



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**INTERACÇÕES MEDICAMENTO-MEDICAMENTO:
DEFINIÇÃO DE UMA LISTA COM RELEVÂNCIA PARA O
AMBULATÓRIO**

Trabalho submetido por
Joana Cruz Paciência Barbosa
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professora Doutora Mara Pereira Guerreiro

outubro de 2013

Dedicatória

Ao Pedro

“Part of the reason why we hold on to something so tight is because
we fear something so great won’t happen twice”

Agradecimentos

À minha orientadora Professora Doutora Mara Pereira Guerreiro, pela orientação, pelo apoio constante e pela disponibilidade ao longo da elaboração desta monografia, sem a sua ajuda teria sido impossível.

À Dra. Aurora Simón pela ajuda que me deu quer fosse por telefone, por *email*, ou sempre que ia ao CIM.

À minha mãe e ao meu pai, por serem um exemplo e um orgulho, por sempre me terem apoiado e acreditado em mim.

Aos meus avós, tios, primos e restante família pela ajuda que me deram desde o dia que nasci.

Às minhas irmãs por tornarem a minha vida muito mais animada.

Às minhas amigas e meus amigos, às colegas e aos colegas pela colaboração, apoio, por todos estes anos de vida académica.

Basicamente a todas as pessoas que de alguma maneira contribuíram para que eu seja o que sou hoje.

Obrigada

Resumo

As interacções medicamento-medicamento são responsáveis por idas às urgências hospitalares, por hospitalizações e por re-hospitalizações, sendo os resultados em saúde mais preocupantes na população geriátrica. O objectivo desta monografia é determinar uma lista de interacções medicamentosas importantes para o ambulatório e discutir o seu manejo na prática clínica. Para isso, adoptou-se como estratégia metodológica o cruzamento da informação das interacções medicamentosas obtidas através da avaliação de um painel de peritos e das interacções mais frequentemente envolvidas em hospitalizações, com o Top 100 das substâncias activas com maior número de embalagens no Sistema Nacional de Saúde Português. As interacções foram posteriormente pesquisadas em dois livros, *Stockley's Drug Interactions* e *The Top 100 Drug Interactions: A guide to patient management* de Hansten & Horn, no que respeita ao seu mecanismo, relevância clínica e gestão. Em caso de discrepância ou falta de informação sobre a interacção numa destas fontes recorreu-se a uma terceira fonte, o *Micromedex[®] 2.0 Healthcare Series*. Obtiveram-se assim 14 interacções medicamentosas importantes para o ambulatório, bem como informação sobre aspectos chave destas interacções na prática clínica.

Palavras-chave: Interação medicamentosa, Ambulatório, Farmacocinética, Farmacodinâmica.

Abstract

The drug-drug interactions are responsible for emergency department visits, hospital admissions and re-hospitalisations, mostly in elderly. The purpose of this monography is to define a list of significant drug interactions in ambulatory and discuss their management in clinical practice. The methodological strategy used was the intersection of, in one side, information obtained of a panel of experts and the interactions more frequently involved in hospitalisations, with on the other side, the Top 100 active substances with highest number of packages in the National Portuguese Health System. The interactions were further researched in two books, *Stockley's Drug Interactions* and *The Top 100 Drug Interactions: A guide to patient management* – Hansten & Horn, about mechanisms, clinical relevance and management. In case of discrepancy, or lack of information, I used a third source, *Micromedex® 2.0 Healthcare Series*. Fourteen drug interactions were found important in ambulatory and there's implications in clinical practice.

Keywords: Drug Interaction, Ambulatory, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics.

Índice Geral

Índice de figuras	7
Índice de tabelas	8
Lista de abreviaturas	9
1. Introdução.....	10
1.1 Definição de interacção medicamentosa.....	11
1.2 Frequência e impacto das interacções medicamentosas no ambulatório	12
1.3 Mecanismos das interacções medicamentosas.....	13
1.3.1 Interacções Farmacêuticas	13
1.3.2 Interacções Farmacodinâmicas.....	14
1.3.3 Interacções Farmacocinéticas	16
1.4 Factores de risco de Interacções Medicamentosas	19
1.4.1 Factores de risco relacionados com o doente	20
1.4.2 Factores de risco relacionados com os medicamentos	21
1.4.3 Factores de risco relacionados com a prescrição.....	22
2. Desenvolvimento.....	23
2.1 Metodologia	23
2.2 Resultados.....	26
2.2.1 Interacção entre AINE e AINE.....	27
2.2.2 Interacção entre AINE e Diuréticos.....	28
2.2.3 Interacção entre Azatioprina, Mercaptopurina e Alopurinol.....	30
2.2.4 Interacção entre Benzodiazepinas e Antifúngicos Azólicos.....	31
2.2.5 Interacção entre Contraceptivos Orais e Rifampicina	32
2.2.6 Interacção entre Digoxina e Antiarrítmicos.....	33
2.2.7 Interacção entre Digoxina e Bloqueadores dos Canais de Cálcio	34
2.2.8 Interacção entre Digoxina e Claritromicina.....	36

2.2.9	Interacção entre ISRS e iMAO	37
2.2.10	Interacção entre Nitratos e Sildenafil	38
2.2.11	Interacção entre Teofilina e Quinolonas.....	39
2.2.12	Interacção entre Varfarina e AINE	41
2.2.13	Interacção entre Varfarina e Fenofibrato.....	42
2.2.14	Interacção entre Varfarina e Levotiroxina.....	43
3.	Conclusão	45
4.	Bibliografia.....	53

Anexos

Índice de figuras

Figura 1: Mecanismos das interacções medicamentosas.....	13
Figura 2: Tipos de interacções farmacocinéticas.....	16
Figura 3: Factores de risco de Interacções Medicamentosas.....	19
Figura 4: Estratégia Metodológica Adoptada.....	25
Figura 5: O top 14 das Interacções Medicamento-Medicamento.....	26

Índice de tabelas

Tabela 1: AINE + AINE.....	27
Tabela 2: AINE + Diuréticos.....	28
Tabela 3: Azatioprina ou Mercaptopurina + Alopurinol.....	30
Tabela 4: Benzodiazepinas + Antifúngicos azólicos.....	31
Tabela 5: Contraceptivos orais + Rifampicina.....	32
Tabela 6: Digoxina + Antiarrítmicos.....	33
Tabela 7: Digoxina + Bloqueadores dos canais de cálcio.....	34
Tabela 8: Digoxina + Claritromicina.....	36
Tabela 9: ISRS + iMAO.....	37
Tabela 10: Nitratos + Sildenafil.....	38
Tabela 11: Teofilina + Quinolonas.....	39
Tabela 12: Varfarina + AINE.....	41
Tabela 13: Varfarina + Fenofibrato.....	42
Tabela 14: Varfarina + Levotiroxina.....	43

Lista de abreviaturas

ADME – Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção

AINE – Anti-inflamatório não esteróide

ARA – Antagonista dos receptores da angiotensina

AUC – Área sob a curva

BEC – Bloqueador da entrada de cálcio

cGMP – Guanosina monofosfato cíclica

COX-2 – Ciclo-oxigenase 2

iECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina

iMAO – Inibidores da monoamina oxidase

INR – Índice internacional normalizado

ISRS – Inibidores selectivos da recaptção da serotonina

SNC – Sistema Nervoso Central

SNS – Sistema Nacional de Saúde

1. Introdução

Os medicamentos são uma tecnologia de saúde em constante crescimento, cujo uso se baseia na demonstração da eficácia clínica e de uma boa relação benefício/risco para as indicações aprovadas (Monteiro, Marques & Ribeiro, 2007). No entanto a utilização de medicamentos acarreta riscos, incluindo a possibilidade de ocorrência de reacções adversas e interações medicamentosas.

As interações medicamentosas representam um problema potencialmente grave, particularmente face à complexidade do regime terapêutico de muitos doentes. A literatura científica indica que a incidência de interações medicamentosas é 7% em doentes que tomam seis a dez medicamentos; a percentagem aumenta drasticamente para 40% em doentes que tomam entre dezasseis e vinte medicamentos (Stockley, 2010).

Face à multiplicidade de medicamentos no mercado é impossível os profissionais de saúde estarem a par de todas as interações. Especialmente no ambulatório, existe uma tendência para subvalorizar as interações medicamentosas e para confundir as suas manifestações clínicas, não as atribuindo à exposição aos medicamentos (Monteiro *et al.*, 2007). As fontes sobre interações medicamentosas nem sempre dão resposta aos problemas da prática, uma vez que podem não indicar a relevância clínica da interação ou a sua gestão, ou seja, as acções a adoptar para minorar o risco de um evento adverso. O manejo clínico das interações medicamentosas pode passar por suspender um dos medicamentos, substituí-lo por outro, ajustar a dose ou monitorizar o doente.

Um contributo para minorar o impacto negativo das interações medicamentosas é dar a conhecer as mais importantes, que os profissionais de saúde devem ter presentes. Face à extensão do conhecimento sobre esta temática decidi focar o meu trabalho no ambulatório, não considerando as interações que podem ocorrer com medicamentos prescritos em ambiente hospitalar. Sem prejuízo da importância deste tema em ambiente hospitalar, neste *setting* a terapêutica dos doentes está mais controlada que no ambulatório.

Assim, o objectivo desta monografia é determinar uma lista de interacções medicamentosas importantes para o ambulatório e discutir o seu manejo na prática clínica.

1.1 Definição de interacção medicamentosa

Não existe na literatura uma definição única de interacção medicamentosa. Em anexo apresenta-se uma revisão crítica das várias definições encontradas.

Para alguns autores as interacções medicamentosas ocorrem quando dois medicamentos reagem entre si, causando efeitos prejudiciais à saúde humana (Council on Family Health, 2004). A maior parte das fontes consultadas, apesar de apresentarem pequenas discrepâncias entre si, apresenta outra perspectiva, considerando que as interacções medicamentosas ocorrem quando o efeito de um fármaco é alterado pela presença de outro fármaco. O resultado da interacção tanto pode ser benéfico, quando a alteração é desejável, como prejudicial, quando há diminuição do efeito terapêutico, aumento da toxicidade do fármaco ou ocorrência de efeitos adversos (Infarmed, 2009). Podem ainda ocorrer alterações no efeito de um fármaco sem qualquer manifestação clínica (Monteiro *et al.*, 2007).

Na realidade nas interacções medicamentosas o efeito de um fármaco pode ser alterado não só pela presença de outro fármaco, mas também pela presença de plantas medicinais, alimentos, bebidas ou agentes químicos ambientais (Hoefler, 2005; MeReC Bulletin, 1999). As interacções medicamentosas são assim frequentemente designadas por interacções medicamento-medimento, medicamento-planta, medicamento-alimento ou medicamento-bebida, de acordo com a natureza das substâncias envolvidas. Neste trabalho foquei-me apenas nas interacções entre medicamentos.

Com base na análise crítica das definições encontradas considerei importante, na definição a adoptar, separar dois aspectos:

- A ocorrência de alteração na resposta farmacológica quando um medicamento é administrado anterior ou concomitante a outro medicamento;
- O resultado clínico da alteração da resposta farmacológica.

Assim, proponho a seguinte definição:

Interação medicamentosa é uma alteração da resposta farmacológica quando um medicamento é administrado anterior ou concomitante a outro medicamento, alimento, bebida, planta ou substância química; esta resposta farmacológica é diferente da esperada quando as substâncias que interagem são administradas separadamente. Em termos clínicos (esta resposta farmacológica alterada) pode não ter significado, ser benéfica (aumento da efetividade) ou ser prejudicial (problemas de segurança).

1.2 Frequência e impacto das interações medicamentosas no ambulatório

A frequência e probabilidade de ocorrência de interações medicamentosas é tanto maior quanto maior o número de medicamentos tomados. A sua epidemiologia não é bem conhecida e a magnitude reportada na literatura é variável, mas estima-se que causem cerca de 17% das reacções adversas a medicamentos (Monteiro *et al.*, 2007).

Becker e colaboradores (2007) efectuaram uma revisão da literatura, com a finalidade de avaliar a incidência dos resultados em saúde das interações medicamento-medicamento, os tipos de medicamentos mais envolvidos e as razões subjacentes. Nesta revisão foram incluídos vinte e três estudos. Seis destes estudos diziam respeito a visitas a urgências hospitalares causadas por interações medicamentosas, catorze a hospitalizações relacionadas com estas interações e os restantes três eram referentes a re-hospitalizações associadas a interações medicamento-medicamento. Os estudos incluíam um total de 148 236 doentes. As interações medicamento-medicamento foram responsáveis por 0,054% das visitas às urgências hospitalares, 0,57% das hospitalizações e 0,12% das re-hospitalizações. No caso dos idosos, o impacto das interações medicamentosas é mais marcado, sendo que 4,8% das hospitalizações estão relacionadas com interações medicamento-medicamento.

Os medicamentos mais frequentemente envolvidos em interações são os AINE, seguidos pelos diuréticos, digitálicos e, por fim, bloqueadores dos canais de cálcio. Os diagnósticos ou sintomas que mais ocorreram nas hospitalizações ou visitas às urgências hospitalares foram hemorragia do tracto gastrointestinal, hipertensão ou hipotensão e distúrbios do ritmo cardíaco.

1.3 Mecanismos das interacções medicamentosas

As interacções medicamentosas podem, de acordo com vários autores (Secoli, 2001; Monteiro *et al.*, 2007, Infarmed, 2009), ser classificadas segundo o mecanismo de acção, como ilustrado na Figura 1.

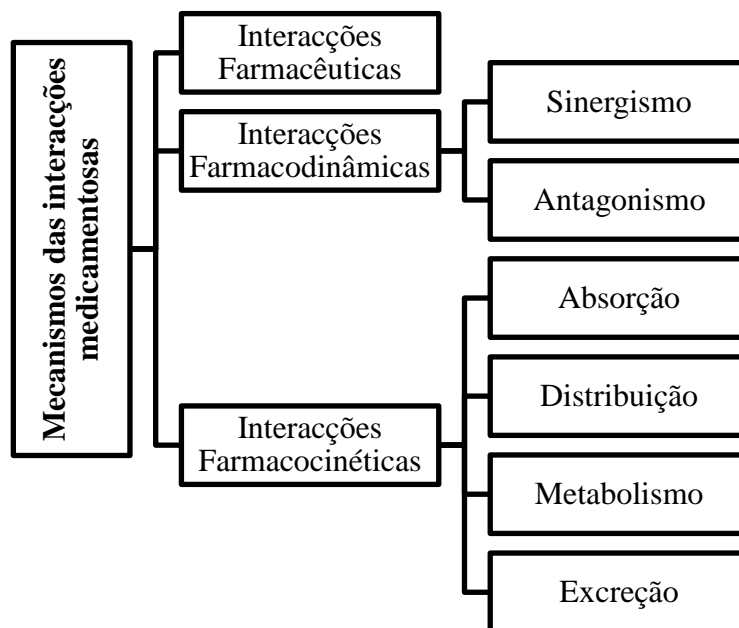


Figura 1: Mecanismos das interacções medicamentosas

As interacções medicamentosas, na maior parte dos casos, podem ser explicadas por vários mecanismos de acção. Muitos medicamentos interagem, não por um único mecanismo de acção, mas sim por dois ou mais que actuam em conjunto. No entanto, para maior clareza, os mecanismos das interacções acabam por ser tratados como se ocorressem isoladamente, uma vez que existe sempre um mecanismo de acção predominante (Stockley, 2010).

1.3.1 Interacções Farmacêuticas

Podem também ser denominadas por incompatibilidades medicamentosas, são fenómenos de natureza física, química ou físico-química, que ocorrem *in vitro* quando um fármaco é incompatível com o veículo de administração por via parentérica, ou

quando dois ou mais medicamentos são administrados na mesma solução ou misturados no mesmo recipiente (Hoefer, 2005; Monteiro *et al.*, 2007; Secoli, 2001).

Acontecem antes da administração dos fármacos no organismo, sendo que o produto final obtido pode inviabilizar a terapêutica clínica. As reacções físico-químicas podem causar:

- Alterações organolépticas (mudança da coloração, consistência, opalescência e turvação do medicamento, formação de cristais, floculação, precipitação);
- Diminuição da actividade de um ou mais fármacos originais;
- Inactivação das substâncias activas;
- Formação de um novo composto (que pode ser activo, inócuo, ou até mesmo tóxico);
- Aumento da toxicidade dos fármacos originais.

O facto de não se observarem alterações macroscópicas, não permite excluir definitivamente a existência de interações farmacêuticas.

Os medicamentos mais sujeitos a este tipo de interacção/incompatibilidade farmacêutica são aqueles que requerem perfusões contínuas, especialmente quando se usam cateteres venosos de via única para a sua administração concomitante. Deste modo este tipo de interacção acaba por não ser tão relevante a nível ambulatório, mas sim mais a nível hospitalar, pelo que não se abordará nesta monografia.

1.3.2 Interações Farmacodinâmicas

As interações farmacodinâmicas são aquelas nas quais o efeito de um fármaco é influenciado directamente por outro, no mesmo local de acção. Podem ocorrer tanto a nível celular, quando os fármacos competem directamente pelos receptores específicos, como mais frequentemente, de maneira indirecta, a nível dos processos fisiológicos (Stockley, 2010). Podem ainda ocorrer alterações no equilíbrio hidroelectrolítico, no pH dos fluídos orgânicos ou na intensidade da síntese proteica. Os efeitos podem ser aditivos quando dois fármacos com o mesmo efeito farmacológico são dados em simultâneo, ou podem ser efeitos antagonistas quando os medicamentos que interagem

entre si têm acções opostas (MeReC Bulletin, 1999). A modificação do efeito pela substância ou situação que causa a interacção ocorre sem que existam alterações das concentrações plasmáticas do fármaco (Amariles, Giraldo & Faus, 2007).

Estas interacções são relativamente comuns na prática clínica e são muito mais fáceis de identificar e classificar do que as interacções farmacocinéticas, uma vez que são relativamente previsíveis desde que se conheçam os principais efeitos dos medicamentos, os seus mecanismos de acção e o perfil das moléculas que interagem. A extrapolação de uma interacção farmacodinâmica observada com um medicamento para outros da mesma classe farmacoterapêutica é frequente, aceitável e pode mesmo ser relevante (Infarmed, 2009). As interacções que ocorrem com uma molécula, muito provavelmente também irão ocorrer com as moléculas que lhe estão relacionadas.

- **Sinergismo**

Este tipo de interacções ocorre quando dois ou mais fármacos com propriedades farmacológicas semelhantes são administrados simultaneamente (Pleuvry, 2006), ou seja, quando a resultante da adição de dois ou mais fármacos é superior à soma dos efeitos isolados de cada um deles. O sinergismo pode ocorrer com medicamentos que tenham os mesmos mecanismos de acção, com medicamentos que actuem de maneira diferente ou com medicamentos que actuem em diferentes receptores farmacológicos (Secoli, 2001). Os efeitos aditivos podem-se verificar tanto com os efeitos principais dos fármacos como com os seus efeitos adversos, podendo deste modo surgir efeitos terapêuticos ou efeitos tóxicos.

- **Antagonismo**

Contrariamente ao que acontece no sinergismo, este tipo de interacções ocorre quando os fármacos que são dados em simultâneo possuem actividades opostas um do outro (Stockley, 2010). No antagonismo a resposta farmacológica de um dos medicamentos vai ser suprimida, ou pelo menos diminuída, pela presença do outro medicamento. Este tipo de interacção farmacodinâmica é explicada porque muitas vezes há competição de ambos os medicamentos pelo mesmo receptor (Secoli, 2001).

1.3.3 Interações Farmacocinéticas

As interações farmacocinéticas são aquelas nas quais um fármaco altera a taxa/extensão da absorção, distribuição, metabolismo ou excreção de outro fármaco (habitualmente designadas por interações ADME). Conforme ilustra a Figura 2 os mecanismos envolvidos são diversos, como a formação de complexos, competição pelos transportadores de captação, ou indução de enzimas de metabolização e efluxo de transportadores (Carcorbi, 2012). Frequentemente são medidas pela alteração dos parâmetros cinéticos, tais como, concentração sérica, área debaixo da curva, tempo de semivida e quantidade total de fármaco excretado na urina. Este tipo de interações podem modificar a magnitude e a duração do efeito terapêutico, mas a resposta final do medicamento é preservada. Este tipo de interações depende das características do fármaco, ocorrem com medicamentos de substâncias activas não relacionadas, não sendo possível generalizar dentro do mesmo grupo farmacoterapêutico (Oliveira & Simón, 2009). Deste modo torna-se mais complicado prevê-las, pois o processo é mais complexo e são necessários conhecimentos farmacológicos, farmacoterapêuticos e clínicos mais aprofundados.

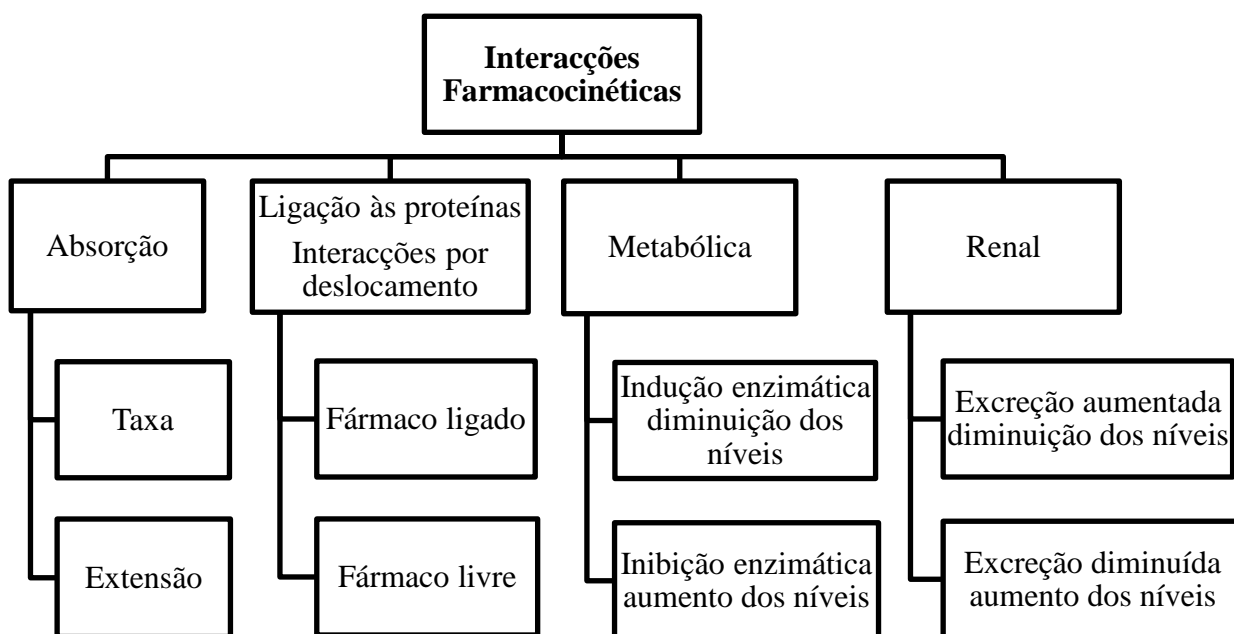


Figura 2: Tipos de interações farmacocinéticas (adaptado de MeReC Bulletin, 1999)

Uma interacção medicamentosa farmacocinética pode ocorrer através da interferência com qualquer uma das fases ADME mas, uma vez que muitos fármacos são metabolizados no fígado, a maioria das interacções graves conhecidas vai estar directamente relacionado com o sistema do citocromo P450.

- **Absorção**

A absorção é o processo de transferência do medicamento do local em que foi administrado para a corrente sanguínea (Secoli, 2001). Sendo que a maioria dos medicamentos são dados oralmente, o processo de absorção dá-se através da membrana mucosa do tracto gastrointestinal, logo a maioria das interacções vai resultar na diminuição das taxas de absorção (Stockley, 2010). Os mecanismos farmacocinéticos que afectam a velocidade e a extensão da absorção fazem-no por alteração da motilidade gastrointestinal, por alteração do pH gástrico, adsorção, quelação e outros mecanismos de complexação, má absorção causada por fármacos, dieta, presença de outras substâncias e o tipo de formulação farmacêutica (Hoefer, 2005). Apesar da alteração do pH gástrico ou da ligação do fármaco a outra substância no estômago poderem realmente alterar a taxa de absorção, a maior parte das interacções ocorre no intestino delgado, devido a alterações do fluxo sanguíneo intestinal, motilidade intestinal ou alteração da flora intestinal (Brewer & Williams, 2012).

- **Distribuição**

A distribuição é o processo de passagem dos medicamentos desde a circulação sistémica até aos tecidos (Secoli, 2001). Nesta fase as interacções farmacocinéticas podem ocorrer por competição na ligação a proteínas plasmáticas ou por hemodiluição, com diminuição do número de proteínas plasmáticas (Hoefer, 2005). Esta fase depende do volume de distribuição (V_d) e da fracção dos medicamentos ligada às proteínas plasmáticas. O deslocamento de um fármaco a partir do seu local de ligação provoca um aumento da concentração livre de fármaco, ou seja da sua fracção activa, mas também

ocorre um aumento da eliminação até que seja atingido o novo estado de equilíbrio (Pleuvry, 2006).

- **Metabolismo**

Apesar de alguns medicamentos serem excretados na urina de forma inalterada, a maioria dos medicamentos vai sofrer transformação pelas enzimas microsomais hepáticas em fracções de menores dimensões que são hidrossolúveis e mais facilmente excretadas pelos rins (Secoli, 2001). Nesta fase, as interações são precipitadas por medicamentos com capacidade de causar indução ou inibição do sistema enzimático, em particular do citocromo P450 (Hoefler, 2005).

Citocromo P450

As enzimas do citocromo P450 são essenciais para o metabolismo de inúmeros fármacos. O termo citocromo P450 é usado para identificar uma família de hemoproteínas estreitamente relacionadas, contendo heme localizadas na membrana do retículo endoplasmático liso, principalmente no fígado e tracto intestinal. A sua designação deriva do facto de absorver luz a 450 nm, quando combinado com monóxido de carbono. Nos humanos foram identificadas três grandes famílias, designadas por CYP 1, 2 e 3, que se dividem em subfamílias de A a E, com diferentes expressões proteicas, devidamente numeradas, resultantes de uma evolução genética sedimentada ao longo dos anos. Apesar desta classe ter mais de 50 isoenzimas, seis delas metabolizam 90% dos fármacos, sendo a CYP3A4 e a CYP2D6 as mais significativas. Polimorfismos nestas isoenzimas podem influenciar a resposta dos doentes a fármacos frequentemente prescritos. No desenvolvimento de novos fármacos deve existir a preocupação de evitar moléculas que possam ser biotransformadas por estas duas subfamílias, correndo o risco interagirem com outros fármacos (Guimarães, Moura & Soares da Silva, 2006; Lynch & Price, 2007).

- **Excreção**

Por fim, na fase de excreção as interações podem ocorrer por alteração do pH urinário, que interferem no grau de ionização de bases e ácidos fracos afectando as respostas farmacológicas, por alteração na excreção activa tubular renal, por alteração

do fluxo sanguíneo renal ou por alteração na excreção biliar e ciclo entero-hepático (Hoefer, 2005). A maioria dos medicamentos é eliminada quase totalmente pelos rins. O caso dos idosos é mais problemático uma vez que têm uma taxa de filtração glomerular mais reduzida e, deste modo, uma pequena redução da eliminação renal pode resultar num grande aumento da toxicidade do fármaco (Brewer & Williams, 2012).

1.4 Factores de risco de Interações Medicamentosas

Os efeitos clínicos das interações, independentemente de estarem bem ou mal documentados, não ocorrem em todos os pacientes com o mesmo grau de intensidade, pois existem inúmeros factores que vão influenciar a acção dos medicamentos (Figura 3).

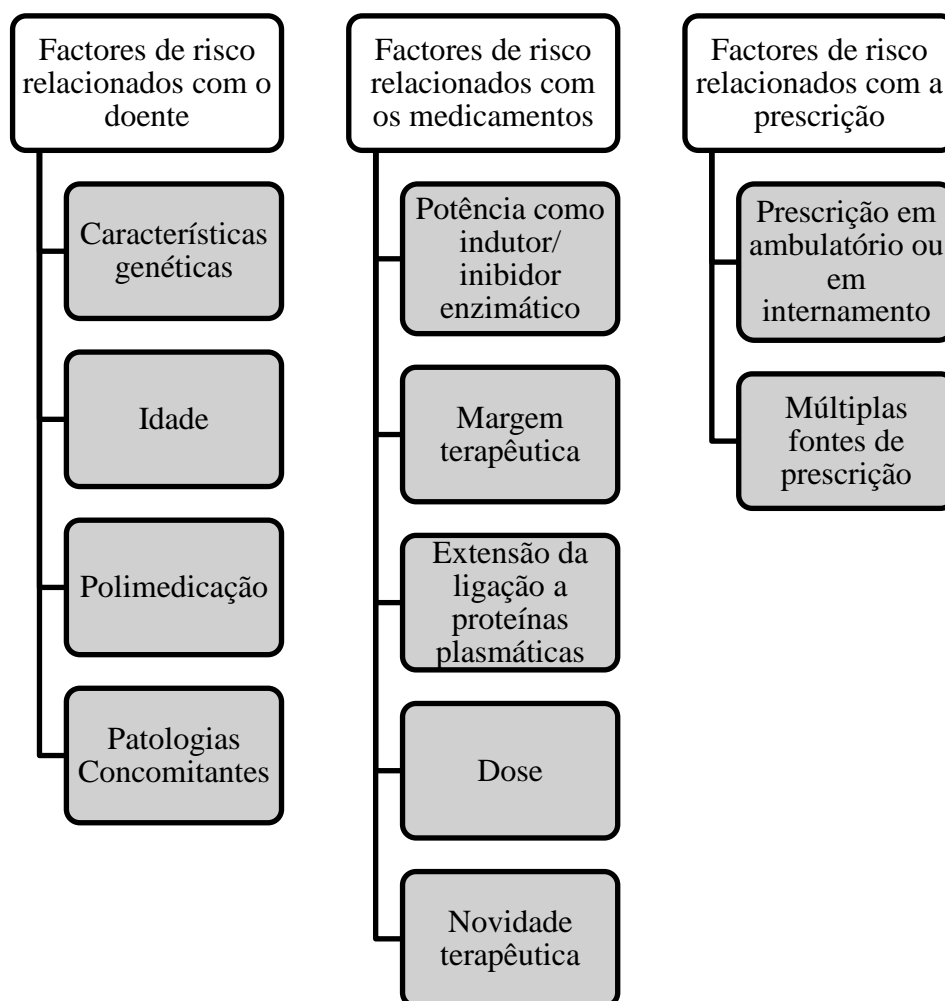


Figura 3: Factores de risco de Interações Medicamentosas (adaptado de Monteiro *et al.*, 2007)

1.4.1 Factores de risco relacionados com o doente

As características genéticas de cada pessoa, nomeadamente sexo e polimorfismos genéticos, são um dos factores de risco que condicionam a extensão e a expressão das interações medicamentosas. No caso das pessoas com níveis reduzidos de actividade enzimática existe um risco acrescido de toxicidade; sendo metabolizadores lentos, e os fármacos permanecem mais tempo inalterados no organismo. Por oposição, as pessoas que possuem mais do que um gene funcional a codificar determinada enzima, incorrem o risco de ineficácia terapêutica uma vez que são metabolizadores ultra-rápidos (Monteiro *et al.*, 2007). Sob o controlo genético e com impacto funcional encontram-se precisamente as isoenzimas do citocromo P450, que consoante o seu défice ou excesso, fazem variar a resposta aos medicamentos (Oliveira & Simón, 2009).

As faixas etárias de maior risco que mais frequentemente se encontram sujeitas a interações medicamentosas são precisamente os extremos da idade, isto é, a população pediátrica e a geriátrica. A população pediátrica porque ainda não tem o organismo perfeitamente desenvolvido e apresenta diferenças nas vias metabólicas e nas taxas de metabolização. Já a população geriátrica, não só devido às alterações fisiológicas e fisiopatológicas inerentes à idade e à doença, ou à degeneração dos sistemas orgânicos, como também devido ao elevado número de medicamentos que tomam, ao longo tempo de tratamento e à prática de automedicação (Monteiro *et al.*, 2007; Secoli, 2001). Nos doentes idosos podem ocorrer alterações no pH, na redução do esvaziamento gástrico, na redução do peristaltismo, na massa muscular esquelética que está reduzida e na massa adiposa que tem tendência a aumentar. Nos idosos podem ainda ocorrer reduções do fluxo sanguíneo hepático e da função renal. Todas estas alterações vão influenciar a resposta à medicação (Franco *et al.*, 2006).

A polimedicação surge como o factor de risco relacionado com o doente com maior preponderância, uma vez que o risco de interacção aumenta quanto maior for o número de medicamentos tomados. Idosos, doentes crónicos e doentes com patologias graves são os que mais frequentemente fazem terapêuticas combinadas, sendo por isso os mais sujeitos a este tipo de risco (Monteiro *et al.*, 2007).

No caso das patologias concomitantes, tanto estas como a própria doença a ser tratada podem influenciar as interações entre medicamentos (MeReC Bulletin, 1999). Pacientes com insuficiência renal ou hepática têm um risco aumentado de manifestações clínicas das interações medicamentosas. Isto porque as disfunções renais causadas por processos patológicos alteram a fisiologia normal, modificando o processo de excreção dos fármacos do organismo, resultando no aumento da concentração plasmática dos mesmos. Já nos pacientes que sofrem de problemas hepáticos, e uma vez que o fígado é o principal órgão de metabolização, a cinética de eliminação dos fármacos e seus metabolitos do organismo poderá estar diminuída. Os pacientes obesos são outro dos grupos com maior risco para determinadas doenças e interações medicamentosas, uma vez que possuem excesso de massa adiposa. As mudanças fisiopatológicas destes pacientes podem levar a alterações farmacocinéticas dos fármacos, nomeadamente na fase de distribuição, metabolismo e excreção (Franco *et al.*, 2006).

1.4.2 Factores de risco relacionados com os medicamentos

Dos factores de risco relacionados com os medicamentos apresentados na Figura 3 destacam-se como mais determinantes a potência como indutor ou inibidor enzimático e a margem terapêutica. Fármacos com maior potência indutora/inibidora e com margem terapêutica mais estreita estão directamente relacionados com a ocorrência de interações medicamentosas mais graves.

A redução da fracção livre do fármaco pode resultar em níveis subterapêuticos e o seu aumento em níveis tóxicos. Apesar de, teoricamente a extensão da ligação às proteínas plasmáticas ser um parâmetro relevante, na prática não tem grande significado clínico, estando raramente associado a interações medicamentosas.

A dose de fármaco também é um factor a ter em conta; quanto maior for a dose maior o risco de interagir com outros medicamentos. O facto de ser uma novidade terapêutica pode também conduzir ao aumento das interações medicamentosas, pois o conhecimento sobre o medicamento é relativamente limitado (Monteiro *et al.*, 2007).

1.4.3 Factores de risco relacionados com a prescrição

Para finalizar os factores de risco de interações medicamentosas temos os relacionados com a prescrição, se esta for feita em ambulatório ou em contexto de internamento hospitalar, ou se existirem múltiplas fontes de prescrição (Monteiro *et al.*, 2007). Por um lado o contexto de internamento hospitalar está mais associado a interações medicamentosas devido ao elevado número de medicamentos e à maior complexidade dos quadros clínicos. Por outro, em ambulatório é mais difícil controlar a medicação tomada pelos utentes, facto que se pode agravar se existirem múltiplas fontes de prescrição. Compete então aos profissionais de saúde, em particular ao farmacêutico despistar as possíveis interações aquando da deslocação dos utentes à farmácia para adquirirem a sua medicação.

2. Desenvolvimento

2.1 Metodologia

Para identificar as interacções medicamentosas mais importantes para o ambulatório foram utilizados os resultados de dois estudos em conjugação com o Top 100 das substâncias activas com maior número de embalagens consumidas no ambulatório (Serviço Nacional de Saúde), conforme descrito na Figura 4.

O primeiro estudo (Malone *et al.*, 2004) determinou, através de um painel Delphi modificado, 25 interacções medicamentosas clinicamente importantes, com base numa revisão da literatura. Estas interacções foram comparadas com o Top 100 das substâncias activas com maior número de embalagens no SNS, conforme ilustrado na Figura 4. Para inclusão na presente lista adoptou-se o critério de pelo menos um dos medicamentos do par constar no Top 100. Quando as interacções envolviam um grupo de fármacos (exemplo: AINE) foram operacionalizadas para os medicamentos mais consumidos no ambulatório, discutindo-se depois o efeito classe. Entre as interacções eliminadas por os fármacos envolvidos terem uma utilização rara na prática clínica em Portugal conta-se a interacção entre a varfarina e a cimetidina.

O segundo artigo (Becker *et al.*, 2007), já apresentado anteriormente, identificou 61 eventos adversos atribuíveis a interacções medicamentosas. Os grupos de fármacos mais frequentemente envolvidos, que correspondiam a 35 dos 61 eventos adversos, foram comparados com o Top 100 das substâncias activas com maior número de embalagens no SNS. Deste exercício obtiveram-se cinco interacções, sendo que uma delas foi eliminada por ser repetida com as obtidas através da análise do Painel Delphi (Figura 4).

Obtiveram-se deste modo um total de 14 interacções medicamentosas. Posteriormente pesquisou-se informação sobre estas interacções em dois livros de referência: *Stockley's Drug Interactions* (Stockley, 2010) e *The Top 100 Drug Interactions – A Guide to Patient Management* (Hansten & Horn, 2012). Em caso de discrepância entre estas duas fontes, ou falta de informação sobre a interacção, recorreu-se a uma terceira fonte de informação, o *Micromedex® 2.0 Healthcare Series (2012-2013)*.

No *Stockley's* obtiveram-se informações acerca do mecanismo de acção, da importância e da gestão das interações medicamentosas. Já no livro de *Hansten & Horn*, para além destas informações, obteve-se uma classificação operacional das interações:

- **Classe 1:** *avoid combination* incluem-se interações em que o risco da combinação dos fármacos supera o benefício;
- **Classe 2:** *usually avoid combination* incluem-se combinações de fármacos que apenas se devem usar em circunstâncias especiais. São interações para as quais há uma alternativa melhor, para um ou para ambos os fármacos, que devem ser utilizadas, a menos que se julgue que o benefício compensa o aumento do risco;
- **Classe 3:** *minimize risk* incluem-se interações para as quais se deve avaliar o risco e tomar uma ou mais das seguintes acções se for necessário: considerar fármacos alternativos (uma vez que podem existir alternativas menos susceptíveis de interagir), tomar medidas para minimizar a interacção (que não evitar a combinação) e monitorizar, uma vez que a detecção precoce pode minimizar os riscos de ocorrência de efeitos adversos;
- **Classe 4:** *no special precautions* incluem-se combinações de fármacos cujo risco de causarem efeitos adversos é pequeno;
- **Classe 5:** *ignore*, incluem-se combinações de fármacos cuja evidência sugere que não interagem.

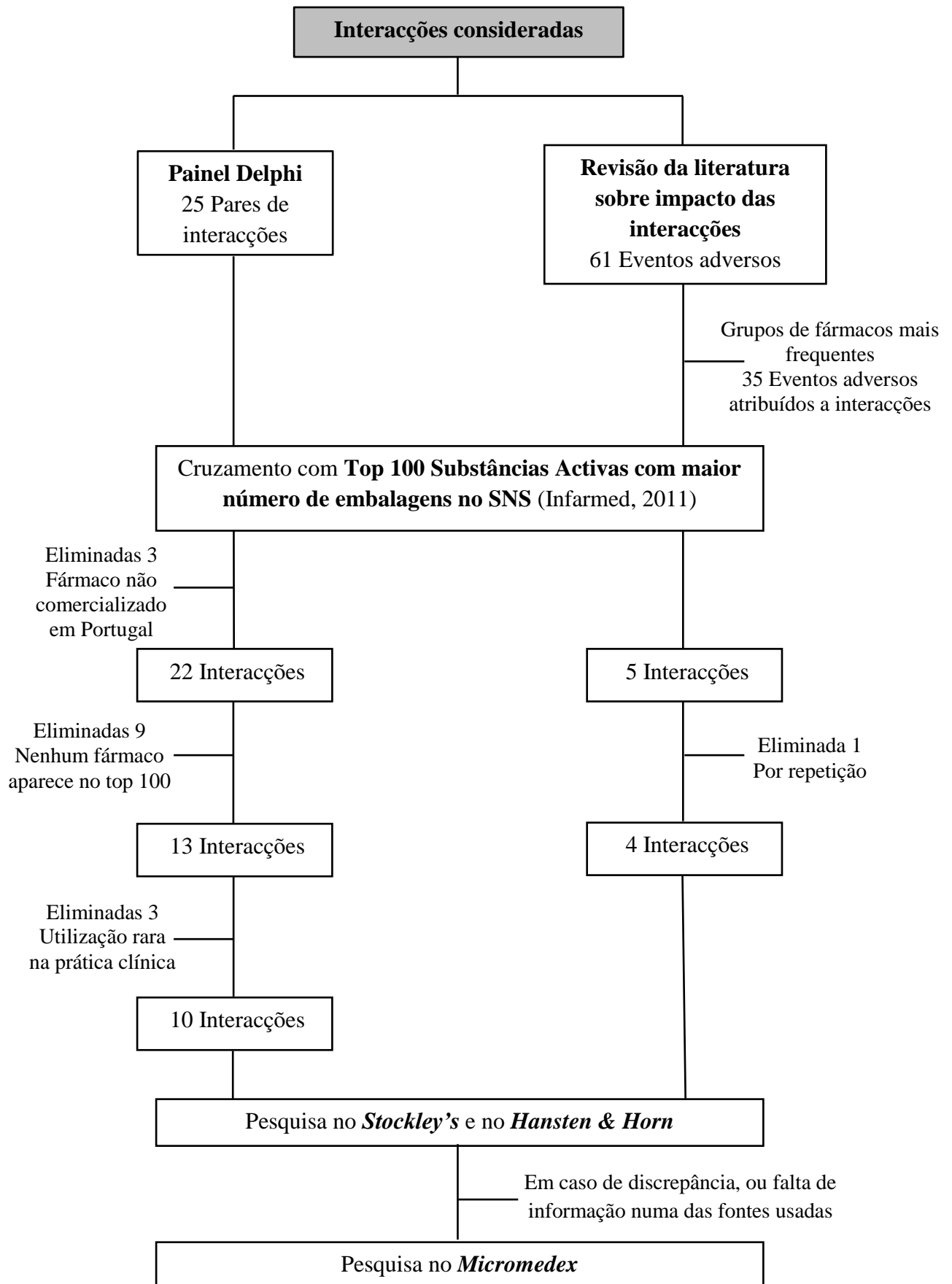


Figura 4: Estratégia metodológica adoptada

2.2 Resultados

Relativamente ao mecanismo de acção das 14 interações identificadas pode-se dizer que o principal mecanismo de interacção é farmacocinético, sendo menor o número das que interagem por um mecanismo farmacodinâmico. Relativamente à gravidade, o maior número das interações medicamentosas consideradas são de classe 2 (“usually avoid combination”) ou 3 (“minimize risk”), havendo duas interações de classe 1 (“avoid combination”). A gestão proposta para as interações varia, desde não associar os medicamentos – considerando alternativas, a monitorizar e fazer ajustes da dose. A Figura 5 apresenta uma panorâmica das 14 interações identificadas. De seguida apresentam-se especificamente os resultados obtidos para cada uma das 14 interações medicamentosas.

AINE	<ul style="list-style-type: none"> • AINE • Diuréticos
Azatioprina, Mercaptopurina	<ul style="list-style-type: none"> • Alopurinol
Benzodiazepinas	<ul style="list-style-type: none"> • Antifúngicos azólicos
Contraceptivos orais	<ul style="list-style-type: none"> • Rifampicina
Digoxina	<ul style="list-style-type: none"> • Antiarrítmicos • Bloqueadores canais cálcio • Claritromicina
ISRS	<ul style="list-style-type: none"> • iMAO
Nitratos	<ul style="list-style-type: none"> • Sildenafil
Teofilina	<ul style="list-style-type: none"> • Quinolonas
Varfarina	<ul style="list-style-type: none"> • AINE • Fenofibrato • Levotiroxina

Figura 5: Top 14 das Interações Medicamento-Medicamento

2.2.1 Interação entre AINE e AINE

Tabela 1: AINE + AINE

Fármaco A	Fármaco B	Principal Mecanismo de Acção	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
<u>AINE</u>	<u>AINE</u>	Interação farmacodinâmica	Não está bem estabelecida	Se possível não associar	<i>Stockley's Micromedex</i>
Ibuprofeno					
Nimesulida					
Diclofenac				Monitorizar	
Etoricoxib					

Mecanismo de acção: Os anti-inflamatórios não esteróides produzem danos gastrointestinais através de efeitos tópicos directos e efeitos sistémicos. A maioria são ácidos e lípidos solúveis o que permite a sua rápida difusão e aprisionamento nas células epiteliais do tracto gastrointestinal. Os mecanismos propostos incluem a produção de radicais livres de oxigénio e a redução dos níveis de ATP, ao ponto de interferir com a integridade celular e aumento da permeabilidade. Com a secreção adequada de prostaglandinas os efeitos podem ser rapidamente reparados. Isto porque as prostaglandinas endógenas protegem a mucosa gástrica através de quatro mecanismos: inibição directa da secreção de ácido, aumento da secreção de muco e bicarbonato, aumento do fluxo sanguíneo na mucosa e estimulação do crescimento e reparação celular. Os AINE ao inibirem a síntese das prostaglandinas, provocam lesões da mucosa gastrointestinal, com considerável toxicidade gastrointestinal. O uso concomitante de dois ou mais AINE vai aumentar o risco de danos gastrointestinais, tais como perfuração gastrointestinal, obstrução, ulceração ou hemorragia, uma vez que os seus efeitos parecem ser aditivos. Geralmente quando os doentes experimentam uma toxicidade leve a moderada por AINE, não têm sintomas. Em alguns doentes podem aparecer sintomas ligeiros, tais como náuseas, vómitos, dor abdominal e hematemesa. No caso de toxicidade grave, a sobredosagem pode causar convulsões, delírio, coma, hipotensão, insuficiência renal e hepática, hipoprotrombinémia, hemorragia gastrointestinal, hipercaliémia e acidose metabólica. Todos os AINE podem causar insuficiência renal, sendo que se verificaram ainda efeitos adversos ao nível do SNC.

Gravidade: Sem classe estabelecida – A toxicidade gastrointestinal dos AINE está bem documentada, sendo que quando se usam combinações destes fármacos o risco aumenta. Apesar da sobredosagem por AINE ser comum, raramente se verificam casos de toxicidade tão graves que levem à morte.

Gestão: O uso de mais do que um AINE simultaneamente deve ser evitado. Alguns AINE causam maior toxicidade gastrointestinal do que outros:

- Risco intermédio – diclofenac, indometacina, cetoprofeno e naproxeno, com piroxicam o risco é mais elevado;
- Menor risco – ibuprofeno.

Em caso de associação de dois AINE recomenda-se monitorização das concentrações séricas de AINE, medição dos electrólitos séricos, creatinina e concentrações de ureia em casos de sobredosagem e avaliação do estado ácido-base se estiver presente toxicidade respiratória e do SNC significativa.

Efeito de classe: Todos os AINE podem provocar toxicidade gastrointestinal, sendo que o risco é tanto maior quanto mais AINE se usam concomitantemente. Uma vez que os AINE mais consumidos no ambulatório são o ibuprofeno, nimesulida, diclofenac e etoricoxib deve-se prestar uma atenção especial ao seu uso.

2.2.2 Interação entre AINE e Diuréticos

Tabela 2: AINE + Diuréticos

Fármaco A	Fármaco B	Principal Mecanismo de Acção	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
<u>AINE</u>	<u>Diuréticos</u>	Interação farmacodinâmica	Moderada	Considerar alternativas	<i>Stockley's Micromedex</i>
Diclofenac	Furosemida			Monitorizar	
Ibuprofeno	Indapamida			Ajustes de dose	
Nimesulida					

Mecanismo de acção: O mecanismo de acção é complexo, não estando perfeitamente esclarecido. Os AINE afectam a função renal e provocam retenção de fluídos e sal, o que seria esperado antagonizar os efeitos dos diuréticos. As propriedades de retenção de sódio pelos AINE são mais marcadas em doentes que têm predisposição para isso, como no caso de doença cardíaca ou renal. Por vezes é observada uma redução da taxa de filtração glomerular com os AINE, que pode reduzir a eficácia dos diuréticos, particularmente em estados de menor perfusão renal, tais como insuficiência cardíaca congestiva, depleção de volume e cirrose hepática. Um mecanismo provável envolve a síntese de prostaglandinas que desempenham um papel importante na função renal. As prostaglandinas renais inibem a reabsorção de sódio, ajudam a manter o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular, em casos de doenças circulatórias ou stresse. É expectável que fármacos como os AINE, que inibem a síntese de prostaglandinas, tenham efeito na acção dos diuréticos, cujos efeitos venodilatatórios dependem da actividade das prostaglandinas. Os AINE podem também diminuir a libertação de renina, levando a uma redução da secreção de aldosterona e a uma redução da secreção de potássio no nefrónio distal. Doentes com problemas renais ou que tomem outros fármacos que potenciem a secreção de potássio têm um risco elevado de hipercaliémia. Os AINE podem também alterar o acesso de alguns diuréticos ao seu local de acção tubular, por competição pelo transporte no tubo proximal.

Gravidade: Moderada – A interacção pode resultar em exacerbação do problema de saúde do paciente e/ou requerer uma alteração no tratamento.

Gestão: Pelo exposto anteriormente recomenda-se que o uso de AINE seja mínimo em pacientes com terapêutica diurética. Considerar analgésicos alternativos, que não sejam anti-inflamatórios. Nos casos em que o uso concomitante não pode ser evitado, a dose de diurético pode ter que ser aumentada e os efeitos sobre a função renal e electrólitos devem ser monitorizados.

Efeito de classe: É de considerar a interacção de outros AINE, que não o diclofenac, ibuprofeno e nimesulida, e outros diuréticos da ansa e tiazídicos. Foi pesquisada informação sobre diclofenac, ibuprofeno, nimesulida e furosemida e indapamida uma vez que são os medicamentos mais consumidos no ambulatório em Portugal.

2.2.3 Interação entre Azatioprina, Mercaptopurina e Alopurinol

Tabela 3: Azatioprina ou Mercaptopurina + Alopurinol

Fármaco A	Fármaco B	Principal Mecanismo de Acção	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
<u>Azatioprina</u> <u>Mercaptopurina</u>	<u>Alopurinol</u>	Interação farmacocinética	Classe 1 <i>Avoid combination</i>	Não associar Ajustes de dose Monitorizar	<i>Stockley's Hansten & Horn</i>

Mecanismo de acção: A azatioprina é primeiramente metabolizada no fígado em mercaptopurina, o seu metabolito activo. Posteriormente sofre oxidação enzimática no fígado e na parede intestinal pela xantina-oxidase, resultando num composto inactivo, que é excretado. O alopurinol inibe o metabolismo de primeira passagem pela xantina-oxidase, ou seja, inibe o metabolismo da mercaptopurina. Este efeito aumenta consideravelmente a acumulação de mercaptopurina, mas também de azatioprina, os seus níveis no sangue e o desenvolvimento de efeitos tóxicos. Geralmente esta combinação de fármacos deve ser evitada, mas por vezes já foi usada deliberadamente com monitorização cuidadosa.

Gravidade: Classe 1 – Evitar a combinação. Interação bem documentada, bem estabelecida, clinicamente importante e com potencial risco de vida.

Gestão: Os doentes que tomam azatioprina ou mercaptopurina não devem tomar concomitantemente alopurinol. Se a toma de alopurinol for imprescindível, deve-se considerar um imunossupressor alternativo. Ainda assim, se a combinação for utilizada deve ser feita uma redução de 25 a 33% da dose original de mercaptopurina ou azatioprina e/ou uma redução da dose de alopurinol. Apesar destas precauções pode ocorrer toxicidade, pelo que se deve monitorizar a função hematológica e alertar os pacientes para os sinais de pancitopenia, como febre, dor de garganta, contusões e hemorragias.

2.2.4 Interação entre Benzodiazepinas e Antifúngicos Azólicos

Tabela 4: Benzodiazepinas + Antifúngicos Azólicos

Fármaco A	Fármaco B	Principal Mecanismo de Acção	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
<u>Benzodiazepinas</u> Alprazolam	<u>Antifúngicos</u> <u>Azólicos</u> Fluconazol Itraconazol Cetoconazol	Interação fármaco cinética	Classe 3 <i>Minimize Risk</i>	Considerar alternativas Monitorizar Ajustes de dose	<i>Stockley's Hansten & Horn</i>

Mecanismo de acção: O itraconazol, cetoconazol e, em menor medida, o fluconazol são inibidores da isoenzima CYP3A4 do citocromo P450. As benzodiazepinas são metabolizadas pelo CYP3A4, em diferentes graus, com a extensão da interacção directamente relacionada com a importância da CYP3A4 no seu metabolismo e com a potência inibidora dos azóis. Quando administrado por via oral, o alprazolam sofre extenso metabolismo de primeira passagem pelo CYP3A4 na parede intestinal e no fígado. Deste modo, os inibidores do CYP3A4 podem aumentar drasticamente a sua concentração plasmática. O principal risco desta interacção é o comprometimento das funções motoras, que podem resultar em quedas ou acidentes com veículos motorizados.

Gravidade: Classe 3 – Avaliar o risco e tomar medidas, se necessário. Os efeitos do alprazolam são aumentados e prolongados pelo cetoconazol e pelo itraconazol.

Gestão: Considerar alternativas. O fluconazol parece ser um inibidor menos potente do CYP3A4, se bem que em doses elevadas também o inibe. A terbinafina pode ser uma opção uma vez que parece não afectar o CYP3A4. Considerar outras benzodiazepinas, como temazepam, oxazepam e lorazepam uma vez que são menos afectadas pelos inibidores da CYP3A4. Monitorização da resposta às benzodiazepinas caso um inibidor da CYP3A4 seja iniciado, descontinuado ou haja alteração da sua dose. Alertar os pacientes para o aumento dos efeitos sedativos. Pode ser necessário reduzir a dose, sendo que a maioria dos fabricantes sugere precaução aquando do uso concomitante destas substâncias. Alguns fabricantes são totalmente contra esta combinação de fármacos.

Efeito de classe: As benzodiazepinas são, em diferentes graus, metabolizadas pela CYP3A4. A importância da interação depende da extensão de metabolismo pelo CYP3A4 e da potência inibitória do antifúngico azólico. A interação pode ocorrer não só com o alprazolam, como também com o brotizolam, diazepam, midazolam, temazepam e triazolam; para algumas benzodiazepinas a interação não é clinicamente significativa. Cabe ao profissional de saúde despistar quais as interações mais relevantes e alertar os seus pacientes.

2.2.5 Interação entre Contraceptivos Orais e Rifampicina

Tabela 5: Contraceptivos orais + Rifampicina

Fármaco A	Fármaco B	Principal Mecanismo de Acção	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
<u>Contraceptivos orais</u>	<u>Rifampicina</u>	Interação farmaco cinética	Classe 2 <i>Usually avoid combination</i>	Considerar método de contraceção alternativo Ajustes de dose Monitorizar	<i>Stockley's Hansten & Horn</i>

Mecanismo de acção: Os indutores enzimáticos aumentam o risco de ovulação e gravidez indesejada em mulheres que fazem contraceção oral. A indução enzimática é geralmente gradual e pode levar mesmo dias ou semanas, a iniciar-se ou a finalizar-se, dependendo do indutor específico. A rifampicina é um potente indutor enzimático não específico, que aumenta a hidroxilação do etinilestradiol de duas vezes *in vivo* a quatro vezes *in vitro*. Como resultado, os níveis reduzidos de esteróides podem ser insuficientes, ocorrendo um ciclo menstrual normal com ovulação.

Gravidade: Classe 2 – Usar apenas se o benefício compensar o risco. A interação entre os contraceptivos orais combinados e a rifampicina está bem documentada, bem estabelecida e é clinicamente importante.

Gestão: Se possível, usar uma alternativa para o indutor enzimático. Se o indutor enzimático for imprescindível, pode ser necessário aumentar a dose de contraceptivos orais. No entanto, este aumento de dose não garante a eficácia do contraceptivo oral. Assim sendo, a melhor opção acaba por ser considerar um método de contracepção alternativo ou adicional, quando se toma rifampicina concomitantemente. Monitorizar irregularidades menstruais, como manchas e hemorragias, pois podem ser sinais de níveis hormonais de contracepção inadequados.

2.2.6 Interação entre Digoxina e Antiarrítmicos

Tabela 6: Digoxina + Antiarrítmicos

Fármaco A	Fármaco B	Principal Mecanismo de Acção	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
<u>Digoxina</u>	<u>Antiarrítmicos</u> Amiodarona Propafenona	Interação farmacocinética	Classe 3 <i>Minimize Risk</i>	Monitorizar Ajustes de dose	<i>Stockley's Hansten & Horn</i>

Mecanismo de acção: O mecanismo da interacção não está totalmente compreendido. Os inibidores da glicoproteína P, especialmente os potentes, como o caso da quinidina e amiodarona, reduzem a excreção renal e não renal da digoxina, aumentando as suas concentrações plasmáticas. Outro mecanismo possível envolve alterações da função da tiróide, sendo que os níveis de digoxina em pessoas com hipertiroidismo são baixos e em pessoas com hipotiroidismo são elevados. Deste modo, em casos de hipotiroidismo, a indução da amiodarona pode levar ao aparecimento de toxicidade da digoxina. O deslocamento da digoxina da ligação às proteínas plasmáticas também tem sido referido como um mecanismo possível. A amiodarona pode ainda aumentar a biodisponibilidade oral de digoxina uma vez que, ao prolongar o tempo de trânsito intestinal, aumenta a sua absorção. Relativamente à propafenona, existem também várias sugestões, aumenta a biodisponibilidade da digoxina, altera o volume de distribuição e clearance da digoxina e inibe a glicoproteína P.

Gravidade: Classe 3 – Avaliar o risco e tomar medidas, se necessário. As interações farmacocinéticas entre a digoxina e a amiodarona e a digoxina e a propafenona estão bem documentadas, bem estabelecidas e têm considerável importância clínica.

Gestão: Monitorizar os efeitos da utilização simultânea de digoxina e inibidores da glicoproteína P, especialmente quando a toma destes é iniciada, interrompida ou se altera a sua dose. Pode ser necessário reduzir a dose de digoxina a fim de evitar a sua toxicidade. Ocorre na maioria dos pacientes, sendo necessário um cuidado especial em crianças pois podem ter aumentos muito superiores dos níveis de digoxina. No caso da interação com amiodarona pode-se verificar um efeito sinérgico na frequência cardíaca e na condução atrioventricular, resultando em arritmias. Pode ainda piorar o prognóstico de alguns pacientes. Relativamente à propafenona a extensão do aumento pode depender das suas concentrações séricas e não da sua dose.

Efeito de classe: Existem outros fármacos antiarrítmicos para além da amiodarona e da propafenona. Os antiarrítmicos do tipo quinidina e do tipo lidocaína não vão ser alvo de discussão nesta monografia uma vez que não se encontram disponíveis no ambulatório. Já a flecainida não altera os níveis de digoxina, ou causa apenas um aumento ligeiro, pelo que a interação entre estes dois fármacos não é clinicamente relevante. A utilização simultânea de digoxina e sotalol (bloqueador beta) parece ser benéfica, logo não é uma interação medicamentosa com consequências negativas. Por fim, o diltiazem e o verapamil são outros dos fármacos usados como antiarrítmicos, mas que vão ser discutidos de seguida na interação digoxina+bloqueadores dos canais de cálcio.

2.2.7 Interação entre Digoxina e Bloqueadores dos Canais de Cálcio

Tabela 7: Digoxina + Bloqueadores dos canais de cálcio

Fármaco A	Fármaco B	Principal Mecanismo de Acção	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
<u>Digoxina</u>	<u>Bloqueadores dos canais de cálcio</u> Diltiazem Verapamil	Interação farmacocinética e farmacodinâmica	Classe 3 <i>Minimize Risk</i>	Considerar alternativas Monitorizar Ajustes de dose	<i>Stockley's Hansten & Horn</i>

Mecanismo de acção: O diltiazem e o verapamil inibem a glicoproteína P; deste modo verifica-se uma redução da excreção de digoxina podendo a sua concentração plasmática aumentar substancialmente em alguns pacientes. Adicionalmente, também é possível ocorrer um efeito sinérgico na frequência cardíaca e na condução atrioventricular. Relativamente à interacção digoxina-diltiazem existe alguma contradição nas fontes consultadas. Uma afirma que o diltiazem inibe a glicoproteína P e conseqüentemente reduz a excreção de digoxina. A outra afirma que o mecanismo da interacção é incerto, sendo que foi possível concluir através dos resultados de um estudo *in vitro*, que os mecanismos apresentados ocorrerem com outros bloqueadores dos canais de cálcio, mas não com o diltiazem. Relativamente ao verapamil, este vai aumentar os níveis plasmáticos de digoxina devido a reduções na clearance renal e biliar e a uma diminuição do volume de distribuição. Também se pode verificar o envolvimento da glicoproteína P e o efeito sinérgico na frequência cardíaca e condução atrioventricular descritos em cima.

Gravidade: Classe 3 – Avaliar o risco e tomar medidas, se necessário. A interacção da digoxina com o diltiazem está bem documentada e investigada, no entanto não há uma explicação para os resultados inconsistentes. Já a interacção da digoxina com o verapamil está bem documentada, bem estabelecida e ocorre na maioria dos pacientes.

Gestão: Considerar como alternativa os bloqueadores de canais de cálcio dihidropiridínicos, como a amlodipina, felodipina, nifedipina, uma vez que parecem não afectar as concentrações de digoxina. Os níveis séricos de digoxina devem ser monitorizados, bem como os sinais de excesso de digitalização, quando se inicia, interrompe ou altera a dose do bloqueador dos canais de cálcio. A interacção desenvolve-se em 2-7 dias, aproximando-se do máximo ao fim de 14 dias. Podem ser necessários ajustes da dose de digoxina a fim de evitar toxicidade. Os pacientes que incorrem num maior risco são aqueles com níveis de digoxina perto da extremidade superior da janela terapêutica. O potencial de ocorrência de bradicardia e bloqueio cardíaco também deve ser tido em conta.

Efeito de classe: Os bloqueadores dos canais de cálcio dihidropiridínicos, como o caso da lercanidipina, amlodipina e nifedipina, são mais seguros uma vez que parecem não afectar tanto as concentrações de digoxina.

2.2.8 Interação entre Digoxina e Claritromicina

Tabela 8: Digoxina + Claritromicina

Fármaco A	Fármaco B	Principal Mecanismo de Acção	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
<u>Digoxina</u>	<u>Claritromicina</u>	Interação farmacocinética	Classe 3 <i>Minimize Risk</i>	Monitorizar Ajustes de dose	<i>Stockley's Hansten & Horn</i>

Mecanismo de acção: Originalmente pensou-se que a interação entre macrólidos e a digoxina fosse devido ao efeito dos agentes antibacterianos na flora intestinal. Até 10% dos pacientes que tomaram digoxina oral excretaram-na em quantidades substanciais nas fezes e na urina como metabolitos inactivos. A bactéria *Eubacterium lentum* é a principal responsável por este metabolismo na flora intestinal. Na presença de agentes antibacterianos que a inibam, mais digoxina estará disponível para absorção, o que resulta num aumento acentuado dos seus níveis séricos. Dados mais recentes mostram que os níveis de digoxina são afectados pela claritromicina em todos, ou pelo menos na maioria dos pacientes, fazendo questionar esta teoria. Uma explicação mais plausível para esta interação é a inibição, pela claritromicina, do transporte de digoxina mediado pela glicoproteína P no intestino e no rim, aumentando a sua biodisponibilidade oral e reduzindo a depuração renal não glomerular. As concentrações de digoxina no plasma podem sofrer um aumento de duas a quatro vezes, sendo mais provável ocorrer com inibidores da glicoproteína P mais potentes. A claritromicina parece causar maiores aumentos nas concentrações plasmáticas de digoxina que a eritromicina ou a azitromicina.

Gravidade: Classe 3 – Avaliar o risco e tomar medidas, se necessário. A interação está bem estabelecida e é provável que ocorra na maioria dos pacientes.

Gestão: Devem-se monitorizar sinais e sintomas de toxicidade digitálica quando se inicia, interrompe ou altera a dose de um inibidor da glicoproteína P, nomeadamente da claritromicina, em indivíduos medicados com digoxina. Podem ser necessários ajustes na dose da digoxina. A digoxina pode demorar até 10 dias a atingir um novo estado estacionário.

Efeito de classe: A claritromicina aumenta significativamente os níveis de digoxina, sendo que foram reportados numerosos casos de toxicidade. Mas a claritromicina não é o único macrólido a interagir com a digoxina. Casos de aumentos rápidos e acentuados dos níveis de digoxina verificaram-se com os fármacos azitromicina, eritromicina, roxitromicina e telitromicina.

2.2.9 Interação entre ISRS e iMAO

Tabela 9: ISRS + iMAO

Fármaco A	Fármaco B	Principal Mecanismo de Acção	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
<u>ISRS</u>	<u>iMAO</u>	Não estabelecido	Classe 2	Considerar alternativas	<i>Stockley's</i>
Fluoxetina	Selegilina		<i>Usually avoid combination</i>	Monitorizar	<i>Hansten & Horn</i>
Paroxetina					
Sertralina					
Venlafaxina					

Mecanismo de acção: Não é totalmente compreendido. Em alguns casos os sintomas assemelham-se aos do síndrome serotoninérgico: irritabilidade ao nível do SNC, aumento do tónus muscular, tremores e alterações do estado de consciência. A ocorrência destes sintomas está associada ao uso de dois ou mais fármacos serotoninérgicos ou ao uso concomitante de inibidores da monoamina oxidase (iMAO) com inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRS) ou venlafaxina. Os inibidores selectivos da MAO-B teoricamente não deveriam interagir com fármacos serotoninérgicos, sendo que alguns pacientes receberam esta combinação de forma segura. Contudo alguns dos pacientes podem desenvolver uma inibição não selectiva da MAO. É o caso da selegilina que também tem alguma actividade como iMAO não selectivo, especialmente em doses elevadas.

Gravidade: Classe 2 – Utilizar apenas se o benefício superar o risco.

Gestão: Caso seja possível, utilizar uma alternativa aos fármacos serotoninérgicos em pacientes que tomem iMAO-B. Se o uso concomitante de fármacos serotoninérgicos e

iMAO for estritamente necessário, deve-se monitorizar para confirmar se existem evidências do síndrome serotoninérgico. Os fabricantes de selegilina recomendam que esta combinação de fármacos seja evitada. Deve existir um intervalo entre o início da terapêutica com selegilina e o término da terapêutica com ISRS:

- Cinco semanas no caso da fluoxetina;
- Duas semanas no caso da sertralina;
- Uma semana depois de parar outros ISRS.

Já os ISRS só devem ser iniciados duas semanas depois de parar a selegilina.

Efeito de classe: Não só a selegilina, como também outros inibidores selectivos da recaptação da serotonina (rasagilina) podem interagir de maneira similar com os inibidores da monoamina oxidase. O efeito classe é extensível aos iMAO-A, como o caso da moclobemida, que não devem ser utilizados com ISRS devido à possibilidade de ocorrência de reacções graves ou mesmo fatais.

2.2.10 Interação entre Nitratos e Sildenafil

Tabela 10: Nitratos + Sildenafil

Fármaco A	Fármaco B	Principal Mecanismo de Acção	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
<u>Nitratos</u> Nitroglicerina Mononitrato de isossorbida	<u>Sildenafil</u>	Interação farmacodinâmica	Classe 1 <i>Avoid combination</i>	Não associar	<i>Stockley's Hansten & Horn</i>

Mecanismo de acção: A estimulação sexual faz com que o endotélio do pénis produza óxido nítrico, que por sua vez activa a guanilateciclase para aumentar a produção de guanosina monofosfato cíclico (cGMP). Este relaxa a musculatura dos vasos sanguíneos do corpo cavernoso, permitindo que este se encha de sangue e cause uma erecção. Esta termina quando a guanosina monofosfato é removida por uma enzima. O sildenafil inibe esta enzima, aumentando e prolongando os efeitos da guanosina monofosfato cíclica. Uma vez que esta vasodilatação é bastante localizada, apenas causa uma descida na

pressão sanguínea ligeira a moderada e uma ligeira dor de cabeça ou rubor. Os nitratos aumentam a produção de cGMP; quando utilizados concomitantemente com inibidores da fosfodiesterase tipo 5 há acumulação de cGMP e aumento dos níveis de óxido nítrico em circulação. Isto aumenta significativamente a vasodilatação sistémica, aumentando por isso também o efeito hipotensivo dos nitratos.

Gravidade: Classe 1 – Evitar a combinação. A interacção entre os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 e os nitratos é clinicamente importante, potencialmente séria e possivelmente fatal.

Gestão: Os pacientes que tomam nitratos, independentemente da sua via de administração, devem evitar os inibidores da fosfodiesterase. O seu uso concomitante está contra-indicado na disfunção eréctil e na hipertensão pulmonar, devido ao risco de potenciarem hipotensão ou causar mesmo um enfarte do miocárdio. Se os pacientes desenvolverem angina de peito durante a actividade sexual após tomarem um inibidor da fosfodiesterase tipo 5, devem descontinuar a actividade sexual, relaxar durante 5 a 10 minutos, e se a dor persistir chamar os cuidados de emergência. No caso de ocorrer um enfarte do miocárdio, as terapêuticas normais podem ser administradas, com a excepção dos nitratos. Não é conhecido nenhum antídoto para a interacção destes fármacos.

Efeito de classe: Não só o fármaco sildenafil, como também os outros inibidores da fosfodiesterase tipo 5 interagem com os nitratos. Deste modo, devem-se seguir as mesmas indicações e precauções para o tadalafil e vardenafil.

2.2.11 Interacção entre Teofilina e Quinolonas

Tabela 11: Teofilina + Quinolonas

Fármaco A	Fármaco B	Principal Mecanismo de Acção	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
<u>Teofilina</u>	<u>Quinolonas</u> Ciprofloxacina	Interacção farmacocinética	Classe 2 <i>Usually avoid combination</i>	Ajustes de dose Monitorizar Considerar alternativas	<i>Stockley's Hansten & Horn</i>

Mecanismo de ação: A teofilina é metabolizada pela isoenzima CYP1A2 e em menor extensão pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450. Os inibidores destas isoenzimas determinam um aumento das concentrações séricas de teofilina, podendo ocorrer toxicidade em alguns pacientes. As quinolonas inibem o CYP1A2 com potência variável; existe alguma evidência que o uso concomitante de teofilina com quinolonas pode amplificar a actividade epileptogénica das quinolonas.

Gravidade: Classe 2 – Usar apenas se o benefício compensar o risco. A interação da ciprofloxacina com a teofilina está bem documentada, bem estabelecida e tem importância clínica.

Gestão: O risco é maior em pacientes idosos e em pacientes com níveis de teofilina próximos da extremidade superior do intervalo terapêutico. A toxicidade pode desenvolver-se rapidamente (2 a 3 dias), a menos que a dose de teofilina seja reduzida. Existem recomendações para uma primeira redução de 30 a 50% da dose de teofilina, quando se inicia ciprofloxacina, ou então modificar a dose de acordo com o nível de teofilina no 2º dia da terapêutica com ciprofloxacina. Monitorizar a resposta à teofilina quando um inibidor da CYP1A2 é iniciado, descontinuado ou a dose é alterada. Evidências de toxicidade incluem náuseas, vômitos, diarreia, inquietação, irritabilidade e insónia. Maiores concentrações séricas podem resultar em arritmias cardíacas ou convulsões. Usar como alternativa macrólidos ou quinolonas que não tenham efeitos tão extensos sobre estas isoenzimas.

Efeito de classe: Para além da ciprofloxacina, existe outra quinolona que interage de forma semelhante com a teofilina, aumentando os seus níveis, aumentando a AUC e diminuindo a clearance, é a enoxacina. Quinolonas como a norfloxacina e ofloxacina também podem interagir com a teofilina, porém a extensão da interação não é tão marcada.

2.2.12 Interação entre Varfarina e AINE

Tabela 12: Varfarina + AINE

Fármaco A	Fármaco B	Principal Mecanismo de Acção	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
<u>Varfarina</u>	<u>AINE</u> Diclofenac Ibuprofeno	Interação farmacocinética	Classe 2 <i>Usually avoid combination</i>	Se possível não associar Monitorizar	<i>Stockley's Hansten & Horn</i>

Mecanismo de acção: Alguns AINE são inibidores da isoenzima CYP2C9 do citocromo P450, responsável pela metabolização da varfarina. Alguns AINE são também substratos desta enzima. Indivíduos com a variante CYP2C9 (cerca de 5 a 11% dos caucasianos) têm uma capacidade mais baixa de metabolizar a varfarina, o que faz com que necessitem de doses de manutenção muito menores; é possível que nestes indivíduos a utilização de um AINE substrato da CYP2C9 resulte em menor metabolização. Quando administrados isoladamente, os AINE, nomeadamente o ibuprofeno, podem levar ao prolongamento do tempo de hemorragia, contribuindo para o aumento do risco, devido aos seus efeitos antiplaquetários. O risco de hemorragia é maior em pacientes que tomam varfarina juntamente com AINE, do que em pacientes que tomam os fármacos isoladamente. Os AINE, em maior ou menor extensão, também causam toxicidade gastrointestinal uma vez que irritam a mucosa e causam erosão gástrica. A maior parte dos derivados do ácido propiónico pode deslocar os anticoagulantes dos seus locais de ligação às proteínas plasmáticas, mas este mecanismo por si só raramente é responsável por interações medicamentosas clinicamente relevantes.

Gravidade: Classe 2 – Usar apenas se o benefício compensar o risco.

Gestão: Evitar o uso concomitante de AINE e varfarina, usando analgésicos alternativos, como o caso do paracetamol. Se for mesmo necessário usar AINE com anticoagulantes orais, aconselham-se cuidados redobrados e monitorização constante, uma vez que em maior ou menor extensão todos os AINE podem provocar hemorragias do tracto gastrointestinal. Se possível, evitar os AINE com maior risco de indução de hemorragias gastrointestinais e considerar profilaxia para protecção da mucosa. Se

forem utilizadas doses elevadas, deve-se monitorizar o INR. Os inibidores da COX-2 não produzem inibição plaquetária e provocam menos danos gástricos. Deste modo o celecoxib pode ser uma alternativa, uma vez que parece não afectar a resposta da varfarina.

Efeito de classe: Os AINE mais usados são realmente o diclofenac e o ibuprofeno, mas sem dúvida que não são os únicos a interagir com a varfarina. A lista dos anti-inflamatórios não esteróides é longa, sendo que o naproxeno também é um dos mais usados. São de considerar ainda os efeitos da interacção da varfarina com o aceclofenac, etodolac, flurbiprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolac, ácido mefenâmico, meloxicam e piroxicam.

2.2.13 Interação entre Varfarina e Fenofibrato

Tabela 13: Varfarina + Fenofibrato

Fármaco A	Fármaco B	Principal Mecanismo de Acção	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
<u>Varfarina</u>	<u>Fenofibrato</u>	Interacção Farmacocinética e Farmacodinâmica	Classe 2 <i>Usually avoid combination</i>	Monitorizar Ajustes de dose	<i>Stockley's Hansten & Horn</i>

Mecanismo de acção: O mecanismo da interacção é incerto e não está bem estabelecido. Os fibratos podem deslocar a varfarina dos seus locais de ligação às proteínas plasmáticas, podem ter um efeito farmacodinâmico aditivo com este anticoagulante, ou podem ter o metabolismo alterado com a diminuição da clearance da varfarina. O fenofibrato como inibidor ligeiro a moderado que é da isoenzima CYP2C9 aumenta as concentrações de varfarina. No entanto, o efeito anticoagulante aumenta gradualmente, demorando mais de 7-10 dias. A magnitude da interacção varia consideravelmente de paciente para paciente e está directamente relacionada com a dose utilizada.

Gravidade: Classe 2 – Usar apenas se o benefício for superior ao risco. Interação bem estabelecida, clinicamente importante e potencialmente grave.

Gestão: Monitorizar a alteração do efeito anticoagulante da varfarina, quando um inibidor da CYP2C9 é iniciado, interrompido ou há alteração da dose. Necessidade de reduzir a dose de varfarina quando é dado fenofibrato, para evitar o risco de hemorragia.

Efeito de classe: Esta interação com a varfarina ocorre com outros fibratos (bezafibrato, ciprofibrato e gemfibrozil), para além do fenofibrato.

2.2.14 Interação entre Varfarina e Levotiroxina

Tabela 14: Varfarina + Levotiroxina

Fármaco A	Fármaco B	Principal Mecanismo de Acção	Gravidade	Gestão	Fontes de informação
<u>Varfarina</u>	<u>Levotiroxina</u>	Interação farmacodinâmica	Classe 3 <i>Minimize Risk</i>	Monitorizar Ajustes de dose	<i>Stockley's Hansten & Horn</i>

Mecanismo de acção: Quando a terapêutica com hormonas da tiróide é iniciada, em doentes que fazem terapêutica anticoagulante, a resposta hipoprotrombinémia aumenta gradualmente. Em doentes com hipotiroismo o catabolismo dos factores de coagulação do sangue (II, VII, IX e X) é baixo e tende a cancelar, em certa medida, os efeitos dos anticoagulantes, que reduzem a síntese dos factores de coagulação sanguíneos. Por outro lado, em doentes com hipertiroidismo, nos quais o catabolismo dos factores de coagulação está aumentado, verifica-se um aumento dos efeitos dos anticoagulantes. O risco é provavelmente mínimo quando a terapêutica anticoagulante é iniciada num doente com eutiroidismo estabilizado com terapia de substituição da tiróide. A hormona da tiróide pode aumentar a afinidade dos anticoagulantes para os seus locais receptores.

Gravidade: Classe 3 – Avaliar o risco e tomar medidas, se necessário. Interação clinicamente relevante e bem documentada.

Gestão: Monitorização da resposta anticoagulante quando as hormonas da tiróide são iniciadas, interrompidas ou há alteração na sua dose. Uma vez que o efeito é gradual, é necessário monitorizar durante várias semanas até que a resposta hipoprotrombinémica estabilize. Pacientes com hipotiroidismo a tomar anticoagulantes, posteriormente tratados com hormonas da tiróide como terapia de substituição, vão necessitar de um ajuste para uma dose menor de anticoagulante, de forma a evitar hipotrombinémia e hemorragia excessivas. Por outro lado, como o estado da tiróide em pacientes com hipertiroidismo volta ao normal com o uso de antitiroideos, vai ser necessário um aumento da dose de anticoagulantes.

3. Conclusão

Tendo em conta o objectivo a que se propunha a presente monografia foi possível obter uma lista com as interacções medicamentosas clinicamente relevantes para o ambulatório. Os fármacos mais frequentemente envolvidos nas catorze interacções identificadas são a digoxina e a varfarina. A digoxina uma vez que interage com os antiarrítmicos, bloqueadores dos canais de cálcio e com a claritromicina. Já a varfarina está envolvida em interacções com anti-inflamatórios não esteróides, com fibratos e com levotiroxina. Os AINE interagem com eles próprios, quando são tomados dois ou mais AINEs concomitantemente e, em adição, também podem interagir com os diuréticos.

Uma vez identificados os 14 pares das interacções medicamentosas procedeu-se à identificação do seu mecanismo de acção, gravidade e gestão, recorrendo para isso a três fontes bibliográficas diferentes: *Stockley's*, *Hansten & Horn* e *Micromedex*. As fontes consultadas, especialmente as duas primeiras, foram extremamente úteis uma vez que deram resposta à maior parte das interacções. Estas fontes foram escolhidas por serem fontes de referência para os profissionais de saúde, com informação fiável, credível e actualizada. Uma vez que nenhuma das fontes é 100% exaustiva, considerou-se vantajoso associar pelo menos duas fontes para deste modo se obter informação mais completa.

Em primeiro lugar e relativamente ao mecanismo de acção, pode-se dizer que o principal mecanismo de acção é farmacocinético, sendo menor o número de medicamentos que interagem principalmente ao nível da farmacodinâmica. Todavia, existem várias interacções que se desenvolvem através de mais que um mecanismo de acção, como é o caso da interacção entre a varfarina e o fenofibrato, uma vez que os fibratos podem ter um efeito farmacodinâmico aditivo com os anticoagulantes e ao mesmo tempo podem inibir a isoenzima CYP2C9, aumentando as concentrações de varfarina.

Relativamente à gravidade, o maior número das interacções medicamentosas consideradas são, segundo o Hansten & Horn (2012) de classe 2 (“*usually avoid combination*”) ou 3 (“*minimize risk*”), havendo duas interacções de classe 1. Não foi

possível obter a classificação de Hansten & Horn para dois pares de interações. Estas foram pesquisadas no Micromedex, sendo uma classificada de gravidade moderada e outra sem classificação bem estabelecida. Esta predominância de interações com significado clínico não é de estranhar, considerando que a lista de interações foi obtida a partir de um painel Delphi para determinar as 25 interações medicamentosas clinicamente importantes, com base numa revisão da literatura e de uma revisão sobre as interações associadas a visitas à urgência hospitalar, hospitalização ou re-hospitalização.

De entre as 14 interações as mais graves são precisamente as que ocorrem entre a azatioprina ou mercaptopurina com o alopurinol e a que ocorre entre os nitratos e o sildenafil. Os profissionais de saúde devem estar especialmente atentos a estas interações, a fim de evitar efeitos adversos graves.

Quanto à gestão da interação, ou seja, às medidas que se devem adoptar quando se verifica que um paciente está a tomar concomitantemente fármacos que interagem entre si, temos em primeiro lugar a monitorização, como medida transversal a praticamente todas as 14 interações consideradas. A segunda medida mais frequentemente proposta foi o ajuste da dose, de um dos fármacos envolvidos ou de ambos, sendo que podem ser ajustes para doses inferiores quando há risco de toxicidade ou para doses superiores quando há o risco de ineficácia terapêutica. Considerar fármacos alternativos foi a terceira medida mais recomendada, de preferência fármacos alternativos que tenham um perfil mais seguro ou para os quais não haja evidência de causarem interações medicamentosas significativas. Por fim, a gestão de algumas das interações consideradas passa mesmo por não tomar os fármacos concomitantemente, sendo que esta solução diz respeito às interações consideradas como mais graves. De referir que para muitas interações as fontes de informação referiam mais do que uma forma de gestão, o que pode ser adequado se forem consideradas as inúmeras nuances da prática clínica, desde os recursos disponíveis até factores relacionados com o doente.

Por fim foi estudado o efeito classe de algumas das interações, ou seja, se para além do fármaco ou fármacos considerados na interação outros da mesma classe apresentam os mesmos resultados e concluiu-se que frequentemente isso se verifica.

O ponto forte desta monografia foi a obtenção de uma lista de interações que os profissionais de saúde a exercer no ambulatório devem ter presentes, bem como a sistematização de informação sobre os seus mecanismos, gravidade, gestão e efeito classe, fornecendo uma base de consulta para todos os profissionais de saúde.

A principal limitação do presente trabalho é que a lista de interações obtida não é definitiva ou inquestionável. Esta foi obtida com base na estratégia metodológica por mim adoptada; admite-se que a consulta de outras fontes e estratégias metodológicas possa levar a uma lista diferente da que se apresenta nesta monografia. De facto, definir as interações mais relevantes para o ambulatório será sempre um exercício de alguma arbitrariedade, não só porque os critérios podem variar mas também porque a gravidade de uma interação pode estar dependente de factores relacionados com o doente. Ainda assim, considero que esta lista é um contributo útil para destacar interações associadas a medicamentos frequentemente prescritos e dispensados no ambulatório. Se os profissionais de saúde envolvidos neste processo tivessem presentes a lista de 14 interações aqui derivada já seria um primeiro passo para minimizar a ocorrência de efeitos adversos graves.

A monitorização laboratorial apresenta-se como a medida de gestão das interações medicamentosas frequentemente sugerida. É uma estratégia que, se realizada de forma apropriada, pode prevenir ou minimizar os efeitos adversos, uma vez que permite detectar alterações ou efeitos adversos antes da progressão para toxicidade grave (Stelfox, Ahmed, Fiskio & Bates, 2004).

No entanto, o primeiro problema com que nos deparamos é que existem inúmeras variações nas práticas sugeridas para monitorização laboratorial. Alguns pacientes fazem monitorizações excessivas que podem resultar em investigações inapropriadas, com custos substanciais e riscos para a saúde pessoal. Por outro lado, os pacientes que fazem monitorizações inadequadas ou insuficientes podem estar sujeitos a um risco maior de ocorrência de efeitos adversos (Stelfox *et al.*, 2004). Nas fontes de informação consultadas (*Stockley's, Hansten & Horn e Micromedex*) é sugerido muitas vezes que se faça a monitorização dos parâmetros laboratoriais, mas não são definidos claramente aspectos como quando iniciar, frequência e quando terminar a monitorização.

Outro dos problemas relativo à monitorização é a falta de evidência científica. De facto existem poucos estudos que comparem os resultados dos diferentes regimes de monitorização e que comparem os resultados dos pacientes monitorizados com os dos pacientes não monitorizados. Assim, é difícil saber até que ponto esta prática é benéfica.

Um terceiro problema diz respeito à monitorização laboratorial se poder tornar complexa, pois as recomendações dependem dos fármacos e das patologias. Por exemplo, a monitorização de pacientes hipertensos a tomar diuréticos (Martin & Coleman, 2006):

- No caso dos diuréticos tiazídicos ou da ansa deve ser feita dentro de quatro a seis semanas após o início do tratamento com baixas doses. A partir daí deve ser feita a cada seis-doze meses, sempre que a condição clínica do paciente se altere, ou quando for adicionado ao tratamento um fármaco potencialmente interactivo;
- No caso da espironolactona e dos diuréticos poupadores de potássio deve ser feita antes de se iniciar o tratamento, após cinco-sete dias com titulação da dose, se necessário, e a cada cinco-sete dias até as concentrações de potássio estarem estáveis. Daí em diante a monitorização deve ser feita a intervalos regulares durante o tratamento crónico, que podem ir desde uma a duas vezes por ano, até todas as quatro-oito semanas, dependendo dos factores de risco.

Finalmente, mas não menos importante, a monitorização laboratorial pressupõe a existência de uma boa interacção entre os diferentes profissionais de saúde, pacientes e laboratórios, o que por vezes é difícil de conseguir (Stelfox *et al.*, 2004).

Face ao exposto não é surpreendente que a literatura indique que a monitorização laboratorial no ambulatório é subutilizada. Por exemplo, um estudo de doentes sujeitos a terapêuticas com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA) e antagonistas dos receptores da angiotensina (ARA) indica, que cerca de um terço não tiveram sequer uma monitorização das concentrações de potássio e creatinina, durante o período de um ano (Raebel *et al.*, 2007). Já um estudo feito sobre a monitorização do uso de estatinas, chegou à conclusão que cerca de 50% dos pacientes não tiveram qualquer registo dos valores de aspartato aminotransferase e/ou alanina

aminotransferase, sendo que mais de um terço não foram sequer avaliados para a possibilidade de ocorrência de falência renal (Tragni *et al.*, 2007). Embora estes estudos não digam respeito à monitorização de interações medicamento-medimento nada leva a supor que neste caso a adesão à monitorização laboratorial seja superior.

Em estudos futuros será então importante determinar os grupos de pacientes que irão beneficiar mais da monitorização dos fármacos (Raebel *et al.*, 2010), quais os fármacos que requerem efectivamente monitorização, em que intervalos esta deve ser feita e as evidências claras do benefício da monitorização para os pacientes. Todos os profissionais de saúde devem trabalhar em conjunto para permitir uma maior aderência a esta prática clínica, prevenindo e diminuindo os efeitos adversos causados pelas interações medicamentosas.

A informação segura, correcta, imparcial, objectiva e imune a pressões políticas e económicas dos medicamentos constitui uma etapa essencial para a promoção do seu uso racional, principalmente de medicamentos envolvidos num elevado número de interações medicamentosas (Marin, Luiza, Osorio-de-Castro & Machado-dos-Santos, 2003). Cabe aos profissionais de saúde conhecer e analisar criticamente as diferentes fontes de informação disponíveis na literatura, sendo que este conhecimento pode incrementar a saúde e qualidade de vida do paciente, evitando problemas farmacoterapêuticos (Guidoni, Baldoni, Obreli-Neto & Pereira, 2011). Uma vez que existem inúmeras fontes de informação sobre interações medicamentosas têm sido publicados vários estudos que as comparam.

As fontes consideradas nestes estudos eram essencialmente fontes de informação internacionais, facilmente acessíveis e frequentemente consultadas pelos profissionais de saúde para obter informações sobre as interações medicamentosas, tais como *Micromedex*, *British National Formulary*, *Drug Interaction Facts*, *Lexi-Interact*, *Facts & Comparison*, *Stockley's Drug Interactions* e *French Drug Interaction compendium Vidal*. Apesar de cada estudo (Wong, Ko & Chan, 2008; Wang, Wong, Lightwood & Cheng, 2010; Olvey, Clauschee & Malone, 2009; Vitry, 2006) comparar diferentes fontes de informação e adoptar estratégias metodológicas distintas as conclusões obtidas foram semelhantes. Observaram-se significativas divergências na classificação e identificação das interações medicamentosas nas várias fontes de informação estudadas. Não se observou concordância na forma de apresentação dos fármacos, uma

vez que algumas fontes fazem referência às interações fármaco-fármaco e outras às interações entre classes farmacológicas. As generalizações podem levar a informações erradas, pois nem todos os fármacos da mesma classe interagem da mesma maneira. A maioria das fontes de informação analisadas não classifica as interações quanto à gravidade que limita a aplicabilidade à prática clínica (Guidoni *et al.*, 2011). Outras fontes não apresentam o nível de evidência clínica da interação ou os níveis de documentação em que se baseiam. O formato preferencial das fontes de informação é a página web, em detrimento dos livros, uma vez que permite um acesso mais rápido, mais fácil e uma actualização permanente da informação (Rodríguez-Terol *et al.*, 2009).

Relativamente às três fontes bibliográficas consultadas nesta monografia. O *Stockley's* não fornece um sistema de classificação explícito em termos de gravidade da interação medicamentosa ou dos níveis de documentação. Mas define claramente a evidência clínica, o mecanismo, a importância e a gestão de muitas interações medicamentosas. O *Hansten & Horn* define brevemente o mecanismo de acção, a gravidade por classes e a gestão das interações. Por fim, o *Micromedex* classifica a gravidade das interações medicamentosas em níveis, os níveis de documentação em categorias, mas não apresenta o seu significado clínico. Das catorze interações consideradas, doze eram comuns ao *Stockley's* e *Hansten & Horn*. As duas restantes (interação medicamentosa entre AINE-AINE e AINE-Diuréticos) apenas apareciam no *Stockley's*, tendo sido consultadas posteriormente no *Micromedex*. Apesar de se saber existirem grandes discrepâncias entre as fontes de informação sobre interações medicamentosas, assume-se que estas não foram significativas no que diz respeito às interações identificadas, talvez por estas terem grande significado clínico.

Deve ser feito um esforço para identificar as interações medicamentosas mais graves, padronizar as classificações das interações por gravidade nas várias fontes e adoptar métodos globais de gestão das interações para garantir a segurança do doente e aumentar a qualidade e eficiência dos cuidados médicos (Olvey *et al.*, 2009). Enquanto não se verificar coerência entre todas as fontes de informação, seria prudente aconselhar os profissionais de saúde a consultarem várias fontes diferentes, com o intuito de aumentar a detecção de uma interação potencialmente grave, com efeitos adversos para os pacientes (Wang *et al.*, 2010).

Tendo em vista a promoção da saúde dos pacientes, a minimização das interacções medicamentosas e consequentes efeitos adversos, tem-se vindo a implementar sistemas de prescrição informatizados e de dispensa de medicação com apoio à decisão clínica (Vitry, 2006). Estes sistemas são definidos como “*softwares* de computador que possuem uma base de dados projectada para uso por médicos envolvidos no atendimento aos pacientes, como ajuda directa à tomada de decisão clínica” (Braden, Corritore & McNess, 1997). Não só os médicos quando atendem os pacientes, como também os farmacêuticos quando dispensam a medicação nas farmácias comunitárias beneficiam deste tipo de sistemas de apoio à decisão clínica, uma vez que fornecem informação sobre as dosagens, identificam terapêuticas em duplicado e alertam para a ocorrência de alergias e interacções medicamentosas. A previsibilidade das interacções medicamentosas, combinada com o conhecimento dos seus mecanismos de acção, tornam-nas precisamente em candidatas ideais para um sistema de apoio à decisão clínica (Horn, Hansten, Osborn, Wareham & Somani, 2011).

Apesar dos sistemas de apoio à decisão clínica parecerem vantajosos, na medida em que auxiliam os profissionais de saúde a prevenir erros, inúmeros estudos provaram a existência de uma variabilidade clinicamente relevante no desempenho dos programas de dispensa e de prescrição de medicamentos, relativamente à identificação de interacções medicamentosas (Vitry, 2006). Outras limitações e problemas associados a estes sistemas que fazem com que a adesão seja menor por parte dos profissionais de saúde, são (Smithburger, Buckley, Bejian, Burenheide & Kane-gill, 2011):

- Causarem frequentes interrupções no fluxo de trabalho dos profissionais de saúde;
- Dependência de uma única fonte de informação;
- Falta de padronização dos sistemas de classificação por gravidade das interacções medicamentosas nas bases de dados;
- Fadiga dos profissionais de saúde por excesso de alertas;
- Inconsistências no preenchimento das bases de dados e na avaliação do significado clínico da interacção.

Enquanto o desenho destes sistemas de apoio à decisão clínica não melhorarem, os seus benefícios serão subaproveitados (Isaac *et al.*, 2009).

Em resumo,

as interações medicamentosas representam um problema grave para a saúde pública, especialmente por os seus efeitos adversos nos pacientes nem sempre serem reconhecidos como tal.

A presente monografia teve como objectivo a criação de uma lista com as interações clinicamente mais relevantes para o ambulatório. Deste modo pretendia-se contribuir para a correcta identificação e gestão de interações medicamento-medicamento no ambulatório, criando uma fonte para consulta.

A minimização do risco associado a interações medicamentosas passa também por outras estratégias, como os sistemas informáticos de apoio à decisão clínica, uma vez que é impossível os profissionais de saúde terem presente toda a informação sobre esta matéria face à diversidade e complexidade do arsenal terapêutico.

Mas ainda existe um longo caminho a percorrer...

4. Bibliografia

- Amariles, P., Andrés Giraldo, N., & Faus, M. J. (2007). Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Medicina Clínica*, 129(1), 27–35.
- Becker, M. L., Kallewaard, M., Caspers, P. W., Visser, L. E., Leufkens, H. G., & Stricker, B. H. (2007). Hospitalisations and emergency department visits due to drug–drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 16(6), 641–651.
- Braden, B. J., Corritore, C., & McNess, P. (1997). Computerized decision support systems: implications for practice. *Stud Health Technol Inform*, 46, 300–4.
- Brewer, L., & Williams, D. (2012). Drug interactions that matter. *Medicine*, 40(7), 371–375.
- Carcorbi, I. (2012). Drug Interactions - Principles, Examples and Clinical Consequences. *Deutsches Arzteblatt International*, 109(33-34), 546-556.
- Council on Family Health. (2004). Drug interactions: what you should know.
- Horn, J. R., Hansten, P. D., Osborn, J. D., Wareham, P. & Somani, S. (2011). Customizing clinical decision support to prevent excessive drug – drug interaction alerts. *Am J Health-Syst Pharm*, 68, 662–665.
- Franco, N., Cesar, G., Cogo, K., Montan, M. F., Groppo, F. C., & Volpato, M. C. (2006). Interações medicamentosas : fatores relacionados ao paciente (Parte I). *Rev cir traumatol buco-maxilo-fac*, 7(1), 17–28.
- Guidoni, C. M., Baldoni, A. de O., Obreli-Neto, P. R., & Pereira, L. R. L. (2011). Fontes de Informações sobre interações medicamentosas: Há concordância entre elas? *Revista da Universidade Vale Do Rio Verde*, 9(2), 84–91.
- Guimarães, S., Moura, D. & Soares da Silva, P. (2006). Terapêutica Medicamentosa e suas bases farmacológicas (5ª ed). *Porto Editora*, 29-35.
- Hansten, P. D., & Horn, J. R. (2012). The Top 100 Drug Interactions: A guide to patient management. *Freeland, WA: H&H Publications, LLP*, 235-6.
- Hoefler, R. (2005). Interações medicamentosas. *Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS - FTN*.
- Infarmed. (2009). Boletim de Farmacovigilância. 13(1).
- Infarmed. (2011). Estatísticas do Medicamento. 53-55.

- Isaac, T., Weissman, J. S., Davis, R. B., Massagli, M., Cyrulik, A., Sands, D. Z., & Weingart, S. N. (2009). Overrides of medication alerts in ambulatory care. *Archives of internal medicine*, *169*(3), 305–11.
- Lynch, T. & Price, A. (2007). The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions, and Adverse Effects. *American Academy of Family Physicians*, *76*(3), 391-396.
- Malone, D. C., Abarca, J., Hansten, P. D., Grizzle, A. J., Armstrong, E. P., Van Bergen, R. C., & Lipton, R. B. (2004). Identification of serious drug-drug interactions: results of the partnership to prevent drug-drug interactions. *Japha-Washington*, *44*(2), 142-151.
- Marin, N., Luiza, V. L., Osorio-de-Castro, C. G. S. & Machado-dos-Santos, S. (2003). Assistência Farmacêutica para gerentes municipais de saúde. *OPA/OMS*.
- Martin, U., & Coleman, J. J. (2006). Monitoring renal function in hypertension. *BMJ (Clinical research ed.)*, *333*(7574), 896–9.
- MeReC Bulletin. (1999) Drug interactions in general practice. *National Prescribing Centre*, *10*(4), 13–16.
- Micromedex® 2.0 Healthcare Series. (2012-2013). Truven Health Analytics Inc.
- Monteiro, C., Marques, F. B. & Ribeiro, C. F. (2007). Interações medicamentosas como causa de iatrogenia evitável. *Rev Port Clin Geral*, *23*, 63–73.
- Oliveira, P. & Simón, A. (2009). Interações medicamentosas - CIM.
- Olvey, E. L., Clauschee, S., & Malone, D. C. (2009). Comparison of Critical Drug – Drug Interaction Listings : The Department of Veterans Affairs Medical System and Standard Reference Compendia. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *87*(1), 48–51.
- Plevry, B. J. (2006). Drug interactions. *The Foundation Years*, *2*(5), 181–184.
- Raebel, M. A., McClure, D. L., Simon, S. R., Chan, K. A., Feldstein, A., Andrade, S. E., & Platt, R. (2007). Laboratory monitoring of potassium and creatinine in ambulatory patients receiving angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, *16*(1), 55–64.
- Raebel, M. A., Ross, C., Xu, S., Roblin, D. W., Cheetham, C., Blanchette, C. M., & Smith, D. H. (2010). Diabetes and drug-associated hyperkalemia: effect of potassium monitoring. *Journal of general internal medicine*, *25*(4), 326–333.
- Rodríguez-Terol, A., Caraballo, M. O., Palma, D., Santos-Ramos, B., Molina, T., Desongles, T., & Aguilar, A. (2009). Calidad estructural de las bases de datos de interacciones. *Farmacia Hospitalaria*, *33*(3), 134-146.

- Secoli, S. R. (2001). Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. *Rev Esc Enf USP*, 35(1), 28–34.
- Smithburger, P. L., Buckley, M. S., Bejian, S., Burenheide, K., & Kane-gill, S. L. (2011). A critical evaluation of clinical decision support for the detection of drug - drug interactions. *Expert opinion on drug safety*, 10(6), 871–882.
- Stelfox, H. T., Ahmed, S. B., Fiskio, J., & Bates, D. W. (2004). Monitoring amiodarone's toxicities: recommendations, evidence, and clinical practice. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 75(1), 110–122.
- Stockley, I. (2010). *Stockley's Drug Interactions* (9^o ed.). London: Pharmaceutical Press.
- Tragni, E., Filippi, A., Mazzaglia, G., Sessa, E., Cricelli, C., & Catapano, A. L. (2007). Monitoring statin safety in primary care. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 16(6), 652–657.
- Vitry, A. I. (2006). Comparative assessment of four drug interaction compendia. *British journal of clinical pharmacology*, 63(6), 709–714.
- Wang, L. M., Wong, M., Lightwood, J. M., & Cheng, C. M. (2010). Black Box Warning Contraindicated Comedications: Concordance Among Three Major Interaction Screening Programs. *The Annals of pharmacotherapy*, 44(1), 28–34.
- Wong, C. M., Ko, Yu & Chan, A. (2008). Clinically Significant Drug-Drug Interactions Between Oral Anticancer Agents and Nonanticancer Agents: Profiling And Comparison of Two Drug Compendia. *The annals of Pharmacotherapy*, 42, 1737-1748.

Fonte	Definição	Observações
<p>Drug interactions: what you should know</p> <p>(Council on Family Health, 2004)</p>	<p>Interação medicamentosa ocorre quando dois ou mais medicamentos reagem entre si. Esta interação pode causar efeitos adversos não esperados, diminuição do efeito do medicamento ou aumento da acção de um medicamento em particular.</p>	<p>Não considera existência de interações medicamentosas benéficas. Considera que deve existir uma reacção entre os fármacos que interagem (nem sempre é o caso). Considera interação medicamentosa sinónimo de interação medicamento-medicamento.</p>
<p>Boletim Farmacovigilância</p> <p>(Infarmed, 2009)</p>	<p>Interação medicamentosa desencadeada pela administração de mais do que um medicamento podendo modificar o efeito farmacológico do outro. A alteração pode ser desejável e sinérgica potenciando o efeito terapêutico, ou indesejável diminuindo o efeito terapêutico ou provocando um efeito adverso.</p>	<p>Não identifica o período temporal para administração dos fármacos envolvidos. Considera interação medicamentosa sinónimo de interação medicamento-medicamento. Questionável se o efeito farmacológico do fármaco envolvido na interação.</p>
<p>Interações medicamentosas</p> <p>(Hoefler, 2005)</p>	<p>Interações medicamentosas são um evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental. Causa comum de efeitos adversos. Quando dois medicamentos são administrados, concomitantemente, podem agir de forma independente ou interagirem entre si, com aumento ou diminuição do efeito terapêutico ou tóxico de um ou de outro. O desfecho de uma interação medicamentosa pode ser perigoso quando promove aumento da toxicidade do fármaco, pode reduzir a eficácia de um fármaco, podendo ser tão nociva quanto o aumento, ou podem ser benéficas e muito úteis.</p>	<p>Não é claro se a definição se refere a efeito farmacológico ou terapêutico. Considera que deve existir uma reacção entre os fármacos que interagem (nem sempre é o caso). A substância responsável pela interação não tem de estar necessariamente presente para que haja alteração do efeito (ex. indutor enzimático).</p>

<p>Drug interactions in general practice</p> <p>(Merec Bulletin, 1999)</p>	<p>Uma interacção ocorre quando o efeito de um fármaco é alterado por outro fármaco, comida, bebida ou exposição a uma substância química ambiental. <i>Uma interacção medicamentosa ocorre quando dois ou mais medicamentos interagem de tal modo que a diminuição de efeito ou a toxicidade de um ou mais medicamentos é alterado.</i> Podem ser prejudiciais, pelo aumento de toxicidade do medicamento ou pela redução da sua eficácia. Podem ainda ser benéficas.</p>	<p>Na realidade duas definições distintas, uma delas não leva em consideração a existência de interacções sem significado clínico. Não é claro se a definição se refere a efeito farmacológico ou terapêutico. Não identifica o período temporal para administração dos fármacos envolvidos.</p>
<p>Interacções medicamentosas na prática farmacêutica</p> <p>(Ficha Técnica do CIM, 2009)</p>	<p>As interacções ocorrem quando dois ou mais medicamentos interagem de tal maneira que a sua efectividade ou a sua toxicidade são alteradas. As interacções podem ser nocivas se há redução de eficácia ou aumento de toxicidade. Algumas são exploradas em terapêutica pelos seus efeitos benéficos: no tratamento da hipertensão arterial, dor, quimioterapia oncológica, sida ou tuberculose. O excesso do efeito terapêutico ou de efeitos adversos é a consequência mais frequente e mais preocupante das interacções.</p>	<p>Não leva em consideração a existência de interacções sem significado clínico. Não identifica o período temporal para administração dos fármacos envolvidos.</p>
<p>Interacções medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem</p> <p>(Secoli, 2001)</p>	<p>Interacções medicamentosas são tipos especiais de respostas farmacológicas, em que os efeitos de um ou mais medicamentos são alterados pela administração simultânea ou anterior de outros, ou através da administração concorrente com alimentos. As respostas decorrentes da interacção podem acarretar potenciação do efeito terapêutico, redução da eficácia, aparecimento de reacções adversas com distintos graus de gravidade ou ainda, não causar nenhuma modificação no efeito desejado do medicamento. Portanto a interacção entre medicamentos pode ser útil (benéfica), causar respostas desfavoráveis não previstas no regime terapêutico (adversa), ou apresentar pequeno significado clínico.</p>	<p>Dúvida sobre o que é um “tipo especial de resposta farmacológica”. Não considera interacções planta-medicamento ou bebida-medicamento.</p>

<p>Interacções medicamentosas como causa de iatrogenia evitável</p> <p>(Monteiro <i>et al.</i>, 2007)</p>	<p>A interacção medicamentosa consiste na modulação da actividade farmacológica de um fármaco pela administração anterior ou concomitante de outro fármaco e traduz-se numa resposta farmacológica diferente da antecipada pelo conhecimento dos efeitos dos dois fármacos quando administrados isoladamente. Da interacção podem resultar efeitos benéficos, alterações sem qualquer manifestação clínica, comprometimento da efectividade terapêutica ou toxicidade.</p>	<p>Não considera interacções planta-medicamento, bebida-medicamento, ou substância química-medicamento.</p>
<p>Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica</p> <p>(Amariles <i>et al.</i>, 2007)</p>	<p>A interacção medicamentosa deve entender-se como uma modificação, quantificável e não terapêutica, da magnitude e duração do efeito, associada à administração prévia ou simultânea de medicamentos, ou alimentos, assim como a condições fisiológicas ou patológicas próprias do paciente. Desde uma perspectiva farmacológica estrita, algumas interacções poderiam levar a uma modificação desejável para obter um efeito terapêutico. No entanto, do ponto de vista do risco, o esforço deve centrar-se na identificação, prevenção e resolução das interacções com uma alta probabilidade de causar efeitos negativos na resposta terapêutica ou na saúde do paciente, evidenciados como problemas relacionados com medicamentos ineficazes ou inseguros.</p>	<p>Considera que as interacções tanto podem ser prejudiciais como vantajosas. Importância de identificar as interacções que apresentam riscos para o doente. Não considera interacções planta-medicamento, bebida-medicamento ou substância química-medicamento.</p>
<p>General considerations and an outline survey of some basic interaction mechanisms</p> <p>(Stockley, 2010)</p>	<p>Uma interacção ocorre quando o efeito de um medicamento é alterado pela presença de outro medicamento, planta medicinal, comida, bebida ou por um agente químico ambiental. O resultado pode ser prejudicial se a interacção causar um aumento da toxicidade do medicamento. A redução da eficácia resultante de uma interacção pode ser tão prejudicial como o aumento. Estas interacções são adversas e indesejáveis mas existem outras interacções que podem ser benéficas e de valor.</p>	<p>A substância responsável pela interacção não tem de estar necessariamente presente para que haja alteração do efeito (ex. indutor enzimático). Não é claro se a definição se refere a efeito farmacológico ou terapêutico.</p>

Interações	Fármaco A	Fármaco B	Principal mecanismo de acção	Gravidade	Gestão	Fontes de Informação
1	AINE	AINE	Interação farmacodinâmica	Não está bem estabelecida	Se possível não associar Monitorizar	<i>Stockley's Micromedex</i>
2	AINE	Diuréticos	Interação farmacodinâmica	Moderada	Considerar alternativas Monitorizar Ajustes de dose	<i>Stockley's Micromedex</i>
3	Azatioprina e Mercaptopurina	Alopurinol	Interação farmacocinética	Classe 1 <i>Avoid combination</i>	Não associar Ajustes de dose Monitorizar	<i>Stockley's Hansten & Horn</i>
4	Benzodiazepinas	Antifúngicos azólicos	Interação farmacocinética	Classe 3 <i>Minimize risk</i>	Considerar alternativas Monitorizar Ajustes de dose	<i>Stockley's Hansten & Horn</i>
5	Contraceptivos orais	Rifampicina	Interação farmacocinética	Classe 2 <i>Usually avoid combination</i>	Considerar método de contraceção alternativo Ajustes de dose Monitorizar	<i>Stockley's Hansten & Horn</i>
6	Digoxina	Antiarrítmicos	Interação farmacocinética	Classe 3 <i>Minimize risk</i>	Monitorizar Ajustes de dose	<i>Stockley's Hansten & Horn</i>

7	Digoxina	Bloqueadores dos canais de cálcio	Interação farmacocinética e farmacodinâmica	Classe 3 <i>Minimize risk</i>	Considerar alternativas Monitorizar Ajustes de dose	<i>Stockley's Hansten & Horn</i>
8	Digoxina	Claritromicina	Interação farmacocinética	Classe 3 <i>Minimize risk</i>	Monitorizar Ajustes de dose	<i>Stockley's Hansten & Horn</i>
9	ISRS	iMAO	Não estabelecido	Classe 2 <i>Usually avoid combination</i>	Considerar alternativas Monitorizar	<i>Stockley's Hansten & Horn</i>
10	Nitratos	Sildenafil	Interação farmacodinâmica	Classe 1 <i>Avoid combination</i>	Não associar	<i>Stockley's Hansten & Horn</i>
11	Teofilina	Quinolonas	Interação farmacocinética	Classe 2 <i>Usually avoid combination</i>	Ajustes de dose Monitorizar Considerar alternativas	<i>Stockley's Hansten & Horn</i>
12	Varfarina	AINE	Interação farmacocinética	Classe 2 <i>Usually avoid combination</i>	Se possível não associar Monitorizar	<i>Stockley's Hansten & Horn</i>
13	Varfarina	Fenofibrato	Interação farmacocinética e farmacodinâmica	Classe 2 <i>Usually avoid combination</i>	Monitorizar Ajustes de dose	<i>Stockley's Hansten & Horn</i>
14	Varfarina	Levotiroxina	Interação farmacodinâmica	Classe 3 <i>Minimize risk</i>	Monitorizar Ajustes de dose	<i>Stockley's Hansten & Horn</i>