 aferições (três diurnas e em sequência e três noturnas em sequência) por 5 dias consecutivos para confirmar o quadro hipertensivo e descartar hipertensão do jaleco branco, uma vez que o paciente já havia apresentado situações semelhantes prévias.

No retorno, 7 dias depois, traz o resultado da MRPA com médias de 164/98 no período matutino e médias de 159/95 no período noturno. Com base nos resultados foi retirada a carbamazepina e voltado para a prescrição anterior de ácido valpróico 500mg aumentando agora para 1 comprimido de 12 em 12 horas pensando em se tratar de uma hipertensão arterial secundária como efeito adverso da carbamazepina. Foi solicitado aos familiares a manterem vigilância da PA e dos sintomas de pródromo de novas crises convulsivas além de retorno nas próximas 2 semanas. Na última consulta registrada, a pessoa vem acompanhada de sua mãe referindo que não apresentou picos de PA acima de 140 por 90 mmHg após a troca das medicações.

Hipertensão secundária (HS) é caracterizada pela elevação na pressão arterial sistêmica resultante de uma causa específica. Apenas uma pequena parcela, entre 5% e 10%, dos indivíduos com pressão arterial elevada têm uma forma secundária, enquanto a maioria sofre de hipertensão primária, também conhecida como essencial ou idiopática (RIMOLDI et al., 2014).

Sabidamente que a HS é rara e o seu rastreio tem alto custo e trabalhoso, não é rentável investigar a HS em ambos os pacientes, por isso é realizado em certas pessoas que se encaixam nos parâmetros: início da hipertensão antes dos trinta anos, sem histórico familiar ou fatores de risco para hipertensão (obesidade etc.); Hipertensão resistente (>140/90mmHg apesar de três medicamentos anti-hipertensivos, incluindo uso de diurético); Hipertensão grave (>180/110mmHg); Aumento repentino da PA em paciente estável; Presença de dano em órgãos-alvo; Não diminuição da PA durante o sono (nondipping blood pressure); Uso de certos medicamentos (RIMOLDI et al., 2014).

O uso de medicamentos e outras substâncias pode desencadear um aumento significativo na pressão arterial, sugerindo a possibilidade de hipertensão secundária (WILLIAMS et al., 2018).

Exemplos comuns incluem contraceptivos orais, anti-inflamatórios não esteroides de uso prolongado, antidepressivos, antipsicóticos atípicos, corticosteroides, descongestionantes nasais e alguns medicamentos para perda de peso e antiácidos contendo sódio (WILLIAMS et al., 2018). Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e os

glicocorticoides são frequentemente os mais comuns, possivelmente induzindo a retenção de líquidos e sódio, especialmente em indivíduos com comprometimento renal. Os AINEs podem elevar a pressão arterial sistólica média em 4-5 mmHg ao longo de 24 horas, especialmente em pessoas com hipertensão prévia e em pacientes sensíveis ao sal (FLOOR-SCHREUDERING et al., 2013). Tanto os estimulantes, sejam eles os anfetaminicos e a cocaína, quanto os descongestionantes, cloridrato de fenilefrina e cloridrato de nafazolina, aumentam a pressão arterial através da ativação do sistema nervoso simpático (ATKINSON et al., 2015).

Os estrogênios, andrógenos e contraceptivos orais podem contribuir para o aumento da pressão arterial. Mulheres com hipertensão não controlada não devem utilizar contraceptivos orais. Recomenda-se o uso de agentes contendo etinilestradiol em doses reduzidas (20-30 mcg). É aconselhável recorrer a métodos alternativos de controle de natalidade (ARONOW, 2017).

Antidepressivos que possuem ação inibindo a monoamina oxidase, recaptação de serotonina-norepinefrina e antidepressivos tricíclicos podem estar associados ao aumento da pressão arterial (GROSSMAN; MESSERLI, 2012).

Corticosteroides sistêmicos, como dexametasona, fludrocortisona, metilprednisolona, prednisona e prednisolona, podem induzir hipertensão arterial, cuja gravidade está relacionada à dosagem. Alternativas de administração, como inalação ou aplicação tópica, devem ser consideradas. Mineralocorticoides, como alcaçuz, carbenoxolona, 9-alfa fluorocortisol, cetoconazol e carbenoxolona, também podem elevar a pressão arterial, e esse efeito está ligado à dose, além de associar-se à hipocalcemia, alcalose metabólica, redução da atividade da renina plasmática e níveis de aldosterona (GROSSMAN; MESSERLI, 2012).

Imunossuppressores, como ciclosporina ou tacrolimus, e agentes quimioterápicos, incluindo inibidores da angiogênese ou tirosina cinase, também podem desencadear hipertensão (COSTA; LEITÃO, 2021). Análises combinadas de estudos controlados aleatórios mostraram que o uso de ciclosporina está relacionado a uma frequência mais alta de hipertensão em comparação com o tratamento com tacrolimus (XUE et al., 2014)

Neste caso em particular, a carbamazepina foi prescrita com o propósito de diminuir as crises convulsivas do paciente no qual o estudo foi realizado. A extensa utilização deste medicamento no tratamento da epilepsia em adultos e crianças é amplamente creditada a um perfil de efeitos colaterais “menos graves” quando comparado a outros medicamentos antiepilépticos. Além de seu papel no tratamento da epilepsia, a carbamazepina é frequentemente empregada para aliviar a neuralgia do trigêmeo, dor neuropática e no gerenciamento do TAB (transtorno afetivo bipolar). (JETTE et al., 2002).

Em geral, complicações cardiovasculares são pouco comuns em medicamentos antiepilépticos. A carbamazepina, apresenta efeitos adversos mais frequentes, como sonolência, instabilidade, constipação, náusea e vômito. Além disso, há uma variedade de efeitos colaterais que afetam diferentes sistemas do corpo. Embora haja relatos de

hipertensão como um possível efeito adverso, sua incidência é considerada rara (entre  $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ) (KHARB et al., 2015).

Com a raridade desse efeito colateral, existem poucos relatos publicados no mundo sobre o fato. Em suma se recomenda a interrupção da carbamazepina e a escolha de outra medicação para continuidade do tratamento. (KHARB et al., 2015).

Uma investigação aprofundada foi realizada para examinar o possível envolvimento do hormônio antidiurético na manifestação desse efeito adverso pouco comum (BO et al., 1987). Uma das teorias levantadas para explicar a suposta resistência observada à terapia anti-hipertensiva sugere que os agentes antiepilépticos podem exercer influência sobre o complexo sistema enzimático responsável pelo metabolismo de fármacos, potencialmente reduzindo a eficácia dos medicamentos anti-hipertensivos (DOWNEY et al., 2001). Além disso, uma análise adicional propôs que a carbamazepina pode desencadear e aumentar a atividade do citocromo P450, uma enzima essencial no metabolismo de diversos fármacos anti-hipertensivos utilizados de forma regular na prática clínica (FRANGOS LORDOS et al., 2005).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo de caso destaca a importância de considerar a hipertensão arterial sistêmica secundária como um possível efeito adverso de medicamentos, incluindo a carbamazepina. Embora rara, a hipertensão induzida por carbamazepina deve ser reconhecida e tratada adequadamente, principalmente em pacientes com histórico de convulsões e hipertensão. A monitorização rigorosa da pressão arterial em pacientes que iniciam novos tratamentos farmacológicos é crucial para identificar e mitigar rapidamente quaisquer efeitos adversos. Além disso, este caso reforça a necessidade de uma abordagem individualizada no manejo terapêutico, garantindo a segurança e a eficácia do tratamento para cada paciente. Ao retirar a carbamazepina e retornar ao ácido valpróico, foi possível normalizar a pressão arterial do paciente, evidenciando a importância de uma avaliação cuidadosa e contínua dos medicamentos prescritos.

## REFERÊNCIAS

ALRASHOOD, Sara.T.. **Carbamazepine**. Riad: Excipients And Related Methodology, 2016.

ATKINSON, Hartley.C.; POTTS, Amanda.L.; ANDERSON, Brian.J. **Potential cardiovascular adverse events when phenylephrine is combined with paracetamol**: simulation and narrative review. Auckland: European Journal of Clinical Pharmacology, 2015.

ARONOW, Wilbert. S. **Drug-induced causes of secondary hypertension**. Valhalla: Annals of Translational Medicine, 2017.

BARROSO, Weimar Kunz Sebba et al. **Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial –**

2020. Rio de Janeiro: Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2021.

BO, Gian-Paolo. et al. **Arterial hypertension caused by carbamazepine**. Genova: Rivista Di Neurologia, 1987.

COSTA, Tiago.; LEITÃO, Diana C. C.. **Hipertensão secundária**: abordagem nos cuidados de saúde primários. Porto: Revista Portuguesa de Clínica Geral, 2021.

CUNHA, Fernanda; RÊGO, Luciana; VILHENA, Andrezza. **Medicamentos como fatores de risco para hipertensão arterial secundária: um saber necessário para a enfermagem**. Belém: Enfermagem Brasil, 2012.

DEARAÚJO, Diego. S.; DASILVA, Helen. R. R.; DE FREITAS, Rivelilson. M. **Carbamazepina**: uma revisão de literatura. Goiânia: Revista Eletrônica de Farmácia, 2011.

DINIS, Paulo Gomes et al. **Hipertensão Arterial Sistêmica Secundária**: incertezas do diagnóstico. Coimbra: Acta Médica Portuguesa, 2017.

DOWNEY, Patrício.; FAJURI, Alejandro.; VALDÉS, Glória. **Refractory arterial hypertension and the use of anticonvulsant drugs**: Case report. Santiago: Revista Medica De Chile, 2001.

FLOOR-SCHREUDERING, Annemieke. et al. **NSAID–antihypertensive drug interactions**: Which outpatients are at risk for a rise in systolic blood pressure? European Journal of Preventive Cardiology, Leiden: 2013.

FRANGOS LORDOS, Emilia. et al. **Drug-induced refractory arterial hypertension**. Genebra: Revue Medicale Suisse, 2005.

GROSSMAN, Ehud; MESSERLI, Franz. H. **Drug-induced Hypertension**: An Unappreciated Cause of Secondary Hypertension. Israel: The American Journal of Medicine, 2012.

JETTE, Nathalie. et al. **Carbamazepine-induced hypertension**. Ontário: Neurology, 2002.

KHARB, Preeti; MITTAL, Niti; GUPTA, Mahesh. **Carbamazepine-induced hypertension**: A rare case. Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics. Rohtak, 2015.

PLAVNIK, Frida. **Hipertensão arterial induzida por drogas**: como detectar e tratar. São Paulo: Revista Brasileira de Hipertensão, 2002.

RIMOLDI, SStefano. F.; SCHERRER, Urs.; MESSERLI, Franz. H. **Secondary arterial hypertension**: when, who, and how to screen? Bern: European Heart Journal, 2014.

WILLIAMS, Bryan. et al. **2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension**. Oxford: European Heart Journal, 2018.

XUE, Wenrui. et al. **Effects of tacrolimus and cyclosporine treatment on metabolic syndrome and cardiovascular risk factors after renal transplantation**: a meta-analysis. Pequim: Chinese Medical Journal, 2014.