



Interações de Medicamentos

Nº 04

Rogério Hoefler* e Lenita Wannmacher**

A longevidade da população mundial é crescente. Com isso, observa-se aumento na incidência de doenças crônicas degenerativas e conseqüente incremento no uso de medicamentos (polifarmácia). O emprego concomitante de múltiplos fármacos torna-se comum e traz consigo risco elevado de interações entre medicamentos. Isso pode acarretar efeitos adversos, ou os efeitos terapêuticos dos fármacos associados podem ser alterados, com conseqüências graves para a saúde do paciente.¹ Por outro lado, as associações de fármacos podem trazer benefício terapêutico em situações específicas, quando há reforço da eficácia (analgésico não opioide + analgésico opioide), preservação do efeito de um dos fármacos associados (anestésico local + simpaticomimético) e redução da resistência microbiana (esquema tríplice com antituberculosos).

Em qualquer circunstância é imprescindível o reconhecimento das eventuais interações existentes entre os medicamentos previamente prescritos aos pacientes (iniciando por anamnese acurada), para, fundamentalmente, controlar os riscos potenciais daí provenientes.

Interações de medicamentos (IM) são eventos clínicos em que os efeitos de um fármaco são alterados

pela presença de outro fármaco, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental.²

Quando dois medicamentos são administrados concomitantemente a um paciente, eles podem agir de forma independente ou interagir entre si, com aumento ou diminuição de efeito terapêutico ou tóxico de um ou de ambos.²

O desfecho de uma IM pode ser perigoso quando promove aumento da toxicidade de um fármaco. Por exemplo, pacientes que fazem uso de varfarina podem ter sangramentos se passarem a usar ácido acetilsalicílico sem reduzir a dose do anticoagulante.²

Algumas vezes, a interação reduz a eficácia de um fármaco, o que pode ser tão nocivo quanto a toxicidade. Por exemplo, tetraciclina sofre quelação por antiácidos e alimentos lácteos, sendo excretada nas fezes sem produzir o efeito antimicrobiano desejado.²

As interações benéficas terapêuticamente aumentam a eficácia dos fármacos associados (p.ex.: associação de diuréticos a anti-hipertensivos) ou exercem efeito corretivo sobre a reação adversa conseqüente ao uso de um deles (p.ex.: diurético retentor de potássio corrige a hipopotassemia induzida por tiazidas).²

Embora muitos estudos tenham mostrado que as associações de

***Rogério Hoefler**

Farmacêutico formado pela Universidade Católica de Santos. Pós-graduado em Farmácia Hospitalar pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Membro da Comissão Técnica e Multidisciplinar de Atualização da Renome (Comare), da Comissão Técnica Executiva do Formulário Terapêutico Nacional (FTN) e da equipe técnica do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim), do Conselho Federal de Farmácia, Brasília, DF.

****Lenita Wannmacher**

Professora de Farmacologia inativa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e da Universidade de Passo Fundo, RS. Mestra em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Consultora em Farmacologia do Núcleo de Assistência Farmacêutica da Escola Nacional de Saúde Pública da FIOCRUZ, Rio de Janeiro. Membro do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde, Genebra.

fármacos podem causar interações clinicamente significantes, poucos examinaram seu impacto sobre saúde e bem-estar do paciente.³

Um deles⁴ comparou as informações sobre IM que constavam em quatro compêndios internacionais. Foram identificadas e analisadas 1.095 interações graves para uma lista de 50 fármacos. O autor concluiu não haver consistência na inclusão e classificação das IM de maior significância, relativas aos 50 fármacos examinados. Isso pode refletir a falta de padronização da terminologia usada para classificar as IM e a carência de boas provas epidemiológicas para avaliar a relevância clínica das interações. Por isso é importante que os profissionais da saúde atentem para a *frequência* da ocorrência das IM e para o *impacto* que possam ter sobre a saúde dos pacientes.

Epidemiologia das interações de medicamentos

Problemas terapêuticos provenientes de interações entre fármacos são significantes e associam-se de 0,6% a 4,8% das internações hospitalares.⁵

Estudo transversal que envolveu a análise de 1.553 prescrições médicas dispensadas em três farmácias comunitárias identificou 10,5% de IM em todas as prescrições, sendo que 1,9% delas correspondiam a interações graves. O risco de interação aumentou com o número de fármacos prescritos. Os autores concluíram que os médicos, especialmente psiquiatras, cardiologistas e neurologistas, deveriam ser mais atentos para evitar IM clinicamente significantes.⁶

Outro estudo transversal que incluiu 624 pacientes ambulatoriais, com mais de 50 anos de idade e síndrome de dor não maligna verificou que o número médio de analgésicos

não opioides prescritos por sete dias foi de $5,9 \pm 2,5$, e que cerca de 80% dos pacientes receberam prescrição de medicamentos com uma ou mais potenciais IM, das quais 3,8% deveriam ser evitadas. Associaram-se significativamente a risco de IM o uso de cinco ou mais fármacos (OR ajustado: 4,34; CI 95%: 2,76–6,83), a idade do paciente a partir de 60 anos (OR ajustado: 1,66; CI 95%: 1,01–2,74) e a presença de doença cardiovascular (OR ajustado: 7,26; CI 95%: 4,61–11,44).¹

Em estudo realizado em três farmácias comunitárias na Croácia (n= 265 pacientes ambulatoriais hipertensos, com 65 anos ou mais e em uso de dois ou mais fármacos) identificaram-se 215 combinações de fármacos, administradas a 240 (90,6%) pacientes, com risco potencial de apresentar interações clinicamente relevantes. O número médio de IM por paciente foi de quatro.⁷

As IM causam 4,8% das hospitalizações atribuídas a fármacos nos idosos. Na maioria dos casos, são equivocadamente diagnosticadas como deterioração clínica da doença básica, baixa adesão ao tratamento prescrito ou infecção.¹

Estudo transversal finlandês investigou o potencial de IM em 1987 residentes de clínicas geriátricas do país, os quais tinham idade média de 83,7 ($\pm 7,7$) anos e regularmente recebiam em média 7,9 ($\pm 3,6$) medicamentos por dia. Na população em estudo, 34,9% usavam pelo menos um *medicamento potencialmente não apropriado*, o que ocorria fundamentalmente com emprego de psicotrópicos e polifarmácia (nove ou mais medicamentos por dia). De todos os participantes, 4,8% estavam suscetíveis a IM clinicamente relevantes, ocorrendo principalmente com diuréticos poupadores de potássio, carbamazepina e codeína.⁸

Em estudo transversal e retrospectivo, foram analisados prescrições e registros médicos de um hospital público no Brasil, para identificar potenciais IM. Essas aumentaram com idade do paciente, número de fármacos prescritos, tempo de internação e envolvimento de muitos médicos no cuidado ao paciente.⁹

Amplo estudo que analisou mais de cinco milhões de prescrições na França identificou que 2% dos pacientes de ambulatório receberam prescrição de associações de fármacos com contraindicação absoluta ou relativa.¹⁰

Poucos estudos tiveram como foco a relação entre as interações e outros importantes fatores, tais como duração do período de internação, mortalidade e custo de hospitalização.

Classificação das interações de medicamentos

Há quatro principais categorias de IM: farmacocinética, farmacodinâmica, de efeito e farmacêutica.

Nas *interações farmacocinéticas* um fármaco interfere sobre absorção, distribuição (ligação a proteínas plasmáticas e fluxo sanguíneo), biotransformação ou excreção do outro fármaco.¹¹ Isso é mais comumente mensurado por mudança em um ou mais parâmetros cinéticos, tais como concentração sérica máxima, área sob a curva (AUC) concentração-tempo, meia-vida, quantidade total do fármaco excretada na urina etc. Considerando-se que diferentes representantes de mesmo grupo farmacológico podem apresentar perfil farmacocinético variado, as interações podem ocorrer com um medicamento e não obrigatoriamente com seu congênere. O Quadro 1 apresenta os mecanismos das interações farmacocinéticas e o Quadro 2, alguns exemplos de interações farmacocinéticas comuns na prática clínica.¹²

Quadro 1 – Mecanismos das interações farmacocinéticas²

Na absorção

- Alteração no pH gastrointestinal.
- Adsorção, quelação e outros mecanismos de formação de complexos.
- Alteração na motilidade gastrointestinal.
- Má absorção causada por fármacos.

Na distribuição

- Competição na ligação a proteínas plasmáticas.
- Hemodiluição com diminuição de proteínas plasmáticas.

Na biotransformação

- Indução enzimática (por barbituratos, carbamazepina, glutetimida, fenitoína, primidona, rifampicina e tabaco).
- Inibição enzimática (alopurinol, cloranfenicol, cimetidina, ciprofloxacino, dextropropoxifeno, dissulfiram, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, isoniazida, cetoconazol, metronidazol, fenilbutazona e verapamil).

Na excreção

- Alteração no pH urinário.
- Alteração na secreção tubular renal.
- Alteração no fluxo sanguíneo renal.
- Alteração em excreção biliar e ciclo entero-hepático.

Quadro 2 – Exemplos de interações farmacocinéticas¹²

| Processo | Agente precipitante | Agente afetado | Mecanismo proposto |
|-------------------------|---|---|--|
| Absorção | Sais de alumínio, cálcio, magnésio e ferro | tetraciclina | quelação, diminuição da ação antimicrobiana |
| | Sais de ferro | micofenolato mofetila | (não determinado) |
| | Sais de zinco | vitamina A | (não determinado) |
| | Metoclopramida | paracetamol | aceleração do esvaziamento gástrico |
| | Rifampicina, ampicilina | contraceptivos orais | alteração de flora e menor absorção, com falha na contracepção |
| | tetraciclina, sulfas, cefalotina e cefalexina | | |
| Distribuição | Ácido acetilsalicílico | naproxeno | competição pelas proteínas plasmáticas |
| | Sulfonamidas | tolbutamida | |
| | Epinefrina | anestésicos locais | vasoconstrição, preservação anestésica |
| Biotransformação | Barbitúricos | varfarina, antidepressivos | indução enzimática |
| | Suco de pomelo (<i>grapefruit</i>) | albendazol, antagonistas do cálcio, ciclosporina, hipolipemiantes, sildenafil | inibição enzimática |
| | Carbamazepina | fenitoína | indução enzimática |
| | Tabaco | teofilina | indução enzimática |
| | Alopurinol | azatioprina | inibição enzimática |
| | Dissulfiram | álcool etílico, metadona | metabolismo diminuído |
| | Metronidazol | claritromicina | |
| | Isoniazida | álcool | metabolismo diminuído |
| | Cimetidina | contraceptivos orais | indução enzimática |
| | | propranolol, quinidina, teofilina, fenobarbital, carbamazepina, varfarina | indução enzimática |
| | | imipramina, triptanas | |
| | Propofol | alfentanila | retardo na depuração |
| | Ciprofloxacino | glibenclamida, teofilina | inibição enzimática |
| | Nefazodona | Loratadina | inibição enzimática |
| | Rifampicina, rifabutina | varfarina, contraceptivos orais, ciclosporina, teofilina, glicocorticoides, cetoconazol, itraconazol, quinidina, nifedipino, midazolam, digoxina, digitoxina, verapamil, inibidores de protease, zidovudina | indução enzimática (para todos) |

Continua

| Processo | Agente precipitante | Agente afetado | Mecanismo proposto |
|----------|----------------------|--------------------------------------|--|
| Excreção | Bicarbonato de sódio | barbitúricos, ácido acetilsalicílico | aumento de excreção por alcalinização urinária |
| | Diuréticos osmóticos | lítio | aumento de excreção |
| | Probenecida | penicilinas | retardo na excreção |
| | Tiazidas | lítio | redução de excreção |
| | Inibidores da ECA | lítio | aumento na reabsorção tubular |

Muitas IM podem ser explicadas por alterações em enzimas biotransformadoras, presentes no fígado e em tecidos extra-hepáticos. Salientam-se as enzimas do citocromo hepático P450 (CYP), as quais são afetadas pela administração de muitos fármacos.¹¹ A coadministração de dois substratos da mesma enzima e a de um substrato com inibidor ou indutor enzimáticos envolvem o risco de interação, podendo levar a aumento (toxicidade) ou redução (ineficácia terapêutica) das concentrações plasmáticas dos fármacos coadministrados. Ajustes de doses podem então ser requeridos para evitar efeitos adversos ou falha terapêutica.¹³

As alterações observadas em razão das interações farmacocinéticas ganham importância conforme a magnitude de aumento ou redução das concentrações sanguínea e tissular de um fármaco ou de seus metabolitos.¹⁴

Ao se avaliar risco potencial, extensão e significância clínica de uma interação farmacocinética, é necessário considerar os fatores relacionados ao fármaco (potência, dose/concentração do inibidor/indutor, índice terapêutico do substrato, extensão da biotransformação do substrato pela enzima afetada, presença de metabolitos ativos ou tóxicos) e ao paciente (predisposição genética, suscetibilidade a efeitos adversos, fatores epidemiológicos).¹³

Em geral, uma interação farmacocinética clinicamente relevante pode ser

esperada quando um fármaco de baixo índice terapêutico é coadministrado com potente inibidor ou indutor de sua principal via de biotransformação. Em contraste, tendo a maioria dos fármacos muitas vias de biotransformação, a inibição de enzima de importância marginal na depuração total de um fármaco pode apresentar limitado efeito sobre sua biodisponibilidade. Nesse caso, o resultado da interação pode ser apenas aumento mínimo nas concentrações plasmáticas do fármaco afetado.¹³

As interações farmacodinâmicas decorrem de efeito sinérgico ou antagônico entre fármacos coadministrados no sítio da atividade biológica (receptor, enzima), envolvendo os mecanismos pelos quais os efeitos desejados se processam e, assim, alterando a ação de um ou ambos os medicamentos.

Um fármaco pode aumentar o efeito do agonista (sinergia) por estimular a receptividade de seu receptor celular ou inibir enzimas que o inativam no local de ação. A diminuição de efeito (antagonismo) pode dever-se à competição pelo mesmo receptor, tendo o antagonista puro maior afinidade e nenhuma atividade intrínseca. Um exemplo de interação sinérgica no mecanismo de ação é o aumento do espectro bacteriano de trimetoprima e sulfametoxazol que atuam em etapas diferentes de mesma rota metabólica. Já o antagonismo ocorre no uso de

naloxona frente à toxicidade de opioides.²

O Quadro 3 apresenta alguns exemplos de interações farmacodinâmicas comuns na prática clínica.¹²

Quadro 3 – Exemplos de interações farmacodinâmicas¹²

| Agente precipitante | Agente afetado | Interação resultante | Mecanismo proposto |
|---------------------|-------------------|----------------------|---|
| Trimetoprima | sulfametoxazol | sinergia | atuação em etapas diferentes de mesma rota metabólica |
| Aminoglicosídeos | pancurônio | sinergia | sensibilização de receptor |
| Neostigmina | suxametônio | sinergia | inibição de enzimas inativadoras |
| Naloxona | morfina | antagonismo | competição por receptor |
| Flumazenil | benzodiazepínicos | antagonismo | competição por receptor |
| Ondansetrona | tramadol | antagonismo | bloqueio de receptores |

Interações de efeito ocorrem quando dois ou mais fármacos em uso concomitante têm ações farmacológicas similares ou opostas, atuando em sítios e por mecanismos diferentes. Podem produzir sinergias ou antagonismos sem modificar a farmacocinética ou o mecanismo de ação dos fármacos envolvidos. Por exemplo, potencialização do efeito sedativo de hipnóticos e anti-histamínicos pelo etanol.²

Interações farmacêuticas, também chamadas de incompatibilidade de medicamentos, ocorrem *in vitro*, isto é, antes da administração dos fármacos no organismo, quando se misturam dois ou mais deles numa mesma seringa, recipiente ou equipo. Tais interações se devem a reações físico-químicas entre os fármacos em mistura, havendo ou não alteração macroscópica (alteração de cor, floculação, precipitação) que as identifique.

Interações entre medicamentos de uso comum na clínica

A maioria dos medicamentos quando associados tem a capacidade de interagir entre si, com ou sem repercussão clínica de monta. Esse aspecto precisa ser levado em conta no momento de prescrever um determinado medicamento. Por isso se preconiza a monoterapia quando possível, ainda mais que a associação de fármacos nem sempre se traduz por melhores resultados terapêuticos. Porém, há tratamentos que exigem a associação de mais de um medicamento, como quimioterapias antineoplásica e antirretroviral, por exemplo. O reconhecimento das potenciais interações é vital para selecionar as combinações a serem utilizadas, bem como para avaliar a relação risco/benefício dessa tomada de decisão.

Fármacos que atuam em sistema nervoso central

Nos idosos são frequentes as comorbidades, dentre as quais se salienta a demência, à qual podem superajuntar-se depressão e agitação psicomotora. Na doença parkinsoniana, também é comum a coexistência de depressão. Estima-se que epilepsia ocorra em 1,8% a 2,0% dos idosos. Ao mesmo tempo, esses pacientes não estão isentos de morbidades como doenças cardiovasculares, distúrbios da coagulação, diabetes melito, dislipidemias, osteoporose etc. Alguns exemplos de interações são chamativos.

Paciente com doença de Parkinson que recebe anticolinérgico (triexifenidil) e antidepressivo tricíclico (imipramina) pode desenvolver quadro psicótico atropínico (interação de efeito).

Os fármacos usados no manejo da epilepsia são usuais indutores ou inibidores do metabolismo hepático, assim afetando outros medicamentos destinados ao controle das comorbidades. Em estudo de coorte retrospectivo, a exposição a fármacos antiepilépticos gerou IM em 45,5% (4.406/9.682) dos pacientes. Fármacos cardiovasculares, hipolipemiantes e psicotrópicos foram os mais comumente coadministrados com antiepilépticos.¹⁵

Os medicamentos ansiolíticos e sedativos também se potencializam, podendo levar a quedas e fraturas.

Antidepressivos são utilizados no controle da depressão e de vários dos distúrbios de ansiedade. Inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS) têm capacidade de inibir as enzimas de metabolização hepática, interferindo com as concentrações plasmáticas de seus substratos.⁵ Em razão do mecanismo de ação mais seletivo, esses antidepressivos apresentam risco relativamente baixo para IM

farmacodinâmicas. Porém, devido aos efeitos inibitórios sobre várias enzimas do sistema citocromo P450, podem induzir interações farmacocinéticas clinicamente relevantes.¹³

Concentrações plasmáticas de antipsicóticos fenotiazínicos (clorpromazina, levomepromazina, perfenazina e tioridazina), clotiapina e risperidona podem ser aumentadas por interações com fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina ou sertralina que inibem as enzimas que biotransformam a maioria dos antipsicóticos. Antidepressivos são comumente empregados em associação com antipsicóticos.

Fármacos que atuam em sistema cardiovascular

A hipertensão arterial pode coexistir com outras doenças, como artrite reumatoide, por exemplo. A administração simultânea de anti-hipertensivos (diuréticos, betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão de angiotensina – IECA) com anti-inflamatórios não esteroides (AINE) reverte o efeito anti-hipertensivo (interação de efeito). IECA não devem ser administrados simultaneamente com suplemento de potássio, pois há risco de hiperpotassemia.

Na prevenção primária e secundária de cardiopatia isquêmica se usam estatinas para o controle dos distúrbios lipídicos. Sinvastatina, lovastatina e atorvastatina são biotransformadas no fígado, principalmente pelas enzimas CYP3A4, e são suscetíveis a interações quando coadministradas com fármacos potencialmente inibidores desta enzima (interação farmacocinética). A elevação dos níveis de atorvastatina pode aumentar o risco de rabdomiólise.¹⁶

O emprego simultâneo de agentes antitrombóticos visa aumentar sua

eficácia por meio da conjunção de diferentes mecanismos de ação. No entanto, esse procedimento pode acarretar interações, sendo aumento na incidência de sangramento uma de suas consequências. Isso ocorre na associação de varfarina (anticoagulante) com ácido acetilsalicílico ou clopidogrel (antiplaquetários).¹⁷ O uso prolongado de baixas doses de ácido acetilsalicílico, como antiagregante plaquetário, associado com AINE (ex.: ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco) aumenta o risco de efeitos adversos gastrintestinais e alguns AINEs podem reduzir o efeito antitrombótico do ácido acetilsalicílico.¹⁸

Varfarina interage em elevada porcentagem (68–84%) com outros fármacos, suplementos dietéticos, alimentos e etanol. Por exemplo, o risco de sangramentos gastrintestinais graves entre pessoas expostas à interação entre

varfarina e AINE é cinco vezes maior do que em pessoas que usam apenas varfarina.¹⁹ Interações potenciais ocorrem em cerca de dois terços dos usuários de cumarinas. As mais importantes delas envolvem fármacos comumente prescritos, como antibacterianos e AINE.²⁰ Há relatos consistentes de interações entre varfarina e certos fármacos comumente empregados, as quais podem ser vistas no Quadro 4. Em pacientes que estejam iniciando tratamento com varfarina, deve-se considerar o uso de alternativas com menor potencial para produzir interações com ela. Recomenda-se também a realização de testes de INR para ajuste de doses mais frequentes, durante as duas primeiras semanas do tratamento, ou a suspensão de uso de outros medicamentos.²

Quadro 4 – Interações de anticoagulantes orais²

| Probabilidade de ocorrência | Aumenta o efeito do coagulante | Diminui o efeito do coagulante |
|-----------------------------|---|--|
| Altamente provável | Álcool (com doença hepática), amiodarona, cimetidina, clofibrato, eritromicina, fluconazol, isoniazida, metronidazol, omeprazol, fenilbutazona, piroxicam, propafenona, propranolol, trimetoprima/sulfametoxazol. | Barbituratos, carbamazepina, clordiazepóxido, colestiramina, griseofulvina, nafcilina, rifampicina, sucralfato, alimentos ricos em vitamina K (abacate e nutrição enteral) |
| Provável | Paracetamol, andrógenos, ácido acetilsalicílico, ciprofloxacino, dissulfiram, itraconazol, quinidina, fenitoína, sinvastatina, tamoxifeno, tetraciclina, vacina da <i>influenza</i> | Dicloxacilina |

Fonte: (GUS; FUCHS, 2010, com adaptações)

Antineoplásicos

Nos EUA, cerca de 60% dos pacientes com câncer têm idade igual ou superior a 65 anos, e até 80% deste grupo apresentam comorbidades. Estas comorbidades podem levar à prescrição de múltiplos medicamentos em adição aos antineoplásicos.²³

Adicionalmente, os parâmetros farmacocinéticos podem estar alterados em razão do comprometimento da absorção por mucosites, aumento do volume de distribuição devido a edema e má-nutrição e alteração da excreção por disfunção orgânica. Um estudo de interações reais demonstrou que 2% dos pacientes hospitalizados com câncer tiveram uma IM como causa da admissão.¹⁰

O baixo índice terapêutico dos quimioterápicos e as disfunções orgânicas relacionadas à idade são fatores agravantes.²³ Além disso, muitos pacientes com câncer usam medicamentos isentos de prescrição e tratamentos alternativos ou complementares.²⁴ Anticonvulsivantes, antidepressivos e antifúngicos associam-se à ocorrência de interações relevantes.²⁴ Exemplos de fármacos frequentemente empregados como suporte em pacientes com câncer são os analgésicos opioides, antieméticos, corticosteroides, antidepressivos e antimicrobianos.

Antirretrovirais

A escolha racional de combinações de antirretrovirais no início do tratamento da infecção pelo HIV é importante porque a magnitude e a duração da resposta são maiores nesse momento. Mais de 20 medicamentos individualizados ou em combinações em doses fixas foram aprovados para tratamento de HIV/AIDS. Essas combinações são selecionadas em função de sua demonstrada eficácia e

tolerabilidade. Dentre os fatores que reduzem a efetividade de tratamento em longo prazo encontram-se as interações de medicamentos. Porém, interações de antivirais entre si e com outras classes farmacológicas podem potencializar benefício terapêutico, atingir maiores concentrações plasmáticas, favorecer tolerabilidade e aumentar eficácia clínica.²⁵ Pacientes acometidos dessa síndrome apresentam comorbidades, principalmente infecções oportunistas propiciadas pela imunodeficiência. Dentre elas, salienta-se a tuberculose que, em pacientes infectados pelo HIV, tem história natural, apresentação clínica e efeitos adversos diversificados. O manejo da coinfeção é complexo devido à toxicidade e interações dos fármacos.²⁶ Considerando a concomitância de infecção por HIV e tuberculose, é importante lembrar que rifampicina – ajuntada a alguns não análogos de nucleosídeos, em especial nevirapina, e inibidores da protease – pode reduzir significativamente os níveis séricos dos antivirais por indução do sistema microssomal hepático, com risco de resistência a tratamento. Contudo, rifampicina pode ser utilizada com qualquer análogo de nucleosídeo. Essas particularidades determinam a necessidade de ajustes no tratamento conjunto de tuberculose e infecção por HIV.²⁵

Uma variável importante nos pacientes infectados pelo HIV é a biotransformação mediada por enzimas do sistema citocromo P450. Em comparação a voluntários normais, 17 pacientes tiveram menor atividade de várias enzimas hepáticas, bem como variabilidade intraindividual. Com isso se alteram as reações de biotransformação de fases I e II,

obrigando a ajustes de doses de vários fármacos coadministrados.²⁷

Interações de medicamentos com alimentos

A via preferencial escolhida para a administração de medicamentos é a oral, entre outras razões, por sua comodidade e segurança. Assim, é de importância fundamental conhecer os fármacos cuja velocidade de absorção e/ou quantidade absorvida podem ser afetadas na presença de alimentos.²⁸ Nesse caso, a interdição de alguns alimentos ou a definição de horário de administração longe da ingestão de alimentos são medidas cruciais. Fármacos, incluindo antimicrobianos, antiácidos e laxativos, podem, por sua vez, afetar a absorção de nutrientes.⁹

A absorção dos nutrientes e de alguns fármacos ocorre por mecanismos semelhantes e frequentemente competitivos e, portanto, apresentam como principal sítio de interação o trato gastrointestinal.²⁹

Alimentos atrasam o esvaziamento gástrico e reduzem a absorção de muitos fármacos; a quantidade total absorvida de fármaco pode ser ou não reduzida. Contudo, alguns fármacos são preferencialmente administrados com alimento, seja para aumentar a absorção ou para diminuir o efeito irritante sobre o estômago.²

Há muitos fármacos para os quais as interações com alimentos são inexistentes ou negligenciáveis.²⁸

Interações de medicamentos com plantas medicinais e fitoterápicos

A popularidade do uso de fitoterápicos e plantas medicinais torna importante o entendimento das potenciais interações entre esses produtos e os fármacos prescritos. A ocorrência de interações com

fitoterápicos pode ser maior que as interações entre medicamentos, pois esses normalmente contêm substâncias químicas simples, enquanto quase todas as plantas (mesmo produtos contendo apenas uma planta) contêm misturas de substâncias farmacologicamente ativas.

Em revisão sistemática³⁰ que avaliou publicações (relatos de casos, séries de casos e ensaios clínicos) sobre interações entre plantas medicinais e fármacos convencionais foram encontrados 108 casos de interações suspeitas, das quais 13% foram classificadas como “bem documentadas” e 18,5% como “possíveis” interações. Varfarina foi o fármaco mais comum (18 casos) e erva-de-são-joão, a planta mais comum (54 casos) nos relatos. Essa afeta a depuração de muitos fármacos, incluindo ciclosporina, antidepressivos (predominantemente ISRS), digoxina, indinavir e femprocumona. O mecanismo da interação é multifatorial. A planta parece induzir a atividade da enzima CYP3A4, embora os dados sejam conflitantes. Casos de síndrome serotoninérgica podem ocorrer, por exemplo, com a interação entre erva-de-são-joão e um ISRS.

Há razoável documentação sobre interações entre anticoagulantes cumarínicos e a erva-de-são-joão, *Panax ginseng* e *Ginkgo biloba*. Contudo, a maioria dos casos relatados provavelmente é fruto de efeitos anticoagulantes aditivos e não de interações propriamente ditas. *Ginkgo biloba* e alho interferem com a função plaquetária e estão associados com sangramentos, mesmo na ausência de varfarina ou outro anticoagulante.

Em muitos casos, não há mecanismo plausível para explicar o fenômeno observado e a causalidade é incerta.

Interpretação e intervenção²

É frequentemente difícil detectar uma IM, sobretudo pela variabilidade observada entre pacientes. Não se sabe muito sobre os fatores de predisposição e de proteção que determinam se uma interação ocorrerá ou não, por isso, na prática ainda é muito difícil prever o que acontecerá quando um paciente individual fizer uso de dois fármacos que teoricamente interagem entre si.

Uma solução prática para esse problema é selecionar fármaco com baixo potencial de interação (p. ex: substituição de cimetidina por outro antagonista H₂). Contudo, se não houver alternativa, é possível administrar medicamentos que interagem entre si sob cuidados apropriados. Se os efeitos são bem monitorados, muitas vezes a associação pode ser viabilizada pelo simples ajuste de doses. Muitas interações são dependentes de dose; nesses casos, a dose do fármaco indutor da interação poderá ser reduzida para que o efeito sobre o outro fármaco seja minimizado. Por exemplo, isoniazida aumenta as concentrações plasmáticas de fenitoína, particularmente nos indivíduos que são acetiladores lentos de isoniazida, e as concentrações podem elevar-se até nível tóxico. Se a concentração sérica de fenitoína for monitorada e a dose reduzida adequadamente, o anticonvulsivante poderá manter-se dentro da margem terapêutica.

A incidência de reações adversas causadas por IM é desconhecida. Em muitas situações em que são administrados medicamentos que interagem entre si, os pacientes necessitam apenas de acompanhamento e conhecimento dos problemas potenciais causados pela interação.

O médico deve estar informado sobre associações de medicamentos potencialmente perigosas e alertar o

paciente para que observe sinais e sintomas que denotem efeitos adversos.

Pacientes idosos ou com múltiplas doenças, disfunção renal ou hepática, e aqueles que utilizam muitos medicamentos simultâneos são os mais suscetíveis às interações. Nesses, deve-se redobrar a atenção na indicação e seleção de medicamentos.

Orientações gerais

Embora ocorram muitas interações entre medicamentos, somente uma pequena parte delas é clinicamente relevante. Tratamento com múltiplos medicamentos está associado com a ocorrência de IM, reações adversas, erros de medicação e aumento do risco de hospitalização, e muitos estudos sugerem que as IM podem ser a causa de até 3% de todas as admissões hospitalares. Habitualmente, quando é inevitável o uso de múltiplos medicamentos, os potenciais benefícios das associações devem ser cotejados com o risco da ocorrência de IM clinicamente relevantes, considerando a disponibilidade de alternativas. A verificação de prescrições, manualmente ou com o auxílio de programas informatizados, permite melhorar significativamente a identificação de IM potencialmente perigosas.⁶

O monitoramento das IM potenciais pode melhorar a qualidade do cuidado ao paciente. Médicos, bem como farmacêuticos, devem manter vigilância nos casos de potenciais IM, e tomar medidas apropriadas de ajustes da terapia conforme necessário.⁶

Os profissionais de saúde devem estar atentos às informações sobre IM, ser capazes de descrever o resultado da potencial interação e sugerir intervenções apropriadas. Também é responsabilidade dos profissionais de saúde aplicar a literatura disponível para uma

situação e individualizar recomendações com base em características específicas de um paciente.

É quase impossível lembrar todas as interações de medicamentos conhecidas, mas há princípios gerais que requerem pouco esforço de memorização.²

- Atente para fármacos com baixo índice terapêutico ou que requeiram manutenção estrita de concentração sérica (ex.: digitálicos, fenitoína, carbamazepina, varfarina, teofilina, lítio, aminoglicosídeos, imunossupressores, citotóxicos etc.).
- Identifique os principais indutores (barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina, tabaco) e inibidores (alopurinol, cloranfenicol, cimetidina, dissulfiram, ciprofloxacino, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, isoniazida, cetocozazol, metronidazol e verapamil) enzimáticos.
- Considere os idosos como grupo de maior risco, devido à redução das funções hepática e renal e das comorbidades que exigem uso concomitante de múltiplos medicamentos.
- Tenha em mente que interações podem envolver produtos de venda sem prescrição, fitoterápicos, alimentos, agentes químicos não medicinais, etanol e tabaco.

Referências

1. DOUBOVA, S. V. et al. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. **BMC Health Services Research**, [S. l.], v. 7. n. 147, p. 1-8, 2007.

2. HOEFLER, R. Interações medicamentosas. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional 2008: rename 2006**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. p. 30-33.

3. VON BAHR, C. et al. How can drug consumption among the elderly be improved? A systematic review. **Summary and Conclusions of the SBU Report**. May 2009.

4. VITRY, A. I. Comparative assessment of four drug interaction compendia. **British journal of clinical pharmacology**, Oxford, Inglaterra, v. 63, n. 6, p. 709-714, 2007.

5. MANNHEIMER, B. et al. Natiowide drug-dispensing data reveal important differences in adherence to drug label recommendations on CYP2D6-dependent drug interactions. **British journal of clinical pharmacology**, Oxford, Inglaterra, v. 69, n. 4, p. 411-417, 2010.

6. CHATSISVILI, A. et al. Potential drug-drug interactions in prescriptions dispensed in community pharmacies in Greece. **Pharm. World. Sci.**, [S. l.], v. 32, p. 187-193, 2010.

7. BACIC-VRCA, V. et al. The incidence of potential drug-drug interactions in elderly patients with arterial hypertension. **Pharm. World. Sci.**, [S. l.], , oct. 5, 2010. [Epub ahead of print]

8. HOSIA-RANDELL, H. M.; MUURINEN, S. M.; PITKÄLÄ, K. H. Exposure to potentially inappropriate drugs and drug-drug interactions in elderly nursing home residents in Helsinki, Finland: a cross-sectional study. **Drugs Aging**, Auckland, Nova Zelândia, v. 25, n. 8, p. 683-692, 2008.

9. MOURA, C.; ACURCIO, F.; BELO, N. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. **Pharm. Pharmaceut. Sci.**, [S. l.], v. 12, n. 3, p. 266-272, 2009.
10. RIECHELMANN, R. P.; DEL GIGLD, A. Drug interactions in oncology: how common are they? **Ann. Oncol.**, [S. l.], v. 20, p. 1907-1912, 2009.
11. BIBI, Z. Role of cytochrome P450 in drug interactions. **Nutrition e Metabolism**, [S. l.], v. 5, n. 27, p. 1-10, 2008.
12. OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. Interações Medicamentosas. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. (Eds.). **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan/GEN, 2010. p.115-123.
13. SPINA, E.; SANTORO, V.; D'ARRIGO, C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. **Clin. Therap.**, [S. l.], v. 30, n. 7, p. 1206-1227, 2008.
14. ZHANG, L. et al. Predicting drug-drug interactions: an FDA perspective. **AAPS J.**, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 300-306, 2009.
15. PUGH, M. J. V. et al. Choice of initial antiepileptic drug for older veterans: possible pharmacokinetic drug interactions with existing medications. **J. Am. Geriatr. Soc.**, [S. l.], v. 58, p. 465-471, 2010.
16. SAITO, M., et al. A literature search on pharmacokinetic drug interactions of statins and analysis of how such interactions are reflected in package inserts in Japan. **J. Clin. Pharm. Ther.**, [S. l.], v. 30, n. 1, p. 21-37, 2005.
17. DELANEY, J. A. et al. Drug-drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. **CMAJ**, [S. l.], v. 177, n. 4, p. 347-351, 2007.
18. GAZIANO, J. M.; GIBSON, C. M. Potential for drug-drug interactions in patients taking analgesics for mild-to moderate pain and low-dose aspirin for cardioprotection. **Am. J. Cardiol.**, [S. l.], v. 97, s. 23-29, 2006.
19. ANTHONYL, M. et al. Warfarin interactions with substances listed in drug information compendia and in the FDA-approved label for warfarin sodium. **Clin. Pharmacol. Ther.**, [S. l.], v. 86, n. 41, p. 425-429, 2009.
20. PENNING-VAN BEEST, F. J. A.; KOERSELMAN, J.; HERINGS, R. M. C. Quantity and quality of potential drug interactions with coumarin anticoagulants in the Netherlands. **Pharm. World. Sci.**, [S. l.], v. 29, p. 671-675, 2007.
21. GUS, M.; FUCHS, F. D. Antitrombóticos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. (Eds.). **Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan/GEN, 2010. p. 891-910.
22. HOLBROOK, A. M. et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. **Arch. Intern. Med.**, [S. l.], v. 165, p. 1095-1106, 2005.
23. CHAN, A. et al. Clinically significant drug-drug interactions between oral anticancer agents and nonanticancer agents: a delphi survey of oncology pharmacists. **Clin. Ther.**, [S. l.], v. 31, p. 2379-2386, 2009.
24. JAHEDE, U. et al. Minimising treatment-associated risks in systemic

cancer therapy. **Pharm. World. Sci.**, [S. l.], v. 30, p. 161-168, 2008.

25. KUCHENBECKER, R. S.; SANDER, G. B.; FUCHS, F. D. Antivirais. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. (Eds.) **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan/GEN, 2010. p. 592-615.

26. SCHUTZ, C. et al. Clinical management of tuberculosis and HIV-1 co-infection. **Eur. Respir. J.**, [S. l.], oct. 14, 2010. [Epub ahead of print.

27. JONES, A. E. et al. Variability in drug metabolizing enzyme activity in HIV-infected patients. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, [S. l.], v. 66, n. 5, p. 475-485, 2010.

28. CUSTODIO, J. M.; WU, C. Y.; BENET, L. Z. Predicting drug disposition, absorption, elimination, transporter interplay and the role of food on drug absorption. **Adv. Drug. Deliv. Rev.**, [S. l.], v. 60, n. 6, p. 717-733, 2008.

29. MOURA, M. R. L.; REYES, F. G. Interação fármaco-nutriente: uma revisão. **Rev. Nutr.**, [S. l.], v. 15. N. 2, p. 223-238, 2002.

30. FUGH-BERMAN, A.; ERNST, E. Herb-drug interactions: Review and assessment of report reliability. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, [S. l.], v. 53, n. 4, p. 449, 2002.

©2010 Ministério da Saúde

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total dessa obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. As responsabilidades pelos direitos autorais de texto e imagem dessa obra são da área técnica.

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos
Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica Básica
Endereço completo para contato:
Esplanada dos Ministérios, bloco G, 8º andar, sala 834. CEP: 70058-900. Brasília – DF.
Tels.: (61) 3315-3362
Fax: (61) 3315-2307
E-mails: horus.daf@saude.gov.br
Home page: www.saude.gov.br/horus

Responsável pela Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologias OPAS:

Christophe Rérat

Diretor do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos

José Miguel do Nascimento Junior

Coordenação da publicação: Karen Sarmento Costa – CGAFB/DAF/SCTIE/MS

Elaboração: Rogério Hoefler e Lenita Wannmacher

Projeto gráfico: Amilton Barreto Souza

Apoio financeiro: MS – OPAS/OMS.

Uso Racional de Medicamentos: Temas

Selecionados: é uma publicação do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos e da Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde – Representação do Brasil

Editora MS

Coordenação de Gestão Editorial
SIA, trecho 4, lotes 540/610.
CEP: 71200-040. Brasília – DF.
Tels.: (61) 3233-1774 / 2020
Fax: (61) 3233-9558
E-mail: editora.ms@saude.gov.br
Home page: <http://www.saude.gov.br/editora>

Equipe editorial:

Normalização: Amanda Soares Moreira
Revisão: Khamila Christine Pereira Silva e Mara Pamplona



Como estratégia de ampliação do conhecimento dos profissionais de saúde, a edição desse tema está disponível no módulo de Uso Racional de Medicamentos (URM) do HÓRUS – Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica, e tem como finalidade contribuir com a promoção do uso racional de medicamentos por meio de informações sobre o uso de medicamentos na atenção primária, vinculadas ao processo de prescrição, dispensação, administração e monitoramento que poderão ser acessadas pela equipe de saúde. Essas informações permitirão aos profissionais de saúde que lidam com medicamentos a adoção de conhecimentos sólidos e independentes e, por isso, confiáveis. Tais informações também poderão ser acessadas pelo usuário do medicamento por meio dos endereços eletrônicos – www.saude.gov.br/horus e www.opas.org.br/medicamentos, visando orientá-lo sobre uso, efeitos terapêuticos, riscos, cuidados e precauções em situações clínicas específicas.