



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

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM RELEVÂNCIA
CLÍNICA**

Trabalho submetido por
Maria Ana Pinto Barreiros de Assunção Coimbra
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2014



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM RELEVÂNCIA CLÍNICA

Trabalho submetido por
Maria Ana Pinto Barreiros de Assunção Coimbra
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Dr.^a Nadine Ribeiro

Outubro de 2014

Agradecimentos

Ao longo da realização desta monografia, contei com a colaboração de várias pessoas. Sem o seu auxílio, o trabalho não teria sido realizado desta forma,

Quero começar por agradecer à minha família, especialmente à minha mãe, pai, irmão e avós, por todo o apoio ao longo do meu curso pelos princípios que me inculcaram.

Gostava de agradecer às minhas amigas da faculdade pela ajuda ao longo do curso e às minhas amigas fora da faculdade, que me ajudaram em tudo o que puderam.

Ao meu namorado, pela ajuda e pela paciência que teve ao longo deste tempo.

Agradeço a Deus por me ter abençoado durante todo o percurso no Instituto Superior Egas Moniz.

Às minhas tias Maria Barbas e Fernanda Botelho, pela disponibilidade que demonstraram e pelos ensinamentos essenciais para a elaboração desta monografia,

À minha orientadora, professora Nadine Ribeiro, agradeço por me estimular com este tema tão interessante.

Resumo

As interações medicamentosas são frequentemente um motivo de idas às urgências e internamento hospitalar e podem constituir uma ameaça para o doente, ao condicionarem que o medicamento não produza o efeito farmacológico esperado ou que o medicamento produza efeitos tóxicos. Nestas situações, as interações medicamentosas dizem-se clinicamente relevantes.

O uso de um sistema de informação de suporte à decisão clínica composto por uma base de dados de alertas que assinala potenciais interações medicamentosas tem como finalidade permitir a alteração das prescrições médicas com vista à optimização da segurança do doente. No entanto, nem sempre, estes sistemas têm alcançado o benefício esperado.

A participação de farmacêuticos clínicos na supervisão de doentes com possíveis interações medicamentosas demonstrou em vários estudos um efeito positivo. Recomenda-se a intervenção farmacêutica na revisão do perfil farmacoterapêutico do doente com base na sua história clínica, na definição da sequência da administração de fármacos, na avaliação das consequências, bem como na gravidade das potenciais interações medicamentosas.

O objectivo deste trabalho é ajudar a identificar algumas interações medicamentosas relevantes, quais os problemas dos sistemas de informação de suporte à decisão clínica e realçar o papel que o farmacêutico pode prestar para uma melhor resolução deste tema.

Palavras-chave: interações medicamentosas, interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, sistemas de suporte à decisão clínica, papel do farmacêutico

Abstract

Drug-drug interactions are often a cause of emergency visits or hospitalar admissions and can pose a threat to the patient, not allowing the drug to produce the expected pharmacological effects or leadind to harmful effects. In this situation, drug-drug interactions are called clinically relevant.

The use of a clinical decision support system, which contains an alerting database that shows the potencial drug-drug interactions, has the goal to allow changes in medical prescriptions in order to optimize patient safety. However, these software systems not always achieve the expected benefit.

The involvement of clinical pharmacists in monitoring patients with possible drug-drug interactions leads to positive outcomes. It is recommended a pharmacist intervention to review a patient pharmacotherapeutic profile based on its clinical history, on the sequence of drug administration, on the assessment of drug outcomes, as well as on the severity of potential drug interactions.

The purpose of this monography is to help to identify some of the clinically relevant drug-drug interactions, which are the problems of the software systems to support clinical decision and to emphasize the pharmacists' role in this issue.

Key words: drug-drug interactions, pharmacokinetics and pharmacodynamics interactions, clinical decision support system, role of the pharmacist

Índice geral

Agradecimentos	3
Resumo	5
Abstract.....	6
Índice de Figuras	8
Lista de abreviaturas	11
1. Introdução.....	13
2. Mecanismos de interações medicamentosas.....	19
2.1 Interações Farmacocinéticas.....	20
2.2 Interações Farmacodinâmicas.....	28
3. Fatores de risco das interações de fármacos	30
4. Grupos populacionais mais susceptíveis.....	34
4.1 Interações medicamentosas em idosos	34
4.2 Interações medicamentosas em crianças	36
5. Interações Medicamentosas de relevância clínica	38
5.1 Exemplos de interações medicamentosas relevantes em clínica.....	38
5.2 Grupos de fármacos com interações de maior relevância clínica.....	45
5.2.1 Fármacos cardiovasculares	45
5.2.1.1 Estatinas.....	47
5.2.2 Anti-inflamatórios não-esteróides	49
5.2.3 Fármacos anticancerígenos.....	50
5.2.4 Antibióticos	52
5.2.5 Fármacos antidiabéticos	54
5.2.6 Fármacos antipsicóticos.....	57
5.2.7 Varfarina.....	60
6. Sistema de suporte para decisões clínicas em interações medicamentosas	64
7. Papel do farmacêutico	71
8. Limitações da monografia.....	76
9. Conclusão	77
Bibliografia.....	79
Anexos	

Índice de Figuras

Figura 1 - Incidência hospitalar de IM.....	15
Figura 2 – Reações adversas e internamentos/idas às urgências hospitalares causadas por	15
Figura 3 - Presença de interações medicamentosas.....	16
Figura 4 - Análise das interações medicamentosas.....	17
Figura 5 – Exemplo de IM por inibição enzimática e mecanismo de indução e inibição.....	24
Figura 6 – Exemplos de interações farmacocinéticas.....	27
Figura 7 - Incidência de IM em homens e em mulheres.....	30
Figura 8 - Correlação entre doentes polimedicados e a presença de IM.....	30
Figura 9 - Repercussões clínicas mais frequentes derivadas de IM.....	42
Figura 10 - Número de pares de fármacos de IM corretamente respondidos por cada grupo de estudantes.....	71

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Classificação de mecanismos de interações de fármacos.....	19
Tabela 2 - Exemplos de substratos de diferentes isoenzimas CYP, com indutores e inibidores do seu metabolismo.....	22
Tabela 3 - Exemplos de alterações em clínica provocadas pela biodisponibilidade das enzimas CYP P450.....	25
Tabela 4 - Exemplos de interações farmacodinâmicas agonistas e antagonistas.....	29
Tabela 5 - Fatores de risco para interações fármaco-fármaco.....	32
Tabela 6 - Exemplos de interações em doentes idosos.....	35
Tabela 7 - Detalhes de causa de morte devidas a reações adversas provocadas por IM ou de fármacos isolados.....	38
Tabela 8 - Lista de IM aceite pelos especialistas como IM mais significantes em clínica.....	39
Tabela 9 - Lista de IM associada a internamentos/admissões nas urgências hospitalares.....	40
Tabela 10 - Taxa de adesão IM de hipercalémia com alertas associados.....	44
Tabela 11 - Efeitos adversos em 10 doentes com os valores mais elevados de níveis de potássio.....	44
Tabela 12 - Estatinas e a sua metabolização e transporte.....	48
Tabela 13 - Potenciais interações entre fármacos anticancerígenos.....	51
Tabela 14 - Potencias IM que podem ser perigosas em doentes que tomam um antipsicótico.....	59

Tabela 15 - Fármacos que causam potenciais IM quando administrados com varfarina.....	61
Tabela 16 - Número de respostas corretas de alertas de IM em farmácias.....	66
Tabela 17 - Critérios para identificar quais as IM que devem integrar um suporte de decisão clínico em registos electrónicos.....	67
Tabela 18 - Média de respostas corretas pelos diferentes grupos de estudantes antes e depois da formação.....	72
Tabela 19 – Relação de risco e taxa de relação entre IM antes e depois da intervenção farmacêutica.....	73

Lista de abreviaturas

AAS – Ácido acetilsalicílico

ADT - Antidepressivo tricíclico

ADME – Absorção, distribuição, metabolismo, excreção

AINE – Anti-inflamatório não-esteróide

ARAI - Antagonistas dos receptores da angiotensina

BCC – Bloqueadores de canais de cálcio

CYP – Citocromo P450

COX - Enzima cicloxigenase

DPP-4 – Dipeptidil peptidase

EAM – Enfarte agudo do miocárdio

GI - Gastrointestinal

GLP-1 humano - *Glucagon like peptide-1* - Peptídeo-1 similar ao glucagon

GPP – Glicoproteína-P

HMG-CoA – Hidroxi metilglutaril-coenzima A

IC – Intervalo de confiança

IECAs - Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

IM – Interações medicamentosas

IMAO - Inibidores da monoamina oxidase

INR - Razão normalizada internacional

ISRS - Inibidores seletivos da recaptção de seretonina

ITQ - Inibidores da tirosina quinase

OAT – Transportador orgânico aniónico

OATP – Transportador polipéptido orgânico aniónico

OCT – Transportador orgânico catiónico

RAM – Reação adversa ao medicamento

RR – Risco relativo

RSE - Registos de saúde eletrónicos

SDC – Suporte de decisão clínica

1. Introdução

Algumas interações medicamentosas representam um risco significativo para os doentes, resultando em morbidade, mortalidade e utilização desnecessária dos cuidados de saúde. À medida que o número de medicamentos disponíveis no mercado aumenta, também aumenta a probabilidade de ocorrerem interações medicamentosas (Brewer & Williams, 2012). A identificação, prevenção e tratamento das interações medicamentosas clinicamente relevantes constituem aspetos fundamentais da farmacoterapia.

Os fármacos são administrados com a finalidade de produzir efeitos benéficos mas em alguns casos podem colocar em risco a saúde dos doentes (Rodrigues, 2008). Com o aumento da esperança média de vida da população e com a eficácia de regimes terapêuticos combinados tanto em doenças infecciosas como em doenças cardiovasculares o uso de vários medicamentos em concomitância passou a ser uma prática comum (B. Wang, 2008). Como consequência desta prática, assistiu-se a um aumento da probabilidade de ocorrência de interações entre os fármacos administrados ao doente. As interações medicamentosas de relevância clínica são comuns em doentes com regimes farmacoterapêuticos complexos.

De acordo com o INFARMED, uma interação medicamentosa pode definir-se como uma resposta de um fármaco que varia na sua intensidade e no seu tempo de ação quando está na presença de outro medicamento (Infarmed, 2011a). Outra definição de interação medicamentosa é a de Mozayani & Raymon (2004), segundo a qual quando dois fármacos são administrados, estes podem agir de maneira independente ou interagirem entre si, com o aumento ou diminuição do efeito terapêutico ou tóxico de um ou de outro.

Nas interações medicamentosas (IM), o fármaco cujo efeito foi afetado pela interação denomina-se fármaco objecto, enquanto o fármaco que está a causar a interação chama-se fármaco precipitante (Harrington *et al.*, 2011). Encontram-se descritas numerosas interações, mas nem todas são clinicamente relevantes (Mozayani & Raymon, 2004).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a definição de reação adversa ao medicamento (RAM) entende-se como qualquer resposta a um fármaco que seja nociva ou não intencional e que se observou em doses normais usadas no homem (J. Lynn, 2012). Visto que as IM são um dos fatores que leva a reações adversas é importante conhecermos também esta definição.

Devido às RAM, verifica-se uma diminuição na aderência à terapêutica, um aumento de despesas na saúde, um aumento de admissões hospitalares e mortes relacionadas com administração de certos fármacos (Eriksson, 2014). Assim constata-se que o efeito de um fármaco na toxicidade de outro é uma questão com relevância no dia-a-dia dos profissionais de saúde (B. Wang, 2008).

As IM de relevância clínica podem constituir uma ameaça para o doente, visto que o medicamento não produz o efeito farmacológico esperado ou produz efeitos tóxicos (Kafeel *et al.*, 2014). No entanto, a resposta clínica depende não só da associação de medicamentos mas também de outros fatores, como características interindividuais, nomeadamente a idade, as patologias que apresenta e a sua farmacogenética (Brewer & Williams, 2012).

A percentagem de estudos epidemiológicos publicados dentro da totalidade de artigos científicos sobre interações fármaco-fármaco é, provavelmente, menor que 1%. (Horn & Hansten, 2013b).

Numa meta-análise publicada em 2014, em que se procedeu à análise de 13 estudos, verificou-se que 1,1% das admissões de doentes em hospital se devia aos efeitos adversos provocados por interações medicamentosas e que em 0,1% dos doentes que necessitaram de assistência hospitalar a causa era a mesma (IM), conforme a Figura 1 (Dechanont, Maphanta, Butthum, & Kongkaew, 2014). Também Primohamed *et al.* (2004) revelam, através de um estudo com 18.820 doentes, que 6,5% das admissões hospitalares se devem a interações de fármacos com alimentos, álcool e outros medicamentos, estimando-se que as IM representariam, dentro destas, aproximadamente 1,01%, um valor bastante próximo do estimado por Dechanont *et al.* (2014).

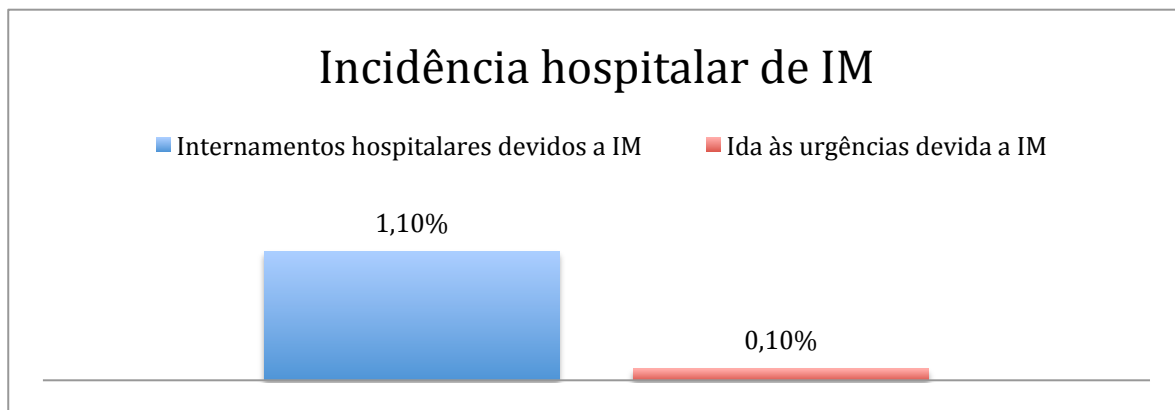


Figura 1 – Incidência hospitalar de IM (Adaptado de Dechanont *et al.*, 2014)

Outro estudo revelou que 11% dos doentes teve sintomas de efeitos adversos resultantes de interações medicamentosas e também que as admissões nos hospitais devido a interações fármaco-fármaco rondavam os 2 a 3%, valores um pouco superiores quando comparados com os da meta-análise acima referida, como se pode analisar na Figura 2 (Tragni *et al.*, 2013).

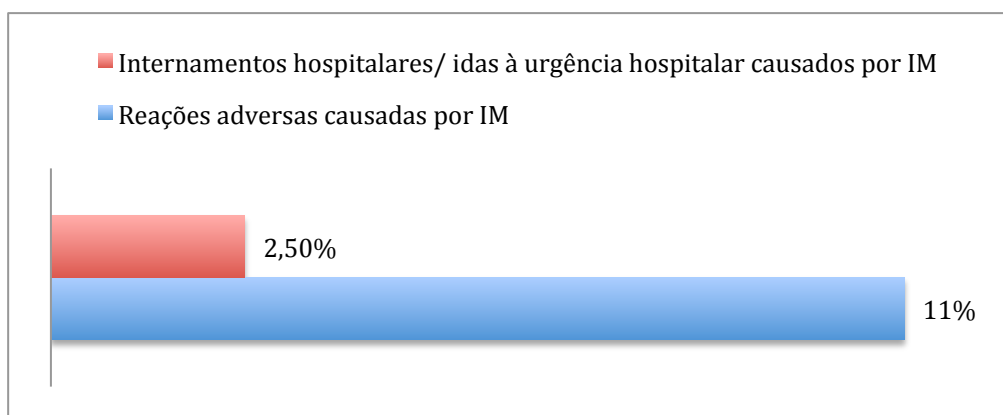


Figura 2 – Reações adversas e internamentos/idas às urgências hospitalares causadas por IM (Adaptado de Tragni *et al.*, 2013)

Nas primeiras, interações úteis em clínica, o resultado da associação de fármacos é benéfica para o doente. A utilização dos antídotos administrados depois de uma overdose, dos fármacos usados para combater efeitos cardíacos, revertendo o bloqueio neuromuscular pela atropina depois de anestesia, do "resgate" da leucovorina depois de

elevada dose de metotrexato, são exemplos destas interações agonista-antagonista que são vantajosas para os doentes.

A maioria das interações são classificadas como interações potenciais e têm baixo risco, podendo ter, ou não, relevância clínica, mas é importante a sua identificação. Já as interações classificadas como potencialmente perigosas são as que podem causar danos ou até morte. Estas devem ser lembradas e identificadas no estágio inicial do tratamento (Honoré, 2014).

Foi publicado um estudo em 2014, em doentes de diferentes idades (4-85 anos) e dos dois sexos, onde foram analisadas 1014 prescrições com dois ou mais fármacos. Neste trabalho, como se pode observar na Figura 3, foram consideradas a presença e a importância das interações clínicas, tendo-se agrupado os resultados em ausência de interação, interação menor, interação moderada e interação major (Kafeel *et al.*, 2014). Os resultados obtidos estão ilustrados na Figura seguinte.

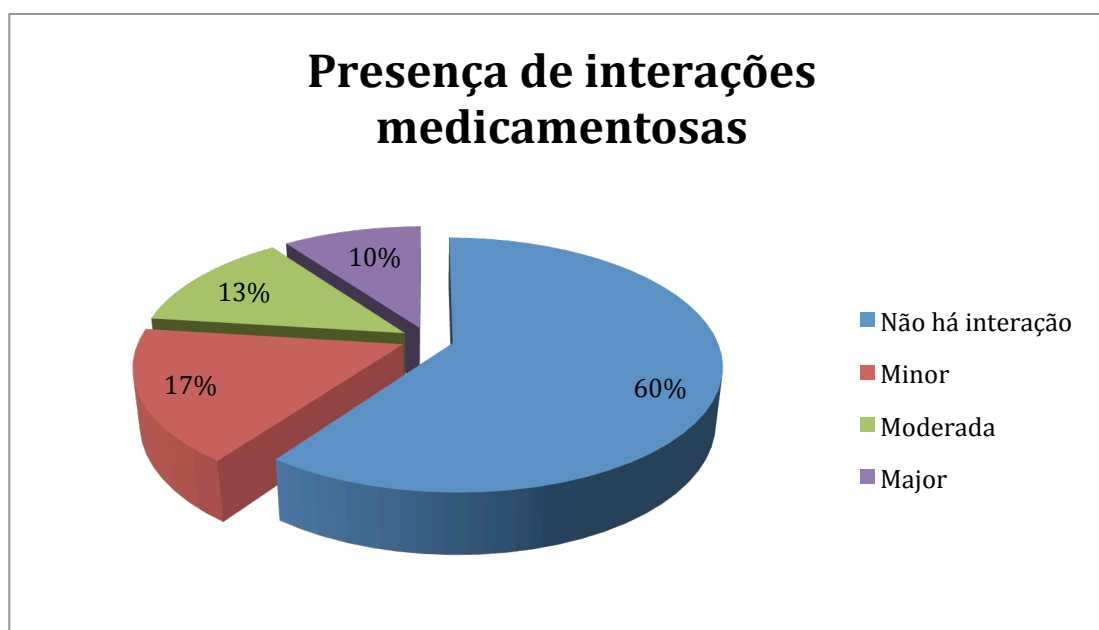


Figura 3 – Presença de interações medicamentosas (Adaptado de Kafeel *et al.*, 2014)

Pode verificar-se que as interações com maior relevância, ou seja, as classificadas como grave, tiveram uma incidência de 10% nestas prescrições (Kafeel *et al.*, 2014).

1. Introdução

Existe uma discrepância na atitude de alguns prescritores relativamente às IM. Enquanto alguns médicos não prescrevem certos medicamentos com medo da possibilidade de ocorrerem interações, outros quase negam a sua existência, dado terem tido muito poucos casos práticos com estas. É entender de vários autores que o comportamento ideal está no equilíbrio destas duas posições, pois, embora, existem poucos pares de combinações de fármacos que devem ser evitados, se não monitorizados ou ajustados, podem causar danos ou até morte nos doentes (Baxter, 2008).

Se examinarmos as interações medicamentosas (IM) teoricamente possíveis (Figura 4), verificamos que têm um número muito elevado comparativamente às IM potenciais (definidas como as que têm elevada probabilidade de ocorrer) e às IM que acontecem na realidade. Ou seja, na prática clínica só uma pequena proporção é relevante (Brewer & Williams, 2012).

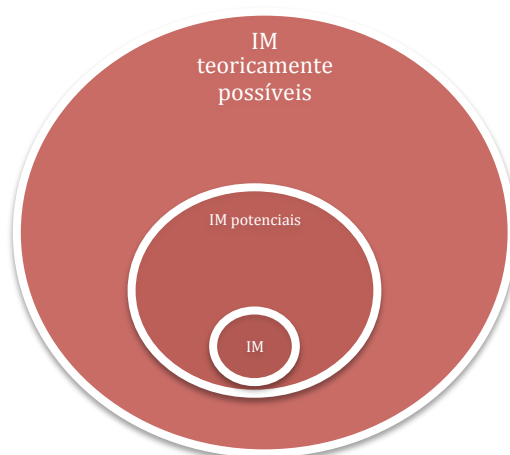


Figura 4 – Análise das interações medicamentosas – IM (Adaptado de Kafeel *et al.*, 2014)

Para conseguirmos identificar uma interação de relevância entre medicamentos, podemos utilizar diferentes fontes de informação, desde livros a bases de dados informáticas. Existem interações que são mais comuns e mais perigosas. Estas geralmente envolvem medicamentos de margem terapêutica estreita, como a varfarina, a digoxina, antidepressivos tricíclicos, aminoglicosídeos, fármacos antiepilépticos (fenitoína ou carbamazepina), barbitúricos, anti-inflamatórios não-esteróides (AINE), antiarrítmicos e o imunossupressor ciclosporina (Honoré, 2014).

Ao longo deste trabalho, tentarei explicar os mecanismos inerentes às interações medicamentosas, quais os fatores de risco que podem desencadeá-las, referir alguns grupos farmacoterapêuticos mais relevantes para as IM e mais especificamente a varfarina, exemplificando alguns casos de IM de relevância clínica, e, finalmente, abordar a importância de um suporte clínico informático para a detecção de IM e qual poderá ser o papel do farmacêutico neste tema.

O método utilizado para a realização deste trabalho baseou-se na revisão bibliográfica através de uma pesquisa realizada nas bases de dados PubMed, B-on e Medline, usando os termos “interações medicamentosas”, “mecanismos de IM: farmacocinéticos e farmacodinâmicos”, “IM com relevância clínica”, “sistemas de decisão clínica para IM”. Dos resultados conseguidos, selecionaram-se os artigos mais relevantes para o tema em questão.

2. Mecanismos de interações medicamentosas

As interações entre fármacos podem ser provocadas por três tipos de mecanismos: farmacodinâmicos, farmacocinéticos e incompatibilidade farmacológica (Kennedy, Jann, & Kutscher, 2013) (Tabela 1). O terceiro tipo de mecanismo consiste numa interação relacionada com incompatibilidade química ou física entre os constituintes do preparado farmacológico, como exemplo temos os fármacos que contêm grupos funcionais como amidas, lactonas e ésteres pois estão susceptíveis a degradações hidrolíticas, pelo facto de existir uma elevada probabilidade de degradação na presença de ambientes húmidos (Corrie & Hardman, 2011; Fathima, Mamatha, Qureshi, Anitha, & Rao, 2011).

Tabela 1 – Classificação de mecanismos de interações de fármacos
(Adaptado de Corie & Hardman, 2011)

Classificação de mecanismos de interações de fármacos
Interações farmacodinâmicas
<ul style="list-style-type: none">• Interação no local de ação do receptor
Interações farmacocinéticas
<ul style="list-style-type: none">• Interação que altera a absorção, distribuição, metabolismo ou excreção dos fármacos envolvidos
Incompatibilidade farmacêutica
<ul style="list-style-type: none">• Incompatibilidade química ou física dos constituintes do fármaco

2.1 Interações Farmacocinéticas

As interações farmacocinéticas alteram o perfil farmacocinético do medicamento, podendo afetar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) do fármaco (Nelson *et al.*, 2014). Estas interações condicionam a biodisponibilidade de um fármaco, influenciando a duração e a intensidade do efeito, podendo, conseqüentemente, modificar a eficácia do tratamento ou a sua toxicidade (Secoli, 2001; Palleria, Paolo, & Gallelli, 2013).

- Absorção

Em relação à absorção, as IM podem interferir na velocidade e extensão da mesma (Infarmed, 2011a). Alterações na absorção no trato gastro-intestinal, devido aos efeitos de alguns fármacos com atividade funcional no sistema digestivo, podem transformar a biodisponibilidade do fármaco. É o caso dos medicamentos prócinéticos, que atuam na motilidade intestinal (Liu, 2008).

Outro fator que pode alterar a absorção deve-se à alteração do pH gástrico. A maior parte dos medicamentos orais são dissolvidos e absorvidos a pH gástrico habitual (2.5-3). No entanto, existem medicamentos que aumentam este pH - inibidores da bomba de prótons (IBP), antiácidos, antagonistas H₂ e anticolinérgicos, modificando a cinética dos fármacos administrados em conjunto com estes. O aumento do pH gástrico pode diminuir a biodisponibilidade de alguns fármacos e aumentar a de outros que requeiram pH superiores para a sua absorção. É o caso dos beta-bloqueadores e do ácido acetilsalicílico (Palleria *et al.*, 2013).

No caso dos antifúngicos (exemplos cetoconazol e itraconazol) necessitam pH gástrico ácido logo deve-se esperar no mínimo duas horas para a toma de IBPs, antiácidos ou outros que aumentem o pH (Palleria *et al.*, 2013).

Outros fatores que podem alterar a absorção são os seguintes: a complexação que retarda e diminui a absorção no intestino, o transporte de proteínas e os transportadores de aniões orgânicos. Um exemplo de uma interação a nível de uma proteína de transporte é o aumento da biodisponibilidade da digoxina quando coadministrada com o

verapamil e exemplos de substratos de transportadores de aniões orgânicos são a digoxina e as hormonas tiroideias (Lemke & Williams, 2010; Cascorbi, 2012).

No caso da formação de complexos, as tetraciclinas (monociclina e doxiciclina) podem combinar-se com iões de metal (cálcio, magnésio, alumínio) e formam complexos que são dificilmente absorvidos. Fármacos, como os antiácidos, também diminuem a absorção de tetraciclinas; a absorção de levotiroxina que é reduzida quando associada a sulfato ferroso devido à formação de um complexo (Palleria et al., 2013).

Muitas interações ocorrem ao nível do intestino delgado devido a alterações a nível do fluxo sanguíneo, alterações a nível da motilidade intestinal ou alterações devidas a bactérias que se encontram na flora intestinal, no caso da metoclopramida leva a um aumento da absorção de fármacos como cicloporina ou teofilina, quando prescrita em simultâneo, pois a metoclopramida acelera o esvaziamento gástrico e a taxa de libertação no intestino delgado (Brewer & Williams, 2012).

- Distribuição

A distribuição é o percurso do fármaco desde que foi absorvido para a corrente sanguínea até ao seu local de ação (Brewer & Williams, 2012). Na distribuição, os fármacos são transportados através de ligações com proteínas plasmáticas; as de maior relevância são a albumina e as glucoproteína-P e lipoproteínas (Palleria et al., 2013).

A albumina representa a proteína mais abundante no plasma; é sintetizada no fígado e contém 5 sítios de ligação a fármacos. Um exemplo de uma interação farmacológica deste tipo é a administração em conjunto de diclofenac e varfarina. Estes fármacos têm afinidade para o mesmo recetor da albumina, o que resulta no deslocamento da varfarina desse recetor e no, conseqüente, aumento de concentração de varfarina livre no plasma, o que pode provocar hemorragias mais ou menos graves (Palleria et al., 2013). Também como exemplo, temos o uso concomitante de diazepam e fenitoína, igualmente ao caso anterior o diazepam desloca a ligação da fenitoína com proteínas plasmáticas, aumentando a quantidade de fenitoína livre e os seus respectivos efeitos, incluindo os adversos (Chadwick, Waller, & Edwards, 2005).

IM a nível dos transportadores de medicamentos podem ter como conseqüências a inibição da função dos transportadores, o aumento da quantidade de fármaco livre no

organismo, a inibição do efeito farmacológico pretendido ou a inibição da excreção renal (Horn & Hansten, 2009).

- Metabolismo

As enzimas envolvidas no metabolismo de fármacos encontram-se em muitos tecidos, tais como parede do intestino, pulmões, rins e plasma mas normalmente apresentam-se mais concentradas no fígado (Schonborn & Gwinnutt, 2010).

Para muitos fármacos o metabolismo ocorre em 2 fases. As reações de Fase I incluem reações oxidativas, redutoras e hidrolíticas e o sistema enzimático mais importante desta fase é o do citocromo P450. As reações de Fase II envolvem a conjugação com uma substância endógena (ex. ácido glucurónico). Alguns fármacos passam apenas por reacções de uma das fases I ou II. Qualquer que seja o processo, o objectivo é tornar o fármaco mais fácil de excretar. (Zhang, Zhang, Zhao, & Huang, 2009).

As taxas individuais de metabolização de fármacos são influenciadas por fatores genéticos, morbilidades coexistentes e IM, especialmente as que envolvem indutores ou inibidores do metabolismo (Schonborn & Gwinnutt, 2010).

A família dos enzimas CYP tem um importante papel na biotransformação de grande parte dos fármacos, mas só alguns membros desta família são reponsáveis pela biotransformação: CYP1A2, CYP1A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4. Os CYPs 2C9, 2D6 e 3A4 são responsáveis por 90% das oxidações de fármacos no Homem (Korzekwa, 2014). Na Tabela 2, apresentam-se alguns exemplos de fármacos que são substratos, indutores e inibidores de CYPs.

Tabela 2 – Exemplos de substratos de diferentes isoenzimas CYP, com indutores e inibidores do seu metabolismo (Modificado de Feely & Barry, 2005; Cascorbi, 2012)

Substratos	Indutores	Inibidores
<u>CYP 1A2</u> Teofilina, pronanolol, clozapina	Carbamazepina, fenitoína, rifampicina, omeprazol	Cimetidina, ciprofloxacina, eritromicina, diltiazem, fluvoxamina.
<u>CYP 2C9</u> Ácido acetilsalicílico (AAS) e muitos AINE, diazepam e (S)-varfarina	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina	Amiodarona, fluvoxamina, metronidazol, omeprazol, ritonavir, tolbutamida

2.1 Interações farmacocinéticas

<p><u>CYP 2C19</u></p> <p>Omeprazol, lansoprazol, amitriptilina, clopidogrel, fenitoína, diazepam</p>	<p>Carbamazepina, fenobarbital, rifampicina</p>	<p>Fluoxetina, fluvoxamina, lansoprazol, omeprazol, cetoconazol, ticlopidina</p>
<p><u>CYP 2D6</u></p> <p>Bloqueadores-β, codeína, encanidina, metoprolol, flecainida, clozapina, fenotiazida, propafenona, tramadol antidepressivos tricíclicos</p>		<p>Amiodarona, clorfenamina, encainida, fluoxetina, haloperidol, cetoconazol, nefazodona, paroxetina, fenotiazinas, quinidina, ritonavir, sertralina, venlafaxina, terbinafina</p>
<p><u>CYP 3A4</u></p> <p>Atorvastatina, sinvastatina, bloqueadores canais de cálcio, felodipina, verapamil, (R)-varfarina, cisaprida, ciclosporina, midazolam, triazolam, sildenafil, terfenadina, codeína, apixaban, rivaroxabano.</p>	<p>Barbitúricos, carbamazepina, dexametasona, etosuximida, fenitoína, rifampicina, rifabutino.</p>	<p>Amiodarona, bloqueadores canais de cálcio (diltiazem), claritromicina, ciclosporina, cimetidina, danazol, eritromicina, fluconazol, fluvoxamina, fluoxetina, cetoconazol, itraconazol, indinavir, lansoprazol, metronidazol, nefazodona, nelfinavir, norfloxacin, omeprazol, propoxifeno, quinina, ritonavir, saquinavir, sertralina, contraceptivos orais, tacrolimus, tamoxifeno, venlafaxina, voriconazol, zafirlucast.</p>

O CYP3A4 é o que metaboliza a maior parte dos fármacos e o seu efeito pode variar em 40 vezes mais, dependendo de pessoa para pessoa, logo apresenta variabilidade genética. Encontra-se no fígado e no intestino e contribui para o metabolismo hepático de primeira passagem e metabolismo sistémico (Sharifi, Hasanloei, & Mahmoudi, 2014).

Os indutores enzimáticos aumentam a taxa de metabolização dos fármacos, logo diminuem a atividade dos fármacos e aumentam a atividade dos prófarmacos, como exemplo a carbamazepina e rifampicina. Os inibidores enzimáticos bloqueiam a metabolização dos fármacos, assim o fármaco demora mais tempo a atingir o estado estacionário o que pode provocar um aumento dos efeitos adversos (Kadam, Mahadik, & Bothara, 2007). No caso de inibirmos o metabolismo de um fármaco, tanto ao nível de enzimas, como de transportadores, existe um aumento do seu tempo de semi-vida, o que vai aumentar o efeito do fármaco, podendo atingir-se níveis de toxicidade (Cos, 2003). De seguida, na Figura 5, demonstra-se um caso de IM por inibição enzimática.

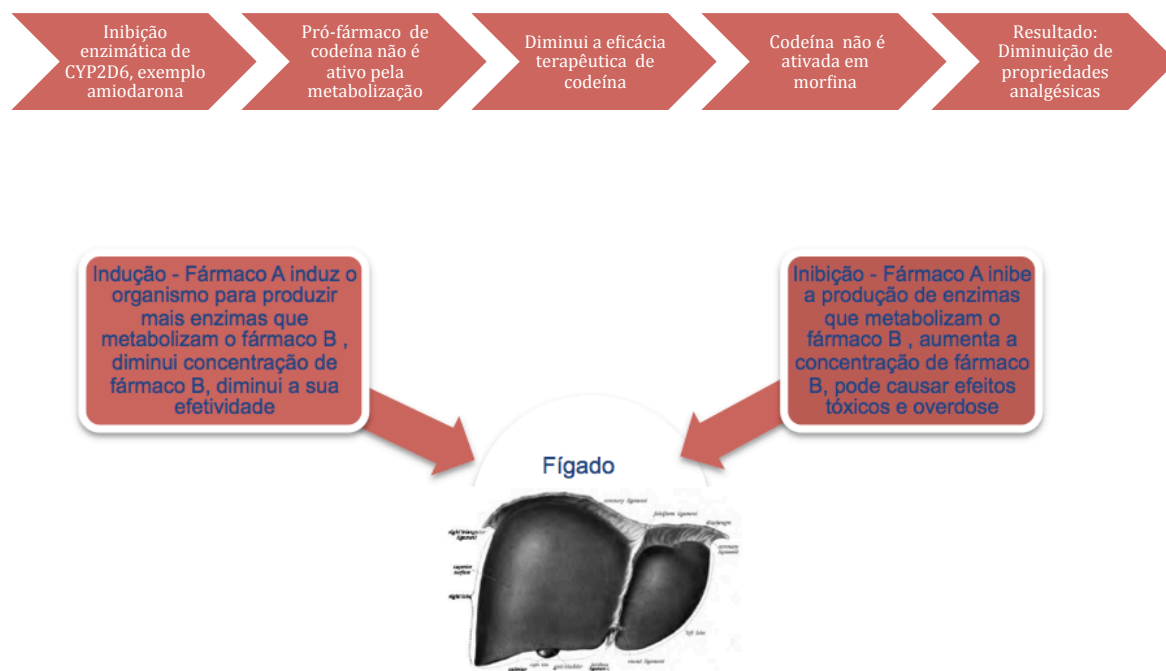


Figura 5 – Exemplo de IM por inibição enzimática e mecanismo de indução e inibição
(Adaptado de Brewer & Williams, 2012)

Os CYP apresentam polimorfismo e, por isso, há pessoas que são geneticamente mais suscetíveis à ocorrência de IM (Grattagliano *et al.*, 2010). A nível genético, como os CYP P450 têm altos níveis de aminoácidos, podem variar entre as raças, como no caso da isoforma CYP2C9, esta é polimórfica e por isso tem uma fraca metabolização em 2-6% dos caucasianos ou 14-22% no caso de asiáticos (Alavijeh, Chishty, Qaiser, & Palmer, 2005).

Se um fármaco é metabolizado por um enzima polimórfico, como o CYP2D6, CYP2C9 ou CYP2C19, a intensidade da IM, quer no caso de uma indução, quer numa inibição enzimática, pode variar, dependendo do genótipo (Zhang *et al.*, 2009). Na Tabela 3 descrevem-se exemplos de interações farmacocinéticas causadas pela inibição ou indução de enzimas do CYP P450 (Cascorbi, 2012).

Tabela 3 - Exemplos de alterações em clínica provocadas pela biodisponibilidade das enzimas CYP P450
(Adaptado de Cascorbi, 2012)

• Risco de toxicidade renal quando são coadministrados ciclosporina e claritromicina
• Mialgia resultante da associação de sinvastatina e fluconazol
• Aumento da toxicidade de teofilina quando administrada com ciprofloxacina
• Rejeição em doentes transplantados medicados com ciclosporina, quando associada com rifampicina

Na fase II, a atividade enzimática é igualmente relevante, desempenhando um papel importante na farmacocinética dos fármacos, embora menor que o dos CYPs. Tal como no CYP 450, também as enzimas da Fase II sofrem polimorfismos que afetam a sua actividade e, conseqüentemente, a biodisponibilidade de alguns fármacos e seus metabolitos. Como exemplo, podemos referir os polimorfismos das N-acetiltransferases, responsáveis pela existência dos acetiladores rápidos ou lentos, e os polimorfismos dos UGT, enzimas responsáveis pela glucuronidação, a via de destoxificação mais importante da Fase II. Ambos os polimorfismos condicionam fenómenos que podem alterar as concentrações de metabolitos tóxicos (Zhang *et al.*, 2009).

Estão identificadas vários enzimas humanos UGT - UDP glicuronil transferase, sendo que foram consideradas mais importantes as seguintes: UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A9, 2B7 e 2B15. O estudo dos UGTs e dos seus polimorfismos mostra-se cada vez mais relevante devido, por exemplo, ao polimorfismo do UGT1A1 (UGT1A*28), que demonstrou afetar a concentração de um metabolito ativo do irinotecano, o SN-38, tendo implicações a nível da eficácia e segurança deste fármaco (Zhang *et al.*, 2009).

Recentemente foram realizados estudos que comprovam a importância das proteínas transportadoras de fármacos, sendo a mais conhecida a glicoproteína-P (GPP) (Darwich, Neuhoff, Jamei, & Rostami-Hodjegan, 2010). A GPP é um produto do gene de multirresistência a fármacos (MDR1), atua como bomba de efluxo ATP-dependente e transporta fármacos para o exterior das células do fígado, cérebro, rins e trato GI (Martinez *et al.*, 2014).

No caso de indução da GPP o processo da bomba de efluxo é acelerado, o que reduz a biodisponibilidade dos fármacos. Assim, a coadministração da ciclosporina, que é um

substrato da GPP, e da rifampicina, que é indutora da GPP, vai gerar uma diminuição na biodisponibilidade da ciclosporina, com a possibilidade de não atingir as concentrações plasmáticas necessárias para a terapêutica (Cascorbi, 2012).

Fármacos como o verapamil e quinidina possuem ação inibitória desta proteína. A GPP transporta compostos como alguns agentes anticancerígenos, imunossuppressores, hormonas esteróides, bloqueadores de canais de cálcio, antibióticos e anticoagulantes, entre outros. Verificou-se que a maior parte dos substratos desta proteína também são substratos do CYP3A4. Existem, no entanto, alguns fármacos/substratos, como o midazolam, que apenas são substratos do CYP3A4 ou, como no caso da digoxina, apenas são substratos da GPP (Takano, Yumoto, & Murakami, 2006). Quando dois ou mais fármacos substratos da GPP são coadministrados, vão competir pelo GPP, o que pode levar a uma alteração na sua absorção, distribuição ou excreção (Brewer & Williams, 2012).

Existem outros transportadores, como o OAT (transportador orgânico aniônico), o OATP (transportador polipéptido orgânico aniônico) e o OCT (transportador orgânico catiónico). Também estas moléculas podem sofrer polimorfismos. É o caso do OATP1B1 e do OATP1B3, que captam a nível do fígado fármacos como as estatinas, o valsartan e o olmesartan. As alterações genéticas associadas ao polimorfismo de SLCO1B1, gene que codifica OATP1B1, podem condicionar a variação do efeito terapêutico das estatinas ou afetar as concentrações plasmáticas da repaglinida e da nateglinida, medicamentos hipoglicemiantes (Shitara, 2011).

- Excreção

Os fármacos são excretados principalmente por excreção tubular renal e excreção biliar. Quando dois fármacos são excretados pelo mesmo sistema de transporte a nível da secreção tubular, pode ocorrer interação por mecanismo competitivo, resultando em concentrações plasmáticas diminuídas, abaixo dos valores mínimos eficazes ou, pelo contrário, num atraso na eliminação, com subida dos níveis sanguíneos e toxicidade (Palleria et al., 2013; Infarmed, 2011a). Temos como exemplo a digoxina, que é eliminada principalmente por excreção renal, que ao ser associada a fármacos como a

2.1 Interações farmacocinéticas

amiodarona e a claritromicina, o seu processo de eliminação vai ser inibido e a sua concentração vai aumentar, podendo resultar em toxicidade (Hansten & Horn, 2003) .

Na Figura 6 observam-se os órgãos onde podem ocorrer interações farmacocinéticas e alguns exemplos de IM.

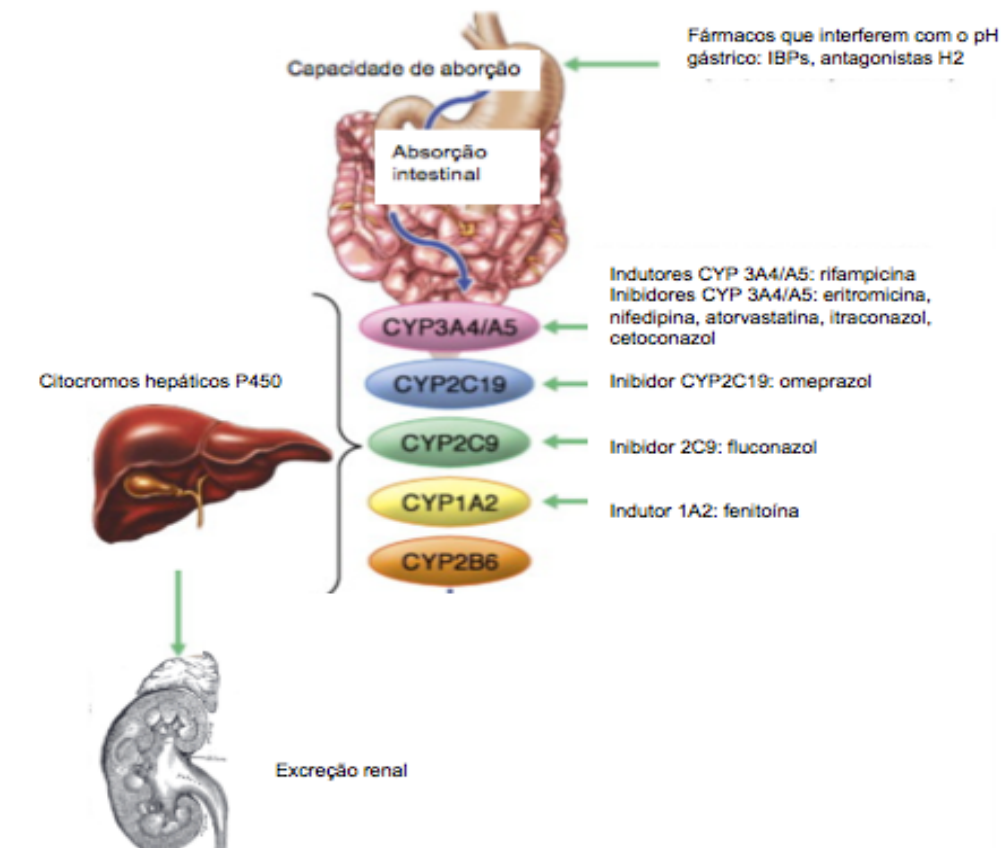


Figura 6 – Exemplos de interações farmacocinéticas

(Modificado de Bates, Lau, & Angiolillo, 2011)

2.2 Interações Farmacodinâmicas

Uma interação farmacodinâmica verifica-se quando o fármaco A altera o efeito do fármaco B sem modificar a sua farmacocinética (Hinder, 2011). Estas IM afetam diretamente a função do receptor ou interferem com a bioquímica do medicamento, podendo ter um efeito farmacológico sinérgico, aditivo ou antagonista. As interações farmacodinâmicas podem ser classificadas em: interação a nível de um único local do receptor, a nível de vários locais do receptor e interações nos processos biológicos ou fisiológicos (Corrie & Hardman, 2011; Strandell & Wahlin, 2011).

Quando são administrados dois ou mais medicamentos de forma concorrente, o seu efeito farmacológico pode tornar-se aditivo e, como consequência, pode verificar-se uma resposta excessiva ou mesmo toxicidade. Temos como exemplo a administração concomitante de fármacos com efeito hipercalémico, como os diuréticos poupadores de potássio, (ex.: amiloride), e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs). Por outro lado, este também pode ser benéfico, se o efeito aditivo aumentar a resposta terapêutica (Hansten & Horn, 2003). Quando os fármacos administrados em conjunto têm um efeito antagonista, isto é têm efeitos opostos, o resultado desta associação é um dos fármacos, ou mesmo os dois, não conseguem provocar a resposta terapêutica pretendida. Como exemplo temos a inibição da resposta das benzodiazepinas devido ao uso simultâneo de teofilinas (Hansten & Horn, 2003).

As interações farmacodinâmicas podem ser vigiadas e previstas se for conhecido o mecanismo de ação de cada um dos fármacos implicados. O uso combinado de dois ou mais fármacos que provocam efeitos tóxicos sobre o mesmo órgão aumenta a probabilidade de agressão por mecanismo combinado. Acontece por exemplo em fármacos que produzem nefrotoxicidade, isoladamente, o seu efeito é insignificante no entanto, o seu efeito é potenciado na presença de outros (Infarmed, 2011a).

O estudo deste tipo de interações tem especial interesse em situações de medicamentos coadministrados que têm mecanismos de ação iguais ou semelhantes ou efeitos farmacodinâmicos opostos. São observadas geralmente em doentes polimedicados, sendo a população em que mais comumente ocorrem, os idosos (Hinder, 2011). Na

Tabela 4 observam-se exemplos de IM farmacodinâmicas.

Tabela 4 - Exemplos de interações farmacodinâmicas agonistas e antagonistas

(Adaptado de Cascorbi, 2012)

Interações agonistas		
Fármaco I	Fármaco II	Efeito possível
AINE	ISRS (inibidores seletivos da recaptção seretonina)	Aumenta o risco de hemorragia
AINE	Glucocorticóides	Aumenta o risco de hemorragia gastro-intestinal
IECAs	Espiro lactona, amiloride	Hipercalémia
Quinolonas	Macrólidos, citalopram	Prolongamento do intervalo QT
Interações antagonistas		
Fármaco I	Fármaco II	Efeito possível
Ácido acetilsalicílico	Ibuprofeno	Efeito diminuído
IECAs	AINE	Efeito diminuído

3. Fatores de risco das interações de fármacos

Segundo Brewer & Williams (2012) a percentagem de IM que são relevantes em clínica varia entre 3% a 20% e é dependente da quantidade de fármacos administrados, sendo os polimedicados, os idosos, as comorbilidades e o género feminino fatores que contribuem também para a ocorrência de IM.

Os resultados obtidos quanto à presença e tipo de IM entre os dois géneros e entre doentes polimedicados e monomedicados podem analisar-se nas Figuras 7 e 8 seguintes.

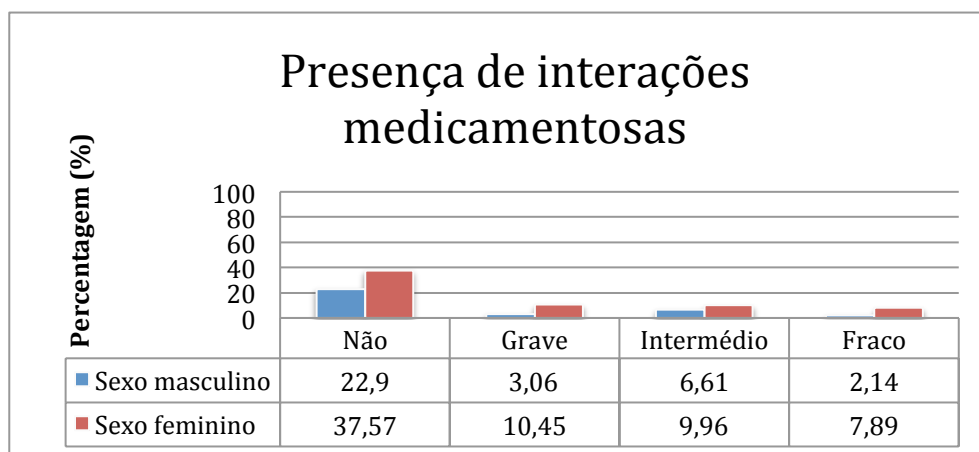


Figura 7 – Incidência de IM em homens e em mulheres

(Adaptado de Kafeel *et al.*, 2014)

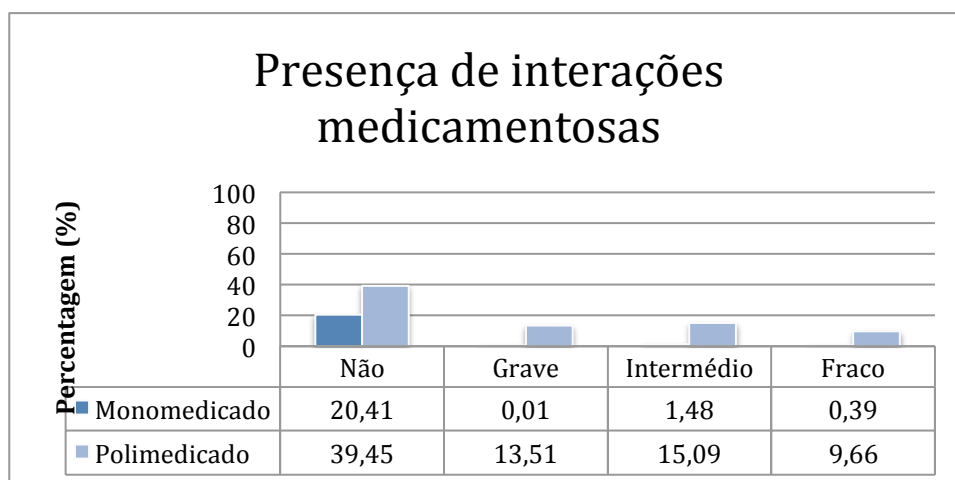


Figura 8 – Correlação entre doentes polimedicados e a presença de IM

(Adaptado de Kafeel *et al.*, 2014)

No estudo em análise, verificou-se que o género feminino, como se pode observar na Figura 8, tem 37,57% de probabilidade de propensão para uma IM, probabilidade de incidência superior ao género masculino, com 22,9%. De acordo com o mesmo estudo, uma das explicações para tal deve-se ao facto das mulheres terem uma capacidade metabólica diminuída e, ainda, devido às interferências que podem ocorrer com as hormonas sexuais femininas (Sharifi *et al.*, 2014).

Estabeleceu-se que existe uma influência das hormonas sexuais femininas na atividade de alguns fármacos, pois verificou-se uma alteração da função dos recetores opioides e dopaminérgicos, provocando um aumento de RAM nas mulheres quando submetidas a fármacos anestésicos, como dificuldade respiratória. As hormonas sexuais também foram relacionadas com alterações na farmacocinética a nível da metabolização de antidepressivos, visto que, os estrogénios são substratos do CYP3A4 e do CYP1A2 e o metabolismo dos antidepressivos pode ser alterado na fase de ovulação da mulher (Soldin, Chungan, & Mattison, 2011).

Por seu lado, os doentes polimedicados têm uma probabilidade de 39,45% de sofrer uma IM e, de entre estas, a probabilidade das IM serem classificadas como graves é de 13,51%, em contraste com o doente monomedicado, onde essa probabilidade é de 0,01%. (Kafeel *et al.*, 2014).

Segundo um estudo de Grattagliano *et al.* 2010, apenas 13% dos doentes que tomavam dois medicamentos desenvolveram uma IM, enquanto que nos doentes que tomavam mais de cinco medicamentos a incidência de desenvolver uma IM era de 40%. Por seu lado, os doentes que tomavam mais de sete medicamentos apresentaram uma incidência superior a 80%. A polimedicação é a principal causa de IM e tem como consequências, para além dos elevados custos, o aumento das taxas de efeitos adversos e a baixa adesão à terapêutica (Sharifi *et al.*, 2014).

Os doentes com doenças crónicas, como as doenças cardiovasculares (ex.: insuficiência cardíaca e hipertensão) e doenças renais, e os doentes transplantados e doentes com VIH/SIDA ou com cancro, têm uma incidência de IM elevada condicionada pela polimedicação que estes estados acarretam (Sharifi *et al.*, 2014).

No tratamento de doentes que sofrem de insuficiência cardíaca são conhecidas diversas IM. Pensa-se que a amiodarona pode potenciar o efeito de vários fármacos, tais como, a digoxina, a varfarina e os Bloqueadores- β , aumentando o risco de hemorragias. Também os AINE podem antagonizar o efeito dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina, diuréticos, Bloqueadores- β e antagonistas dos receptores da angiotensina (Mastromarino *et al.*, 2014).

Os doentes infetados com VIH são submetidos a terapêuticas antiretrovirais combinadas e quando coadministradas com outras classes de fármacos há uma elevada probabilidade de ocorrência de IM. Recomenda-se que os doentes infetados com VIH evitem certas associações de medicamentos, tais como, a coadministração de sinvastatina e inibidores da protease ou a coadministração de inibidores da bomba de prótons e atazanavir/rilpivirina (Edelman *et al.*, 2013).

As IM também podem ocorrer em doentes oncológicos. Estima-se que cerca de um terço dos doentes oncológicos de ambulatório são expostos a IM. Está descrito que os fármacos a evitar nos doentes medicados com fármacos anticancerígenos são a varfarina, alguns anticonvulsivantes, tais como a carbamazepina ou a fenitoína, e alguns anti-hipertensivos, tais como verapamil e espironolactona (Riechelmann & Del Giglio, 2009).

Na Tabela 5 encontra-se um resumo dos vários fatores que aumentam a probabilidade do aparecimento de uma IM quando se administram medicamentos de modo concomitante e as suas consequências, segundo Grattagliano *et al.* (2010).

Tabela 5 – Fatores de risco para interações fármaco-fármaco (Adaptado de Grattagliano *et al.*, 2010)

Fatores de risco	Resultado
Condição médica (exs. desidratação, infeção, alcoolismo)	Risco aumentado de elevada concentração plasmática do fármaco, aumento catabolismo, inibição de metabolismo hepático dos fármacos
Idade	Capacidade metabólica reduzida
Diminuição renal e/ou função hepática	Diminuição do <i>clearance</i> /eliminação;

	elevada acumulação de fármacos e dos seus metabolitos
Fármacos com intervalo terapêutico estreito	Aumento do risco de efeitos relacionados com a dose
Sexo feminino	Capacidade metabólica reduzida, interferência com hormonas sexuais
Condições endócrinas ou metabólicas (exs. obesidade, hipotiroidismo)	Metabolismo hepático alterado, aumento do risco de acumulação de moléculas hidrofóbicas, aumento dos volumes de distribuição no corpo.
Polimedicação (mais de 3 medicamentos)	Aumento do risco de interações farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas
Farmacogenética	Capacidade metabólica alterada – grande acumulação de fármacos ou metabolitos

Apesar de ser um problema farmacológico conhecido, vários factores concorrem para que, atualmente, a prevalência de interações de fármacos se mantenha sem diminuir:

- (i) Normalmente, não é feita associação entre os efeitos adversos e os medicamentos que o doente está a tomar e são atribuídos esses efeitos à presença de outras patologias ou condição (ex. envelhecimento),
- (ii) Determinadas prescrições para situações agudas realizadas em diferentes locais da prestação de cuidados podem não ter em conta outras terapêuticas que o doente faz, causando interações esporádicas ou transitórias,
- (iii) O sistema informático de suporte à prescrição pode não identificar de forma clara o potencial de IM associado a determinada prescrição (Mallet, Spinewine, & Huang, 2007).

4. Grupos populacionais mais susceptíveis

4.1 Interações medicamentosas em idosos

Segundo Hanlon & Schmader (2011), os doentes idosos são mais vulneráveis a interações entre fármacos devido às alterações fisiológicas relacionadas com a idade, sendo que as IM ocorrem em maior número neste grupo etário pelo maior risco de aparecimento de doenças, com o conseqüente uso de maior número de medicamentos. A farmacocinética e farmacodinâmica nos idosos estão, normalmente, alteradas, provocando diminuição no tempo do trânsito intestinal, capacidade de absorção diminuída, diminuição do metabolismo hepático, da função mitocondrial e da excreção renal e alterações volémicas (Sharifi *et al.*, 2014).

Segundo uma pesquisa internacional, foi demonstrado que os idosos que viviam em lares tomavam um maior número de medicamentos que os que não viviam em lares. Aproximadamente 50% dos idosos, tomam um ou mais medicamentos que não são necessários. Através de pesquisa foi estabelecida uma forte ligação entre a toma de um elevado número de medicamentos e o aparecimento de IM clinicamente relevantes para o doente (Maher, Hanlon, & Hajjar, 2014).

De acordo com a revisão de L.E. Hines & Murphy (2011), as associações de fármacos que apresentam maior potencial de provocar IM clinicamente relevantes, isto é, com conseqüências clínicas nos idosos, são as seguintes: IECAs com diuréticos poupadores de potássio, IECAs ou bloqueadores do receptor de angiotensina ou fenitoína com trimetopim ou sulfametoxazol, benzodiazepinas com zolpidem, bloqueadores dos canais de cálcio ou digoxina com antibióticos macrólidos, lítio com diuréticos da ansa, teofilina com ciprofloxacina, varfarina com agentes antimicrobianos ou AINE e, por último, sulfonilureias com agentes antimicrobianos.

Em seis países diferentes na Europa, foi feito um estudo com 1601 doentes idosos, dos quais 46% tinham pelo menos uma IM clinicamente relevante e 10% dessas interações foram consideradas de elevada gravidade (Mallet *et al.*, 2007).

Lindblad *et al.*, (2005) avaliaram as interações nos idosos hospitalizados e reportaram que 15-40% dos doentes tinham uma interação entre fármacos, sendo as mais comuns as IM resultantes da utilização de bloqueadores de canais de cálcio em doentes com problemas cardíacos, bloqueadores beta em doentes diabéticos e ácido acetilsalicílico em doentes com úlcera peptídica (Lindblad *et al.*, 2005).

Na Tabela 6 verificam-se alguns exemplos de interações nos idosos, o mecanismo de ação e as consequências clínicas.

Tabela 6 – Exemplos de interações em doentes idosos (Modificado de Mallet *et al.*, 2007)

	Exemplo	Mecanismo de ação	Resultado
Fármaco-Fármaco (farmacocinética)	Gatifloxacina+cálcio e antiácidos	Diminuição da absorção de gatifloxacina	Falha da terapêutica
	Ciprofloxacina+olanzapina;	Ciprofloxacina inibe CYP1A2 o que leva à diminuição de concentração plasmática de olanzapina	Rigidez, queda
Fármaco-Fármaco (farmacodinâmica)	Ciprofloxacina+glibenclamida	Sinergismo hipoglicemiante	Hipoglicémia
	Fármacos anticolinérgicos+donepezilo	Antagonismo	Diminuição do efeito de donepezilo

4.2 Interações medicamentosas em crianças

As crianças diferem dos adultos na sua farmacocinética e na sua farmacodinâmica. As crianças com menos de 5 anos são uma população de risco para IM devido à imaturidade do sistema enzimático (Sharifi *et al.*, 2014).

Diversos parâmetros fisiológicos levam a alterações durante as primeiras fases da vida que podem ter um grande impacto na disposição de fármacos. As alterações anatómicas e funcionais do fígado e dos rins são as que mais influenciam a farmacocinética dos fármacos. A relação entre a massa do fígado e a massa corporal é maior em crianças, o que pode provocar uma distinta capacidade de metabolismo dos fármacos em crianças comparativamente com adultos. Para os fármacos que dependem da *clearance* renal para eliminação, são importantes as alterações na estrutura e função do rim (R. N. Hines, 2013).

As alterações no fígado dependentes da idade têm sido estudadas. Além da maturação enzimática dos fármacos metabolizados, também existem outros fatores que podem alterar o metabolismo e *clearance* hepática nas crianças relativamente aos adultos, como os transportadores, a extensão da ligação a proteínas plasmáticas, o tamanho do fígado relativamente ao peso corporal, o fluxo sanguíneo do fígado e as microgramas de proteínas microssomais por grama de fígado (R. N. Hines, 2013).

A atividade do CYP3A4 aumenta com a idade, aumentando 3 vezes entre os neonatos e as crianças com 12 anos. Normalmente, a taxa de eliminação de fármacos dos neonatos e das crianças é muito mais baixa do que nos adultos. No nascimento, a concentração total do citocromo P450 é de 30% face aos valores dos adultos (Tayman, Rayyan, & Allegaert, 2011).

Estudos clínicos *in vitro* provaram as diferenças na metabolização por enzimas e transportadores de fármacos devido a alterações da farmacocinética, segurança e interações entre adultos e crianças, o que pode levar ao desenvolvimento de efeitos adversos nas crianças ou alteração da sua tolerância, devido à formação insuficiente de metabolitos tóxicos (R. N. Hines, 2013).

Os efeitos na farmacodinâmia ainda não foram bem estabelecidos nas crianças, teoricamente as variações do número ou afinidade do recetor é dependente da idade, o que poderia influenciar o efeito do fármaco. No entanto, existe pouca evidência nas crianças sobre a relação de fármacos e recetores e o seu efeito nas IM (Tayman *et al.*, 2011).

É necessário motivar a educação dos profissionais de saúde neste sentido, monitorizar concentrações séricas dos fármacos nas crianças, incentivar a participação de farmacologistas clínicos na equipa para melhor adequar a terapia, investir num sistema de prescrições computarizada. Estas medidas concorrem para o aperfeiçoamento do tratamento farmacológico das crianças a nível hospitalar, contribuindo para, entre outros, diminuir a ocorrência de IM clinicamente relevantes neste grupo etário. (Qorrajbytyqi, Hoxha, Krasniqi, Bahtiri, & Kransiqi, 2012).

Normalmente, se a dosagem e o uso de uma combinação de fármacos forem adequados, mesmo que tenham risco de interação, não causa danos para o doente (Langerová, Proke, Konvalinka, Fürstová, & Urbánek, 2013).

5. Interações Medicamentosas de relevância clínica

5.1 Exemplos de interações medicamentosas relevantes em clínica

Depois da IM ser identificada, deve verificar-se qual a sua relevância clínica. Para tal, deve identificar-se se algum dos fármacos possui margem terapêutica estreita, quais os intervalos de dosagens que devem ser utilizados, quais os efeitos adversos resultantes da toxicidade do fármaco ou dos seus metabolitos e as consequências terapêuticas de um baixo efeito farmacológico (Nelson *et al.*, 2014). Na Tabela 7, estão descritos exemplos de reações adversas que se devem ao uso de medicamentos e o número de mortes que causaram.

Tabela 7 – Detalhes de causa de morte devidas a reações adversas provocadas por IM ou por fármacos isolados (Adaptado de Pirmohamed *et al.*, 2004; Brewer & Williams, 2012)

<u>Reação adversa</u>	<u>Nº de mortes</u>	<u>Fármacos</u>
Hemorragia GI	15	<ul style="list-style-type: none"> • AAS + dipiridamol/ diclofenac /rofecoxib/ meloxicam/ fluoxetina • Diclofenac + prednisolona • AAS; varfarina; paroxetina
Úlcera duodenal	2	<ul style="list-style-type: none"> • AAS + diclofenac • Diclofenac
Hemorragia intracranial	5	<ul style="list-style-type: none"> • AAS + diclofenac/ varfarina • AAS; varfarina
Falha renal	5	<ul style="list-style-type: none"> • Enalapril + furosemida • Captopril + furosemida/ bumetanida • Amiloride + Furosemida + Carbonato de Cálcio • Espironolactona; ramipril

Com o objetivo de identificar um conjunto de IM relevantes em clínica, a nível hospitalar, por forma a se melhorar a base de dados de registos de saúde eletrónico (RSE), um estudo de Phansalkar *et al.* (2012) reuniu um grupo de especialistas em IM. De entre uma lista de 31 IM consideradas perigosas, foram selecionadas 15. Podemos observá-las na Tabela 8. Estas IM representam uma elevada probabilidade de causar danos e, por isso, são contra-indicadas para os doentes. Verificou-se ainda que as interações selecionadas representam menos de 0,2% dos alertas de IM produzidos pelos sistemas com RSE.

Tabela 8 – Lista de IM aceite pelos especialistas como IM mais significantes em clínica
(Adaptado de Phansalkar *et al.*, 2012)

Par de IM (Fármaco/Grupo objecto-precipitante)
Anfetaminas e derivados – IMAO (inibidor da monoamina oxidase)
Atazanavir – IBPs
Febuxostat – azatioprina / mercaptopurina
ISRS - IMAO
Irinotecano – Inibidores CYP3A4
Analgésicos (tramadol, metadona, fentanilo) - IMAO
ADT (antidepressivo tricíclico) - IMAO
Agentes que prolongam intervalo QT - Agentes que prolongam intervalo QT
Remelteon – Inibidores CYP 1A2 (fluvoxamina, amiodarona, ticlopidina, ciprofloxacina)
Indutores fortes do CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, rifapentina) – Inibidores protéase (ritonavir, amprenavir, atazanavir)
Inibidores da HMG-CoA redutasa (sinvastatina, lovastatina - Inibidores protéase/ Macrólidos / Azóis/ Inibidores CYP3A4
Alcalóides derivados do Ergot - Inibidores protéase/ Macrólidos / Azoles / Inibidores CYP3A4 / Tizanidina
Tizanidina – Inibidores CYP 1A2 (ciprofloxacina, fluvoxamina, amiodarona)
Tranilcipromina - procarbazina
Triptanos (Sumatriptano, Zolmitriptano, Rizatriptano) - IMAO

Segundo Dechanont *et al.* (2014), as IM registadas nos últimos vinte anos continuam a ser um motivo para internamentos hospitalares ou admissões nas urgências hospitalares,

sendo que os internamentos hospitalares referidos a estas IM são 2,5 vezes mais elevados que as admissões nas urgências hospitalares. Através desta revisão sistemática, analisaram-se 13 estudos e obtiveram-se os resultados da Tabela 9, a partir da análise de 47 internamentos hospitalares e 8 admissões nas urgências hospitalares.

Tabela 9 – Lista de IM associada a internamentos/admissões nas urgências hospitalares
(Adaptado de Dechanont *et al.*, 2014)

Fármaco	Descrição do evento	Nº de IM/ Percentagem (%)
Internamentos hospitalares (N=47)		
Ácido acetilsalicílico + AINE	Hemorragia Gastrointestinal (GI)	11 (23.5%)
AINE + AINE	Hemorragia GI	6 (12.9%)
Digoxina + Verapamil	Distúrbio de ritmo cardíaco	6 (12.9%)
Digoxina + Amiodarona	Distúrbio de ritmo cardíaco	3 (6.5%)
Beta bloqueador + Digoxina	Bradycardia	2 (4.3%)
Varfarina + Paracetamol	Hematoma no braço	1 (2.1%)
Varfarina + Paracetamol	Hemorragia	1 (2.1%)
Beta bloqueador + Diuréticos de ansa	Vertigem	1 (2.1%)
Varfarina + Paracetamol + Tramadol	Sangramento/ hemorragia nasal	1 (2.1%)
Diltiazem + Dinitrato de isossorbida	Dor de cabeça	1 (2.1%)
Diltiazem + Atenolol	Bradycardia e síncope	1 (2.1%)
Ácido acetilsalicílico + Varfarina	Hemorragia GI	1 (2.1%)
Digoxina + Espironolactona	Intoxicação digitalica	1 (2.1%)
Gemfibrozil + Sinvastatina	Rabdomiólise	1 (2.1%)
Amiodarona + Nisoldipina	Hipotensão	1 (2.1%)
Glibenclamida + Fenformina + Furosemida + IECA	Hipoglicémia	1 (2.1%)
Glibenclamida + Fenformina + Ácido acetilsalicílico + Captopril	Hipoglicémia	1 (2.1%)
IECA + Espironolactona	Hipocalémia	1 (2.1%)
Digoxina + Verapamil + Amiodarona	Distúrbio de ritmo cardíaco	1 (2.1%)
Digoxina + Atenolol	Distúrbio de ritmo cardíaco	1 (2.1%)
Corticosteróide + AINE	Hemorragia GI	1 (2.1%)

5.1 Exemplos de interações medicamentosas relevantes em clínica

Gentamicina + Cefuroxima	Insuficiência renal aguda	1 (2.1%)
Clortalidona + Furosemida	Artrite úrica	1 (2.1%)
Mercaptopurina + Azatrioprina	Pneumonite intersticial	1 (2.1%)

Admissões nas urgências hospitalares (N = 8)

Varfarina + Etanol	Não disponível	2 (25%)
Varfarina + Naproxeno	Não disponível	1 (12.5%)
Varfarina + Ácido acetilsalicílico + Clopidogrel	Não disponível	1 (12.5%)
Atenolol + Diltiazem	Não disponível	1 (12.5%)
Atenolol + Lisinopril + Hidroclorotiazida	Não disponível	1 (12.5%)
Lisinopril + Hidroclorotiazida	Não disponível	1 (12.5%)
Metformina + Insulina	Não disponível	1 (12.5%)

A análise desta Tabela permite concluir que os AINE e a digoxina são os fármacos mais comuns nos internamentos hospitalares causados por IM, ao passo que a varfarina ressalta quando analisamos as admissões nas urgências hospitalares (Dechanont *et al.*, 2014).

Este conjunto de fármacos resultou da análise de revisões de estudos durante as duas últimas décadas em seis países, na Europa e nos Estados Unidos da América. Uma limitação do estudo deve-se à população em questão se tratar majoritariamente de adultos e não adultos-idosos, já que os idosos são um grupo mais suscetível (Dechanont *et al.*, 2014).

Outros autores referem outras interações relevantes em clínica que não foram descritas na Tabela. É o caso da associação de sildenafil com nitroglicerina, sinvastatina com itraconazol, varfarina com fluconazol, varfarina com gemfibrozil e varfarina com sulfametoxazol e trimetopim. Deve também ter-se especial precaução com claritromicina e carbamazepina, claritromicina e digoxina, digoxina e itraconazol (Warholak *et al.*, 2011).

Através de um estudo efetuado num hospital universitário na Alemanha, verificou-se que as repercussões clínicas mais frequentes resultantes de uma IM foram: o aumento

do risco de hemorragia (22%), a hipotensão (14.9%), a nefrotoxicidade (12.6%) e os distúrbios electrolíticos (10.5%) (Figura 9). Quase metade destas IM relevantes, cerca de 48.6%, podiam, de acordo com os autores, ser controladas através da monitorização de valores laboratoriais (Zwart-van Rijkom, Uijtendaal, ten Berg, van Solinge, & Egberts, 2009).

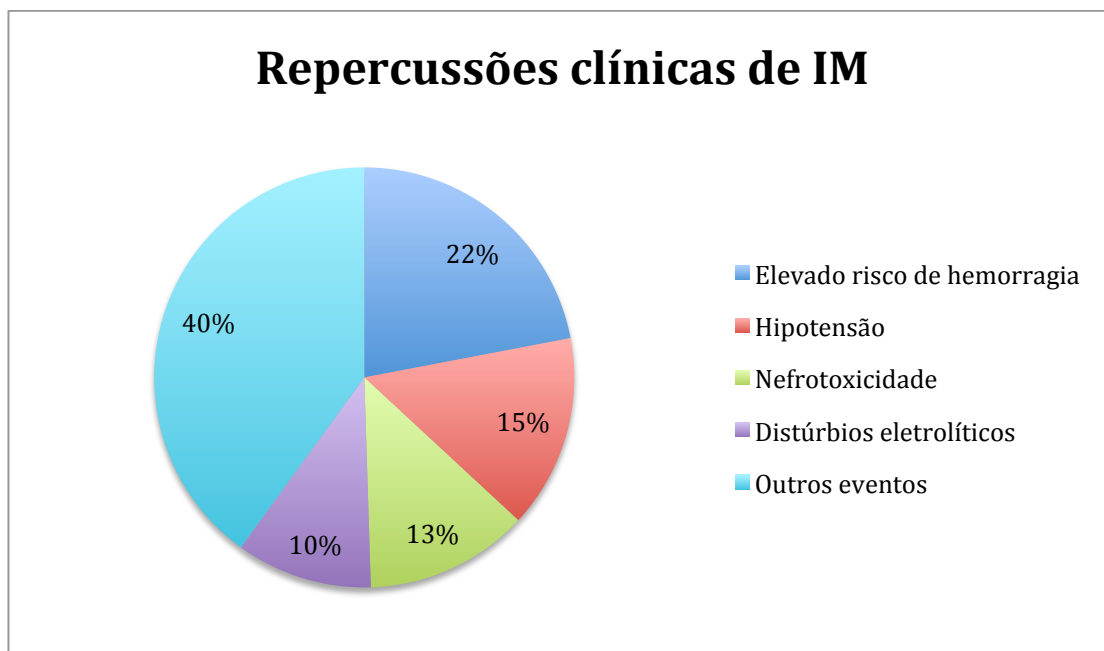


Figura 9 – Repercussões clínicas mais frequentes derivadas de IM
(Adaptado de Zwart-van Rijkom *et al.*, 2009)

- Reporte clínico – Caso de hipercalemia

A indução de hipercalemia devida a IM é comum. Um estudo de Zwart-van Rijkom *et al.* (2009) identificou 20 058 alertas causados por IM, dos quais se constatou que 20% destes alertas de IM resultaram da associação entre IECAs e diuréticos poupadores de potássio ou IECAs/ bloqueadores dos receptores de angiotensina e suplementos de potássio. A hipercalemia também é um fator frequente de admissão hospitalar em idosos e das complicações hospitalares (Duke, Li, & Dexter, 2013).

Num estudo realizado no Hospital Universitário de Zurique, em doentes que tinham elevado risco de interações que aumentassem os níveis de potássio, foram estudados quias os fatores de risco e os resultados clínicos envolvidos. Como resultados, verificou-se que os doentes com risco acrescido tinham sido submetidos a transplante de

pulmões, tinham função renal debilitada, tinham diabetes e eram do sexo feminino. Os medicamentos identificados como aumentando os níveis de potássio eram os seguintes: IECAs, bloqueadores dos receptores de angiotensina, drospirenona, heparina, imunossupressores (exemplo: ciclosporina), diuréticos poupadores de potássio, AINE, substitutos de sal que contêm potássio, succinilcolina e trimetropim (Horn & Hansten, 2014).

Um estudo realizado por Juurlink *et al.* (2004) demonstrou que a hipercalémia em doentes idosos com falha cardíaca tinha levado a um aumento da morbidade e mortalidade destes. Considerou, o estudo, que a interação entre espironolactona e IECAs provavelmente pode ter contribuído para estes resultados e, que estes resultados clínicos poderiam ter sido prevenidos ao evitar-se esta associação de medicamentos.

Duke *et al.* (2013) procederam durante seis meses a um ensaio clínico aleatório e controlado, com 101 “médicos intervenção” e 102 “médicos controlo”, sobre prescrições relativas a medicamentos com associações que causaram um total de 2140 alertas de IM. Esta intervenção consistiu na integração de dados laboratoriais com valores de creatinina e de potássio específicos de cada doente nos alertas de IM dos “médicos intervenção” e na análise da adesão dos dois grupo relativamente aos alertas.

Na Tabela 10, apresentam-se os valores de adesão aos alertas totais nos dois grupos estudados, diferenciando-os em doentes de elevado risco e de risco normal. A adesão total aos alertas foi baixa, menor que 20% nos dois grupos estudados (Duke *et al.*, 2013).

Nos doentes de risco elevado, demonstrou-se pouca diferença entre os dois grupos, enquanto nos doentes com risco normal o grupo controlo demonstrou maior adesão. O maior receio deste estudo foi a tendência dos médicos para ignorar alertas em doentes de elevado risco e em casos de doentes com níveis de potássio maiores que 5.0 mEq/l. Os efeitos adversos que ocorreram em 90 dias em 10 indivíduos com níveis de potássio maiores que 5.0 mEq/l foram identificados na Tabela 11, bem como os internamentos hospitalares (Duke *et al.*, 2013).

Tabela 10 – Taxa de adesão de IM de hipercalémia com alertas associados
(Adaptado de Duke *et al.*, 2013)

	Grupo intervenção		Grupo controlo		Valor p
	Alertas, n	Adesão, n(%)	Alertas, n	Adesão, n(%)	
Doentes de elevado risco	163	25 (15.3%)	167	28 (16.8%)	p=0.71
Doentes de risco normal	1011	146 (14.4%)	799	152 (19%)	p<0.01
Total	1174	171 (14.6%)	966	180 (18.6%)	p<0.01

Doentes de elevado risco são considerados com níveis de potássio maiores que 5.0 mEq/l ou níveis de creatinina maiores que 1.5 mg/dl.

Tabela 11 – Efeitos adversos em 10 doentes com os valores mais elevados de níveis de potássio,
(Adaptado de Duke *et al.*, 2013)

Doente	Níveis de potássio (mE/l)	Efeito adverso que levou a	
		Hipercalémia	Efeito adverso que levou a Internamento hospitalar
1	5.6	Não	Não
2	5.5	Sim (5.7 mE/l)	Sim
3	5.4	Não	Não
4	5.4	Não	Não
5	5.4	Sim (6.9 mE/l)	Sim
6	5.4	Não	Não
7	5.4	Sim (5.7 mE/l)	Não
8	5.3	Sim (5.7 mE/l)	Não
9	5.2	Não	Não
10	5.2	Não	Não

Este estudo veio a sugerir que a importância clínica de um alerta de IM não deve ser considerada constante, visto que esta pode depender do risco individual de cada doente, que se devem desenvolver alertas que distingam doentes de elevado risco e de risco normal, através da utilização de valores que os distinguissem (Duke *et al.*, 2013; Zwartvan Rijkom *et al.*, 2009).

5.2 Grupos de fármacos com interações de maior relevância clínica

5.2.1 Fármacos cardiovasculares

Existem vários grupos de fármacos usados no tratamento do aparelho cardiovascular. Estes podem dividir-se em sete grupos: cardiotónicos (como os digitálicos), antiarrítmicos, simpaticomiméticos, anti-hipertensores, vasodilatadores (como os antianginosos), venotrópicos e antidislipidémicos (como as estatinas) (Infarmed, 2011b).

Os doentes que sofrem de desordens cardiovasculares têm um risco aumentado da ocorrência de IM devido ao tipo e número de medicamentos a que são submetidos (Abraham, 2013). De acordo com a Organização Mundial de Saúde, o número de pessoas com problemas cardiovasculares irá aumentar de 29 milhões do ano 2000 para 69 milhões no ano de 2015. À medida que aumentam as terapêuticas combinadas, aumentam as probabilidades de ocorrência de interações, sendo a sua incidência em doentes cardíacos maior que em doentes com outras patologias (Patel *et al.*, 2011).

Os doentes cardíacos têm uma medicação variada para diminuir os fatores de risco a nível cardio-vascular e, quando são submetidos a intervenções cirúrgicas, adicionam-se à sua terapêutica medicamentos antitrombóticos, sedativos, analgésicos e medicamentos para prevenir eventos isquémicos (Dunn, Holmes, & Moliterno, 2012).

Segundo Sharma, Chhetri & Alam (2014) a incidência de episódios de interações em fármacos cardiovasculares é de 21.3%, concluindo os autores que é necessária uma monitorização mais intensiva nestes doentes de risco, com o objectivo de se otimizar a prevenção e deteção de associações perigosas para o doente.

Sharme *et al.*, (2014) identificaram interações mais comuns nos seguintes pares de fármacos que incluem agentes do foro cardiovascular: atorvastatina/azitromicina, enalapril/metformina, enalapril/cloreto de potássio, atorvastatina/claritromicina e furosemida/gentamicina. Como fármacos mais comuns em IM foram apresentados primeiro a atorvastatina, seguido do enalapril, digoxina, furosemida, clopidogrel e, por último, varfarina.

Abraham (2013) analisou 80 doentes durante 8 meses. O número de medicamentos prescritos foi 1051, sendo os fármacos anti-hipertensivos os mais comuns. Neste estudo, as interações entre fármacos com relevância clínica que se observaram foram as seguintes:

- Pantoprazol e clopidogrel, onde se verifica um aumento de risco de trombose;
- Heparina e AAS com clopidogrel, dado assistir-se ao aumento da probabilidade de ocorrência de hemorragias;
- Ramipril com espironolactona, por risco de hipercalemia;
- Furosemida com amicacina, por potenciação da nefrotoxicidade; e
- Digoxina com espironolactona, por aumento da toxicidade da digoxina (Abraham, 2013).

De seguida, analisam-se dois casos concretos de interações com fármacos deste grupo farmacoterapêutico: digoxina com amiodarona e nitratos com sildenafil/tadalafil.

1. Digoxina e Amiodarona

Os níveis de digoxina podem duplicar devido ao efeito da amiodarona. A dosagem de digoxina deve ser corretamente ajustada. Esta associação diminui a *clearance* renal da digoxina, aumentando a sua concentração sérica entre 70-100%. A interação ocorre na maior parte dos doentes, mas só se desenvolve completamente depois de quatro semanas. Sugere-se que se reduza a dosagem de digoxina para 1/3 ou 1/2 e se monitorize a sua concentração sérica. É necessário maior atenção nas crianças que podem chegar a níveis de digoxina mais elevados (R. B. Wang, Kuo, Lien, & Lien, 2003; Dechanont *et al.*, 2014).

2. Nitratos e Sildenafil/Vardenafil/Tadalafil

Esta associação de fármacos está contra-indicada porque pode ocorrer uma crise de hipotensão grave e até um enfarte agudo do miocárdio. Sildenafil e vardenafil não devem ser usados durante as mesmas 24 horas que um nitrato. Já o tadalafil não deve ser associado a um nitrato sem que pelo menos passe um intervalo de 48 horas (R. B. Wang *et al.*, 2003)

5.2.1.1 Estatinas

As estatinas são fármacos utilizados de forma eficaz na diminuição do colesterol no sangue para a prevenção e tratamento de episódios cardiovasculares (Zhelyazkova-Savova, Gancheva, & Sirakova, 2014). As estatinas bloqueiam uma enzima no fígado que é responsável pela produção de colesterol, sendo conhecidas como inibidores da redutasa da hidroximetilglutaril-coenzima A (redutasa da HMG-CoA) (Sathasivam, 2012), (H.-T. Wang & Chen, 2012).

O colesterol contribui para o aparecimento de aterosclerose, que é uma doença inflamatória crônica dos vasos sanguíneos que pode levar à morte por enfarte agudo do miocárdio (EAM) (Ogburn, 2012). O aparecimento de aterosclerose deve-se à permanência de colesterol na matriz subendotelial da parede arterial, esta acumulação de lipoproteínas favorece a formação de placas, o que bloqueia o interior das artérias e reduz o fluxo sanguíneo podendo originar um EAM (Chapman *et al.*, 2011).

As estatinas reduzem a produção do colesterol e, por isso, provocam uma formação mais lenta de placas e ocasionalmente uma diminuição do tamanho das placas existentes (Ogburn, 2012).

As estatinas são medicamentos seguros quando usados sozinhos mas quando combinados com outros há um aumento significativo da existência de reações adversas (Zhelyazkova-Savova *et al.*, 2014).

O citocromo P450 (CYP) tem um papel importante na metabolização hepática das estatinas, mediando IM relevantes entre estas e fármacos como a eritromicina, ciclosporina e cetoconazol. A sinvastatina, atorvastatina e lovastatina são metabolizadas pelo CYP3A4, logo quando são associados com outros medicamentos metabolizados pela mesma via, podem ocorrer interações. As estatinas acima referidas também são substratos da glicoproteína-P e quando coadministrados com outros fármacos que inibem esta proteína, como a ciclosporina e o diltiazem, a sua concentração no sangue pode aumentar (Williams & Feely, 2002).

A fluvastatina é metabolizada principalmente pelo CYP2C9 (Williams & Feely, 2002), a pitavastatina, a pravastatina e a rosuvastatina não são metabolizadas pelos enzimas do CYP450 de forma significativa. Um resumo das vias de metabolização e transporte das Estatinas pode observar-se na Tabela 12, (Kellick, Bottorff, & Toth, 2014).

Tabela 12– Estatinas e a sua metabolização e transporte
(Adaptado de Kellick *et al.*, 2014)

Fármaco	Citocromos P450 e Glicoproteína-P
Sinvastatina	CYP3A4, Glicoproteína-P
Lovastatina	CYP3A4, Glicoproteína-P
Atorvastatina	CYP3A4, Glicoproteína-P
Rosuvastatina	Não significativa
Pravastatina	Não significativa
Pitavastatina	Não significativa
Fluvastatina	CYP2C9, CYP3A4 (minor)

As interações que conduzam ao aumento da biodisponibilidade das estatinas podem ter como consequência o risco de miopatias ou rabdomiólise e, em caso de diminuição das suas concentrações séricass, conduzem a diminuição da eficácia do tratamento (Sathasivam, 2012). Fármacos com efeitos adversos semelhantes provocam toxicidade cumulativa e assim aumentam a probabilidade de danos musculares ou outros induzidos pelas estatinas. Há estudos que revelam que mais de 50% dos casos de rabdomiólise associados ao uso de estatinas se devem a interações de medicamentos (Zhelyazkova-Savova *et al.*, 2014).

Existem vários fármacos que interagem com as estatinas com siginficância em clínica. Destacam-se os inibidores da protease (lopinavir, ritonavir, indinavir), boceprevir, macrólidos (eritromicina, claritromicina), antifúngicos azóis (itraconazol, voriconazol, cetoconazol, danazol), bloqueadores dos canais de cálcio (verapamil, diltiazem), imunossuppressores (ciclosporina), antiarritmícos (amiodarona), fibratos (fenofibrato, genfibrozil), niacina, fenitoína, rifampicina, varfarina e boceprevir (Zhelyazkova-Savova *et al.*, 2014; Kellick *et al.*, 2014).

5.2.2 Anti-inflamatórios não-esteróides

Os AINE, incluindo o ácido acetilsalicílico, são fármacos usados para algumas patologias crônicas, tais como cardiovasculares, artrite reumatóide, inflamações músculo-esqueléticas, mas também usados em situações de dor e de febre. Atuam, diminuindo a síntese de prostaglandinas por bloqueio do enzima cicloxigenase ou COX (Dechanont *et al.*, 2014; Risser, Donovan, Heintzman, & Page, 2009).

Os AINE são dos fármacos que mais frequentemente estão envolvidos em admissões hospitalares por IM. O seu uso pode causar danos na mucosa gástrica através de dois mecanismos: diretamente no epitélio gástrico ou inibição sistêmica da síntese de prostaglandinas da mucosa endógena. Para minimizar o aparecimento de úlceras e de outras complicações gastrointestinais devido ao uso de AINE, adiciona-se a esta terapêutica fármacos inibidores da bomba de prótons, como o omeprazol ou pantoprazol, ou outros anti-ulcerosos (Dechanont *et al.*, 2014).

Os AINE interagem com a varfarina, sendo que a incidência de hemorragias intracerebrais, devido à associação de ácido acetilsalicílico e varfarina, foi de 0,5-1% por ano (Dechanont *et al.*, 2014).

É comum o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) em baixa dosagem para a prevenção do EAM ou outras doenças cardiovasculares. No entanto, existem estudos que sugerem que esta terapêutica, quando associada a AINE, pode ver o seu efeito antiplaquetário inibido (Horn & Hasnten, 2013).

Outros estudos também sugerem que o naproxeno, indometacina e celecoxib podem também inibir o efeito antiplaquetário do AAS, embora outros AINE, como o diclofenac e meloxicam, não o façam (Horn & Hansten, 2013a).

Os fármacos que originam interações de relevância clínica com os AINE são: ARA II, IECAs, ciclosporina, lítio, metotrexato, diuréticos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), fenitoína e anticoagulantes (Infarmed, 2011a).

5.2.3 Fármacos anticancerígenos

As IM podem levar ao aparecimento de manifestações clínicas adversas, os fármacos oncológicos, nomeadamente os fármacos usados em quimioterapia, têm uma margem terapêutica estreita e como os doentes com cancro são normalmente polimedicados, são doentes suscetíveis de desenvolver IM.

O risco de interações fármaco-fármaco em idosos com cancro é acrescido, porque estão mais comprometidos fisiologicamente, ou seja, têm uma maior propensão a uma absorção alterada e também estão mais comprometidos a nível renal e hepático (Van Leeuwen *et al.*, 2013).

Os fármacos citotóxicos com mais interações farmacológicas descritas são os inibidores da tirosina quinase (ITQ), como o erlotinib, imatinib, lapatinib e pazopanib, com consequências severas e aumentam ou diminuem os níveis plasmáticos de outros fármacos anticancerígenos. As interações farmacológicas dos ITQ relacionadas com o metabolismo através do enzima do citocromo P450 mais importantes são: 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 e 3A4 (Gómez & Prados, 2014).

Os compostos ativos identificados que podem ter interações farmacológicas com citotóxicos são: alopurinol, amiodarona, carbamazepina, dabigatran, digoxina, varfarina, fenitoína, itraconazol, repaglinida, silodosin, tamoxifeno, verapamil e espironolactona (Gómez & Prados, 2014).

Na Tabela que se apresenta de seguida, Tabela 13, dá-se o exemplo de potenciais interações com fármacos anticancerígenos. Como existem vários tipos de classes de fármacos, só as de relevância clínica foram reportadas (Van Leeuwen *et al.*, 2013).

Tabela 13 – Potenciais interações entre fármacos anticancerígenos(Adaptado de Van Leeuwen *et al.*, 2013; Chan *et al.*, 2009)

Tamoxifeno+Ondasetron/Granisetron/Sotalol/Er- itromicina	A combinação de fármacos pode prolongar o intervalo QT
Levofloxacina/Metadona/Risperidona/Azitromic-ina	
Cumarinas+Capecitabina/Tamoxifeno/Etopósido	Risco de hemorragias devido ao aumento do efeito das cumarinas
Metotrexato+Sulfametoxazol/Trimetropim/Aceti- lsalicílico	Aumento dos efeitos do metotrexato com um aumento de risco de toxicidade da medula óssea e hepática
Esomeprazol/Omeprazol+Dasatinib/Nilotinib	Inibidores da bomba de prótons podem diminuir a concentração plasmática dos inibidores da tirosina quinase
Metotrexato+Prednisolona	Prednisolona pode diminuir a <i>clearance</i> total de metotrexato
Metotrexato+Amoxicilina/Piperacilina (Penicilinas)	Penicilinas podem diminuir a <i>clearance</i> total de metotrexato
Perfenazina+Tamoxifeno	Efeitos farmacológicos de tamoxifeno podem diminuir devido à perfenazina. A coadministração pode aumentar o risco de recorrência de cancro da mama.
Azatioprina+Aloporidol	Pode aumentar o risco de toxicidade da azatioprina.
Busulfan+Itraconazol	Acumulação orgânica de busulfan e o que aumenta o risco de toxicidade.
Capecitabina+Varfarina	Aumento do efeito anticoagulante da varfarina
Ciclofosfamida+Varfarina	Aumento do efeito anticoagulante da varfarina
Metotrexato+AINE	Aumenta os níveis de metotrexato, podendo resultar em toxicidade
Metotrexato+Sulfonamidas (sulfametoxazol, sulfantizol, sulfassalazina)	Aumenta os níveis de metotrexato, podendo resultar em toxicidade
Sirolimus+ Cetocazol/Agentes antifúngicos –azóis (fluconazol, itraconazol)	Antifúngicos podem inibir a atividade intestinal da glicoproteína-P e aumentar o risco de toxicidade sistêmica
Sirolimus+Ciclosporina	Pode levar a insuficiência renal.

5.2.4 Antibióticos

A prática do uso de dois antibióticos, concomitantemente, é usual e benéfica em diversos casos clínicos. Especialmente em doentes com infecções polimicrobianas, o uso de múltiplos antibióticos é necessário para exercer atividade contra diversas patogenias com diferentes perfis de suscetibilidade a antibióticos. A combinação de diferentes antibióticos é mais usada em casos de infecções que representam perigo de morte para aumentar a probabilidade de um espectro alargado em terapia empírica. Depois da identificação e dos testes de sensibilidade a antibióticos, para descobrir qual o antibiótico correto, a terapia empírica deve ser simplificada, sendo, deste modo, descontinuados os antibióticos que não são necessários (Granowitz & Brown, 2008).

Temos como exemplo de combinações de antibióticos: trimetropim e sulfametoxazol, quinupristin e dalfopristin, piperacilina e tazobactam, amoxicilina e ácido clavulânico e também penicilina e sulbactam. Nestas combinações, os antibióticos atuam de modo sinérgico; o primeiro caso, trimetropim e sulfamteoxazol, inibem o crescimento de bactérias com o bloqueio da síntese de ácido fólico. O quinusuprin e dalfopristin atuam sinergicamente, através da ligação a diferentes sítios nos receptores do ribossoma bacterial 50S que inibem a síntese de proteínas. Já no caso das últimas três combinações, usam-se penicilinas associadas a fármacos inibidores das β -lactamases (tazobactam, clavulânico, sulbactam) para alargar a atividade antibacteriana, para incluir no espectro bacilos gram negativos e *Staphilococcus aureus* sensíveis à meticilina (Granowitz & Brown, 2008).

Os antibióticos também podem interagir com os outros tipos de fármacos, por exemplo, no caso dos contraceptivos orais, estes perdem a sua eficácia quando administrados em associação com rifampicina e, por isso, é necessária a advertência para a adição de outro método contraceptivo (Koopmans, Bos, & de Jong van der Berg, 2012).

Um estudo revela que a associação de AINE com antibióticos, essencialmente macrólidos pode induzir gota e danos hepáticos, aumentando as comorbilidades de doentes (Actis, Pellicano, Fadda, & Rosina, 2014).

5.2.4 Antibióticos

Com estes dois exemplos, entende-se que o uso concomitante de antibióticos pode ser prejudicial para o doente, se os fármacos são antagonistas em relação ao efeito de outros ou se a combinação de fármacos causa toxicidade. As terapias combinadas são mais caras do que monoterapias (Granowitz & Brown, 2008).

O uso de antibióticos pode resultar numa potenciação ou antagonismo dos efeitos clínicos de medicamentos com margem terapêutica estreita, tais como a varfarina, a fenitoína, a teofilina e a carbamazepina, recomenda-se um controlo apropriado, quando existem associações deste tipo (Regal & Ong Vue, 2004).

Das interações com os antibióticos relevantes em clínica, destacam-se a associação de antibióticos e contraceptivos orais, de antibióticos e AINE, de tetraciclina, amoxicilina ou ampicilina e anticoagulantes orais, de penicilinas ou tetraciclinas com metotrexato, de metronidazol e lítio, eritromicina, de claritromicina ou tetraciclina e digoxina, eritromicina ou claritromicina e cisaprida, midazolam ou triazolam, de eritromicina ou tetraciclinas e teofilinas e, por último, de clindamicina e gentamicina (Westphal, J.,2000).

5.2.5 Fármacos antidiabéticos

Existe um aumento epidémico de diabetes mellitus tipo II que está associado a diversas morbilidades. Os doentes com diabetes são normalmente tratados com vários tipos de fármacos e portanto são doentes com um risco aumentado de IM. Foram identificadas interações com os fármacos antidiabéticos orais que põem em risco a vida dos doentes. O estudo destas interações foi desencadeado a partir de casos clínicos, mas, recentemente, o conhecimento destes mecanismos tem vindo a aumentar (Tornio, Niemi, Neuvonen, & Backman, 2012).

Os doentes são normalmente submetidos a terapêuticas antidiabéticas para controlar os valores de glicemia. No entanto, têm sido reportados casos de hipoglicemia graves, quando combinamos sulfonilureias com metformina, sulfonilureias com tiazolidinedionas e também metformina com tiazolidinedionas (AJ Scheen, 2005).

Não se conhecem interações clinicamente relevantes de outras classes de fármacos com metformina, provavelmente porque este fármaco não é metabolizado. Contudo, as sulfonilureias, as tiazolidinedionas e os derivados de fenilalanina são metabolizadas no fígado pelo sistema CYP e, por isso, o seu potencial de interações farmacocinéticas com outros fármacos. Existem casos reportados, como o exemplo da associação do gemfibrozil com a repaglinida e, com menos relevância, a associação do gemfibrozil e da rosiglitazona (AJ Scheen, 2005).

A coadministração de fibratos com fármacos antidiabéticos conduz ao aumento da concentração plasmática dos agentes hipoglicemiantes, havendo aumento do risco de efeito adverso (AJ Scheen, 2005).

Alguns fármacos anti-hipertensivos podem provocar episódios de hipoglicémia quando prescritos com sulfonilureias ou derivados de fenilalanina, especialmente com IECAs e β -bloqueantes, sendo estas interações consideradas farmacodinâmicas (AJ Scheen, 2005).

Foi testado o efeito de indutores e inibidores dos enzimas CYP no metabolismo e farmacocinética de antidiabéticos orais, tendo verificado-se um aumento dos níveis

plasmáticos dos antidiabéticos com o uso concomitante de fármacos inibidores do CYP e uma diminuição dos níveis plasmáticos com o uso concomitante de fármacos indutores do CYP. No que diz respeito às sulfonilureias, derivados de fenilalanina e tiazolidinedionas, estas interações vão resultar, respetivamente, em casos de hipoglicémia ou em casos de hiperglicémia (AJ Scheen, 2005).

A gliclazida é uma sulfonilureia. As sulfonilureias são parcialmente ou totalmente metabolizadas no fígado, através do CYP 2C9. Como fármacos inibidores do seu metabolismo, temos o fluconazol, trimetropim, amiodarona e zafirlucaste. Como fármacos indutores do CYP 2C9, temos a rifampicina e o fenobarbital (Triplitt, 2006). Os antiácidos podem aumentar a absorção de sulfonilureias e, assim, aumentar os níveis de concentração do fármaco e, conseqüentemente, o risco de hipoglicemia (Shenfield, 2001).

A metformina não sofre metabolismo hepático, nem se liga a proteínas plasmáticas (Zurita & Romero, 2009). A metformina é excretada pelos túbulos renais e, quando usada concomitantemente com fármacos que são eliminados pelo mesmo mecanismo, dá-se uma acumulação deste fármaco, o que pode causar acidose láctica (Shenfield, 2001). Como exemplos de fármacos que podem interagir pelo mecanismo anterior com a metformina temos o amiloride, digoxina, cimetidina, quinidina, quinina, morfina, trimetropim, vancomicina e ranitidina (Zurita & Romero, 2009).

Podem verificar-se casos de hipoglicemia em doentes quando a nateglinidina é coadministrada com inibidores potentes do CYP2C9, como o fluconazol, gemfibrozil e sulfimpirazona, já a repaglitina é metabolizada pelo CYP3A4 e CYP2C8 (Zurita & Romero, 2009).

Os inibidores da α -glucosidase não possuem interações metabólicas significantes. Alguns casos de estudo demonstraram que a acarbose pode diminuir a absorção de digoxina e aumentar a absorção da varfarina e, por outro lado, o efeito dos antidiabéticos acima mencionados é diminuído por antiácidos, colestiramina e enzimas digestivas (Triplitt, 2006); (Zurita & Romero, 2009).

Como inibidores da dipeptidil peptidase (DPP 4) temos a sitagliptina que se usa associada a metformina ou a tiazolidinedionas (Cunha & Santos, 2008).

A sitagliptina é excretada pelo rim devendo ajustar-se a sua dose em caso de insuficiência renal, mas a sua metabolização hepática não é significativa (Brown & Evans, 2012). Foi reportado um caso de interação da sitagliptina com lovastatina, sugerindo-se que esta coadministração possa ter causado rabdomiólise. No entanto, são necessários mais estudos que o comprovem (DiGregorio & Pasikhova, 2009).

A saxagliptina é um inibidor DPP-4 com metabolismo hepático mediado pelo citocromo P450, enzima CYP3A4. É necessário um cuidado especial quando são tomados, concomitantemente, fármacos inibidores ou indutores deste enzima, como o diltiazem, a rifampicina e o cetoconazol, ainda assim, foi considerado que o potencial de interações de outros fármacos com a saxagliptina é baixo (AJ. Scheen, 2010).

Segundo Brown & Evans (2012), a vildagliptina é excretada em 23% de forma inalterada através da urina, o que nos leva à preocupação do seu uso em doentes com insuficiência renal, requerendo ajuste de doses nesses casos. A vildagliptina não é metabolizada através do sistema CYP o que sugere uma baixa propensão para interações medicamentosas.

Relativamente aos fármacos miméticos do peptídeo-1 similar ao glucagon, o exenatido tem a função de estimular a produção de insulina a partir das células β -pancreáticas (Cunha & Santos, 2008). O exenatido é eliminado principalmente pelos rins. Observou-se que em doentes com a função renal com grau de insuficiência baixo e médio, o exenatido era bem tolerado, mas em doentes com com insuficiência renal elevada não. Este fármaco demonstra baixa propensão para interações medicamentosas (Cunha & Santos, 2008); (Brown & Evans, 2012).

5.2.6 Fármacos antipsicóticos

Os antipsicóticos atípicos ou de segunda geração constituem uma terapêutica muito comum tanto em doentes esquizofrênicos, como em doentes com episódios bipolares ou outras afeções psiquiátricas. Estes fármacos são administrados concomitantemente com outros medicamentos, principalmente com antidepressivos e antiepiléticos (Kennedy *et al.*, 2013).

Existem alguns exemplos de interações farmacodinâmicas com fármacos antipsicóticos. É o caso da clozapina e clorpromazina que podem causar obstipação, e cuja associação a fármacos como a codeína, potencia ainda mais este efeito adverso. Outras IM farmacodinâmicas com os antipsicóticos que afetam a ação do fármaco a nível dos receptores; são, por exemplo, com os fármacos sedativos que aumentam o risco de sedação e, com os anti-hipertensivos, que aumentam o risco de hipotensão. Outro exemplo de interação farmacodinâmica pode ocorrer quando se combinam antipsicóticos com fármacos para o Parkinson, como o caso da levodopa que é um precursor da dopamina. Como os antipsicóticos têm um efeito antagonista da dopamina, vão provocar a resposta oposta à da levodopa. O resultado pode piorar a função motora ou uma recaída psicótica (Bleakley, 2012).

Em relação às interações farmacocinéticas nos antipsicóticos. As enzimas mais frequentes no metabolismo dos antipsicóticos são CYP 1A2, 2D6 e 3A4, logo os fármacos que inibem ou induzem estas enzimas vão alterar as concentrações dos antipsicóticos. A inibição enzimática destes fármacos é um processo rápido que aumenta os efeitos adversos e a toxicidade em poucos dias; já a indução enzimática destes fármacos é gradual, podendo demorar semanas (Bleakley, 2012).

Um exemplo de um fármaco inibidor do CYP 1A2 é a fluvoxamina, que aumenta os níveis de olanzapina em 2,3 vezes e os níveis de clozapina em 10 vezes, resultando em níveis tóxicos de clozapina ou olanzapina, não sendo recomendada esta associação (Bleakley, 2012).

A carbamazepina é um indutor do CYP 3A4, estando reportado que diminui as concentrações de quetiapina, risperidona e haloperidol. É necessário aumentar a dose

destes antipsicóticos quando associados a este antipsicótico para que ocorra a mesma efetividade (Bleakley, 2012). Os antiepiléticos como o valproato de sódio, o fenobarbital e a fenitoína também diminuem as concentrações plasmáticas de antipsicóticos. Outros fatores que também influenciam as interações dos antipsicóticos são a dose e o tempo de dependência (Kennedy *et al.*, 2013).

Num estudo de Guo *et al.* (2012) foram analisadas as prescrições médicas de antipsicóticos (Tabela 14). Detetaram-se 23% de IM, sendo 14 213 potências IM perigosas. A associação de fármacos mais comum envolvidas nas IM potencialmente perigosas foi a da olanzapina com haloperidol (9.5% de frequência), seguida de risperidona com sertralina, fluoxetina ou paroxetina.

O tipo de IM envolvido nas cinco IM mais frequentes é a inibição do CYP 2D6. A significância foi classificada em quatro níveis (1 – grave, 2 – moderado, 3 – fraca, 4 – grave ou moderado), é de salientar que as IM do nível 4 podem ter duas classificações, devido a uma falta de consenso na sua classificação. Recomendam-se um aumento das intervenções por parte dos médicos e dos farmacêuticos para diminuir este tipo de interações (Guo *et al.*, 2012).

Tabela 14 – Potências IM que podem ser perigosas em doentes que tomam um antipsicótico
(Adaptado de Guo *et al.*, 2012)

Frequência	%	Antipsicótico	Fármaco que interage	Significância *	Tipo de interação	Tipo de enzima
1	9.5	Olanzapina	Haloperidol	4	Inibidor	2D6
2	8.6	Risperidona	Sertralina	1	Inibidor	2D6
3	8.2	Risperidona	Fluoxetina	1	Inibidor	2D6
4	7.4	Risperidona	Paroxetina	1	Inibidor	2D6
5	6.5	Risperidona E	Carbamazepina	4	Indutor	2D6
6	6.5	Olanzapina	Fluoxetina	4	Inibidor	1A2
7	5.8	Clozapina	Sertralina	1	Inibidor	2D6
8	5.6	Olanzapina	Carbamazepina	4	Indutor	1A2
9	4.7	Clozapina	Fluoxetina	1	Inibidor	2D6
10	3.8	Clozapina	Escitalopram	1	Inibidor	2D6
11	3	Risperidona	Cetoconazol	2	Inibidor	3A4
12	2.9	Quetiapina	Carbamazepina	4	Indutor	3A4
13	2.8	Haloperidol	Carbamazepina	2	Indutor	3A4
14	2.2	Olanzapina	Fluvoxamina	4	Inibidor	1A2
15	2.2	Quetiapina	Fenitoína	2	Indutor	3A4
16	2.1	Clozapina	Fenitoína	4	Inibidor	3A4
17	1.9	Olanzapina	Ciprofloxacina	4	Inibidor	1A2
18	1.6	Clozapina	Ciprofloxacina	4	Inibidor	1A2
19	1.5	Risperidona	Tioridazina	4	Inibidor	2D6
20	1.3	Quetiapina	Fluvoxamina	4	Inibidor	3A4
21	1.1	Quetiapina	Cetoconazol	2	Inibidor	3A4
Outros	10.8					

- Significância classifica-se em: 1 – grave, 2 – moderado, 3 – fraca, 4 – grave ou moderado

5.2.7 Varfarina

A varfarina necessita de atenção especial pois é um fármaco que tem um potencial elevado para interagir com outros fármacos, apresenta margem terapêutica estreita, e, por isso, necessita de monitorização frequente. O seu metabolismo e os seus efeitos anticoagulantes podem ser modificados quando administrados conjuntamente com fármacos que têm afinidade pela GPP ou com fármacos que competem com o sistema CYP 450 (L. E. Hines, Ceron-Cabrera, *et al.*, 2011; Yu, Bostwick, & Hallman, 2011).

Devido a IM com este medicamento, muitos doentes são hospitalizados, principalmente doentes idosos ou doentes que tomam concomitantemente AINE ou macrólidos (Grattagliano *et al.*, 2010).

A varfarina é indicada em profilaxia e tratamento de tromboembolismos venosos e pulmonares, profilaxia do embolismo em doença cardíaca reumática e fibrilação auricular, profilaxia após inserção de prótese valvular cardíaca e ataques isquémicos transitórios (Infarmed, 2011c). A varfarina pode ser administrada em mistura racémica de S-enantiómero e R-enantiómero. Os S-enantiómeros têm maior efeito anticoagulante e são metabolizados principalmente pelo CYP2C9 e alguns pelo CYP3A4 (Yu *et al.*, 2011; H.-T. Wang & Chen, 2012). Já o R-enantiómero da varfarina é metabolizado principalmente pelo CYP1A2, CYP3A4 e CYP2C9 (R. B. Wang *et al.*, 2003).

Na Tabela 15, apresentam-se vários grupos farmacoterapêuticos e respetivos fármacos que interagem com a varfarina.

Tabela 15 - Fármacos que causam potenciais IM quando administrados com a varfarina
(Adaptado de Grattagliano *et al.*, 2010)

Antiarrítmicos	Amiodarona, Propafenona
Antibióticos	Ciprofloxacina, Metronidazol, Rifampicina, Trimetropim/Sulfametoxazol
Antiepilépticos	Carbamazepina, Valproato de sódio, Primidona
Antidepressivos	Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxitina, Sertralina, Trazodona
Antidiabéticos	Clorpropamida
Antifúngicos	Danazol, Fluconazol, Itraconazol, Miconazol
Antimaláricos	Quinidina
Antineoplásicos	Azatioprina, Fluouracilo, Flutamida, Tamoxifeno
Agentes Antiplaquetários	Ticlopidina
Antipsicóticos	Clozapina
Diuréticos	Espironolactona
Fármacos do trato GI	Cimetidina, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Ranitidina, Rabeprazol
Tratamento da gota	Alopurinol
Antidislipédicos	Atorvastatina, Pravastatina, Sinvastatina, Lovastatina, Colestiramina, Ezetimiba, Fenofibrato, Gemfibrozil
AINE	Ácido Acetilsalicílico, Celecoxib, Diclofenac, Ibuprofeno, Indometacina, Cetoprofeno, Ceterolac, Piroxicam, Naproxeno, Sulindac
Agentes Trombolíticos	Heparina, Tecido ativador de plasminogénio
Antitiroideos	Metimazol, propiltiouracilo
Agentes uricosúricos	Sulfimpirazona

De seguida, apresenta-se uma pequena abordagem sobre interações mais comuns e com maior relevância clínica com a varfarina.

- Varfarina e Amiodarona

A amiodarona inibe o metabolismo hepático da varfarina e como consequência podem ocorrer hemorragias, por potenciação do efeito anticoagulante da varfarina. Alguns estudos demonstraram o aumento do razão normalizada internacional – INR, quando se inicia o tratamento com amiodarona (Lam *et al.*, 2013). Para segurança dos doentes deve administrar-se varfarina numa dosagem 1/3 ou 2/3 inferior à dosagem habitual (R. B. Wang *et al.*, 2003). Deve haver uma monitorização rigorosa de INR durante o tratamento, porque as dosagens podem variar de indivíduo para indivíduo (Santos *et al.*, 2014).

- Varfarina e AINE

Esta é uma das interações mais relevantes em clínica. Devido aos AINE terem o potencial de causarem dano na mucosa gastrointestinal e aumentarem a sensibilidade ao tratamento com varfarina, contribuem para o aumento do risco de hemorragias (Lindh, Andersson, & Mannheimer, 2014). A toma de 500 mg de ácido acetilsalicílico diariamente aumenta cerca de 3 a 5 vezes a probabilidade da ocorrência de hemorragias quando associada a varfarina (Gavronski, Hartikainen, & Zharkovsky, 2012). Se administrada em doses diárias de 2 a 4 g, pode aumentar o tempo de protrombina. Esta associação deve ser evitada e, para isso, deve utilizar-se outro medicamento em substituição do AAS (R. B. Wang *et al.*, 2003).

- Varfarina e Alopurinol

Apesar de terem sido reportados casos de doentes que desenvolveram hipoprotobinémia e hemorragias, esta associação parece não ter muita relevância em clínica nas doses normais. No entanto, a monitorização do INR deve ser mais apertada (Gavronski *et al.*, 2012; R. B. Wang *et al.*, 2003).

- Varfarina e Estatinas

Estudos de caso reportaram que fármacos como a rosuvastatina e a sinvastatina aumentavam o efeito anticoagulante da varfarina. Segundo H.-T. Wang & Chen (2012), a fluvastatina pode aumentar a concentração de varfarina mais do que as outras estatinas.

Uma das explicações para a existência de casos de hemorragias graves, entre estatinas e varfarina, centra-se no polimorfismo de dois genes CYP2C9 e VKORC1 (complexo da vitamina K epóxido redutase, subunidade 1) (H.-T. Wang & Chen, 2012).

A frequência da interação no uso concomitante de sinvastatina e varfarina varia em diversos estudos entre 2,6% a 10%. Apesar de, aparentemente, a atorvastatina e a pravastatina não interagirem com a varfarina, ainda assim, sugere-se a monitorização e ajuste da dosagem do anticoagulante (Gavronski *et al.*, 2012). Esta associação potencia o aumento de INR devido à diminuição do metabolismo da varfarina e ao seu deslocamento a proteínas de ligação. Deve monitorizar-se de forma mais exaustiva o INR quando se começa, pára ou se altera a dosagem da estatina. Pensa-se que a atorvastatina é a estatina com menor probabilidade de interagir (R. B. Wang *et al.*, 2003).

- Varfarina e Carbamazepina

O efeito anticoagulante da varfarina pode diminuir em 50% quando administrada juntamente com carbamazepina. A carbamazepina tem o potencial de aumentar o metabolismo hepático da varfarina por indução do citocromo P450 (Gavronski *et al.*, 2012). Deve-se monitorizar o INR até à dose de carbamazepina estar estável e, quando esta for retirada, monitorizar o INR, para que o efeito anticoagulante não seja excessivo (R. B. Wang *et al.*, 2003).

6. Sistema de suporte para decisões clínicas em interações medicamentosas

Durante décadas, têm sido utilizados sistemas de informação sobre medicamentos de suporte à decisão clínica (SDC). Estes sistemas são compostos por uma base de dados de alertas que indicam IM, apoiando as boas práticas terapêuticas (Horn *et al.*, 2013).

A implementação de um sistema de informação deste tipo tem como finalidade a otimização de prescrições médicas, no sentido de assegurar a segurança do doente e facilitar o trabalho médico (Phansalkar, Van der Sijs, *et al.*, 2013).

No entanto, estes alertas têm sido identificados como dificuldades do atendimento clínico e os profissionais de saúde têm discutido o seu benefício para os doentes e o seu custo-efetividade (Horn *et al.*, 2013). Vários estudos mencionaram que a dificuldade em ultrapassar o desprezo pelos alertas que geram é um dos pontos fracos dos registos de saúde eletrónicos que é urgente melhorar, garantindo-se a segurança do doente (Phansalkar, Desai, *et al.*, 2013).

Diversos fatores podem contribuir para a diversidade de informação e para a classificação da relevância em clínica de IM nos softwares disponíveis. Entre eles encontram-se os seguintes: existe pouca evidência conclusiva das IM; não existe uma abordagem padrão nem métodos padrão para avaliar a evidência científica das IM; e, por último, as questões médico legais podem impedir o desenvolvimento de informações úteis de suporte clínico para IM relevantes (L. E. Hines, Murphy, Grizzle, & Malone, 2011).

Devido aos alertas gerados nos sistemas de SDC, os médicos queixam-se de sobrecarga de informação que resulta em fadiga. A fadiga deve-se a vários fatores: ao elevado consumo de tempo; a inadaptação da classificação da gravidade dos IM usada; as IM podem não ser adequadas para o doente em questão; e ao aparecimento de demasiados alertas (Savernio *et al.*, 2011; Horn *et al.*, 2013).

Estes excessos de alertas levam os médicos a ignorar tanto as IM que não têm importância em clínica como as que são clinicamente relevantes (L. E. Hines, Murphy, *et al.*, 2011). Estima-se que os alertas de IM ignorados pelos médicos têm uma

incidência de 90%-96%. As causas desta atitude são a elevada frequência e baixa especificidade dos alertas (Duke *et al.*, 2013; Phansalkar, Desai, *et al.*, 2013).

De modo a diminuir a fadiga por parte dos médicos, deve considerar-se a concentração dos alertas apenas para as interações que podem causar dano ao doente (Horn *et al.*, 2013). Assim, devemos-nos centrar em selecionar cuidadosamente quais as interações que devem ter alerta e decidir se as interações devem ser interrompidas ou não, com fundamento no seu nível de gravidade. Também é relevante elevar a especificidade dos alertas através da introdução de dados do doente com a finalidade de criar alertas de IM adoptadas a cada indivíduo (Cornu, Steurbaut, Soštarić, Mrhar, & Dupont, 2014).

A gravidade de uma IM para um dado doente na prática clínica também depende de outros fatores específicos do doente, como as doenças concomitantes, idade, genética, dosagem, formulação, via de administração e características do fármaco (Horn *et al.*, 2013).

Embora existam diferentes classificações de IM, baseadas nos conhecimentos dos fornecedores de softwares e aperfeiçoadas pelos profissionais de saúde, não existe conformidade na identificação de uma lista de IM com relevância clínica que esclareça a possibilidade de falhas terapêuticas e ocorrência de danos para o doente (Mulherin, Zimmerman, & Chaffee, 2013).

Com o objetivo de analisar o funcionamento de um sistema sobre medicamentos de SDC, investigaram-se os resultados de sistemas diferentes de 64 farmácias para verificar a qualidade da informação sobre IM. O estudo foi feito através da realização de um perfil fictício de um doente que tomava 18 medicamentos, avaliaram-se 19 pares de fármacos dos quais 13 interagem e 6 não interagem. Identificaram-se 13 pares de fármacos que resultaram em IM com relevância em clínica. Na Tabela 16 pode constatar-se quais as respostas corretas dos sistemas para cada par. A percentagem média de respostas corretas foi de 89%. A percentagem de conhecimento da interação entre digoxina e itraconazol demonstrou-se reduzida, só 45% das farmácias acertaram (Saverno *et al.*, 2011).

Tabela 16 – Número de respostas corretas de alertas de IM em farmácias

(Adaptado de Saverno *et al.*, 2011)

IM com relevância clínica	Respostas corretas de diferentes farmácias (N=64), N%
Carbamazepina+ claritromicina	57 (89.1%)
Digoxina + amiodarona	55 (85.9%)
Digoxina + claritromicina	56 (87.5%)
Digoxina + itraconazol	27/60 (45.0%)
Nitroglicerina + Sildenafil	51/63 (81.0%)
Sinvastatina + amiodarona	48 (75.0%)
Sinvastatina + gemfibrozil	54 (84.4%)
Sinvastatina + itraconazol	54/60 (90.0%)
Varfarina + amiodarona	55/63 (87.3%)
Varfarina + fluconazol	53 (82.8%)
Varfarina + gemfibrozil	51 (79.7%)
Varfarina + naproxeno	45 (70.3%)
Varfarina + sulfametoxazol/trimetropim	48 (75.0%)

As soluções para melhorar os sistemas têm sido insuficientes e os alertas de IM irrelevantes permanecem elevados; estes dois fatores contribuem para o fraco desempenho dos sistemas de SDC em IM. Alguns sistemas contêm sugestões para agir consoante a IM detetada, mas estas ainda são pouco específicas (Cornu *et al.*, 2014). A significância clínica de uma IM é fortemente dependente do contexto clínico, como as características do medicamento e a condição do doente e, tais como estes, existem vários critérios que necessitam ser avaliados quando se estuda a integração de uma IM numa base de conhecimentos de medicamentos (Phansalkar, Desai, *et al.*, 2013).

Neste contexto, foram desenvolvidos estudos com o objetivo de definir quais os critérios relevantes para integrar as *guidelines* que devem suportar a gestão de IM (Floor-Schreudering *et al.*, 2014)..

Os participantes que entraram num estudo, que foi feito através de um processo *Delphi*, foram farmacêuticos, médicos, investigadores, professores e farmacologistas, todos com experiência na área de IM. Estes chegaram a um consenso final sobre quais os critérios a ter em conta e como devem ser aplicados. No total foram 15, nomeadamente, evidência com qualidade para causar dano; nível da evidência; plausibilidade farmacológica de IM; gravidade do efeito adverso que resultou em potencial IM; incidência dos resultados adversos; impacto clínico da IM ao nível da população; fatores suscetíveis; impacto clínico da IM ao nível do doente; força das recomendações para intervenção; como gerir; quando começar a gerir; como monitorizar; quando parar de gerir; conjunto de símbolos; letras e números para comunicar e um breve resumo (a descrição encontra-se no anexo I.). Este tipo de critérios serve como base para melhorar os sistemas electrónicos que contêm a informação para decisão clínica, como os sistemas electrónicos para as prescrições médicas ou os sistemas de informação das farmácias (Floor-Schreudering *et al.*, 2014).

Segundo L. E. Hines, Murphy, *et al.* (2011), através dos resultados obtidos numa conferência com o objetivo de gerar, avaliar e implementar evidência das IM nas tecnologias de informação de saúde, as prioridades que se destacaram foram as seguintes: estudos baseados na população, avaliação da qualidade e da adequação da evidência científica das IM e integração da evidência científica de modo mais efetivo nos conhecimentos de suporte às bases de dados e nos sistemas.

Phansalkar, Desai, *et al.* (2013) estudaram quais as avaliações mais atuais descritas na literatura para as IM e validaram um conjunto de critérios para verificar quais as IM que devem integrar na base de dados de medicamentos, usada em registos electrónicos. Estes critérios basearam-se em entrevistas a especialistas e estão especificados na Tabela 17.

Tabela 17 – Critérios para identificar quais as IM que devem integrar um suporte de decisão clínico em registos electrónicos (Adaptado de Phansalkar, Desai, *et al.*, 2013)

Critério	Descrição do critério e sub-critério que foi desenvolvido por consenso de especialistas
Gravidade da interação	<ul style="list-style-type: none">• Significância clínica: perigo da IM e a extensão da presença de fatores de risco do doente, gravidade da reação adversa.

	<ul style="list-style-type: none">• Probabilidade de morte• Probabilidade de morbidade• Probabilidade de intervenção cirúrgica
Probabilidade de interação	<ul style="list-style-type: none">• Probabilidade da reação adversa• Tempo de administração• Consideração das propriedades farmacocinéticas (exemplo: caso das estatinas, a maior parte dos efeitos adversos dependente da concentração não se aplica se os limites de dosagens são os corretos)• Dose e duração da terapêutica• Via de administração• Sequência de administração• Monitorização planeada do doente• Janela terapêutica do fármaco objeto• Combinação de fármacos usados normalmente devido a razões terapêuticas
Implicações clínicas	<ul style="list-style-type: none">• Carga de gestão: definida como a ação que cada médico tem que tomar para cada potencial IM• Monitorização planeada da interação• Consciencialização da intervenção médica: probabilidade dos médicos estarem conscientes de intervirem em caso necessário para prevenir danos causados pela IM
Características do doente	<ul style="list-style-type: none">• Tem em conta o álcool ingerido, dieta, cigarros e medicamentos tomados que possam modificar as características do fármaco, possibilitando IM• Importância da idade• Importância do género• Doenças concomitantes• Outros medicamentos ativos
Evidência que apoia a interação	<ul style="list-style-type: none">• Quantidade da evidência: documentação adequada na literatura• Qualidade da evidência: estudo do desenho e fonte da evidência. Por exemplo, ensaios clínicos aleatórios têm maior qualidade científica do que estudos observacionais e relatórios clínicos• Plausibilidade biológica: associação causal suportada por evidência médica

Em relação à gravidade, existe falta de informação que permita distinguir a gravidade de uma IM, dado que não existe um consenso claro nesta terminologia. No entanto, na gravidade da interação deve ser analisado o risco/benefício e utilizarem-se alternativas que diminuam o risco (Phansalkar, Desai, *et al.*, 2013).

A educação e formação são uma forma de os profissionais de saúde melhorarem a sua compreensão sobre os benefícios e limitações de um sistema informático de apoio à decisão clínica, prescrição e de gestão de IM. Como por exemplo, os profissionais deverão ter conhecimento de quais as regras usadas para definir a relevância da interação, como foram seleccionadas as IM relevantes para a base de dados e como se estrutura esta base de dados (Horn *et al.*, 2013).

Depois de identificada a IM, a decisão de como atuar perante esta deve ser tomada, devendo o sistema de informação sobre medicamentos de SDC ter *guidelines* detalhadas (como as descritas em cima) especificando quando ocorre a interação e quais os critérios a monitorizar (Horn *et al.*, 2013).

Deve ser fornecida uma lista com medicamentos que constituem alternativas terapêuticas aos que intervêm na interação (Horn *et al.*, 2013). Também é fundamental assegurar a entrada dos novos medicamentos do mercado na base de dados ou modificar o grau de gravidade de uma IM, quando novos dados científicos são publicados (Phansalkar, Van der Sijs, *et al.*, 2013).

Segundo Mulherin *et al.* (2013) sugere-se uma lista de conselhos que poderiam ser considerados em sistemas computadorizados de SDC, de modo a clarificar as IM relevantes em clínica, tais como:

- As organizações profissionais devem criar entrevistas a especialistas para padronizar uma lista de IM que sincronize os alertas aos prescritores tanto em internamentos como nas admissões nas urgências hospitalares;
- É necessária pesquisa rigorosa para padronizar uma lista de IM que equilibre os alertas eficazes com os alertas desnecessários;

- As organizações envolvidas no estabelecimento de normas devem rever cuidadosamente a evidência científica para determinar as padronizações que são impulsionadas nas melhores práticas;
- As organizações envolvidas no estabelecimento de normas, quando a evidência é limitada ou está em falta, devem permitir que os hospitais usem um sistema de suporte de decisão clínica alternativo para garantir a segurança e eficácia;
- Os hospitais devem ter em conta as diretrizes do sistema de decisão clínica estabelecidas pelas organizações padrão de modo a garantir iniciativas seguras, como por exemplo o impacto na segurança do doente e a atitude do prescriptor.

7. Papel do farmacêutico

Os médicos, muitas vezes, confiam no farmacêutico como uma fonte de informação segura sobre as IM relevantes em clínica; daí, a grande importância de conhecimentos sólidos por parte do farmacêutico (Saverno *et al.*, 2011).

É proveitoso saber quais são os conhecimentos de estudantes de enfermagem, de medicina e de farmácia sobre as IM clinicamente relevantes (Dechanont *et al.*, 2014; Warholak *et al.*, 2011)..

A Figura 10 demonstra a quantidade de pares de fármacos de IM que foram identificados corretamente por cada profissão, sendo que o total eram 15 pares e a sua gravidade variava entre combinação a evitar, combinação a evitar normalmente, tomar precauções e não tomar precauções (Warholak *et al.*, 2011). Analisou-se que os estudantes de farmácia acertaram em 10.1/15 IM, os estudantes de medicina 5/15 IM e os os estudantes de enfermagem 4.4/15 IM (Dechanont *et al.*, 2014; Warholak *et al.*, 2011).

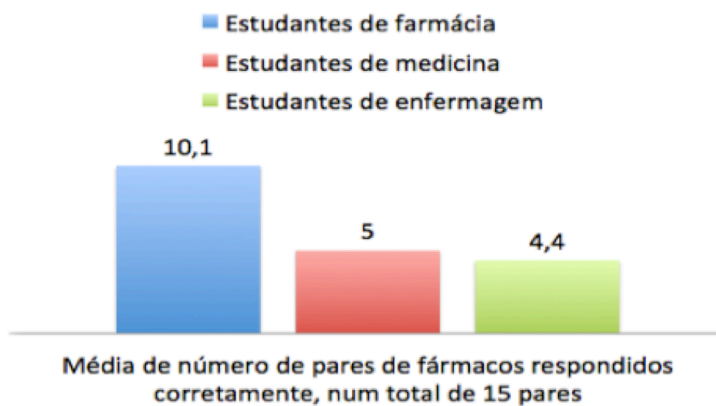


Figura 10 – Número de pares de fármacos de IM corretamente respondidos por cada grupo de estudantes (Adaptado de Warholak *et al.*, 2011)

É necessário um aumento de informação sobre IM com relevância clínica e, para comprovar isso, realizou-se um estudo com o objetivo de avaliar os conhecimentos de estudantes com as mesmas profissões descritas anteriormente, mas neste caso, comparando antes e depois da sua participação num programa educacional sobre IM.

Neste estudo avaliou-se o conhecimento e as estratégias de gestão de 15 pares de IM, os resultados apresentam-se na Tabela 18 (Harrington *et al.*, 2011).

Tabela 18 – Média de respostas corretas pelos diferentes grupos de estudantes antes e depois da formação (Adaptado de Harrington *et al.*, 2011)

Área de avaliação	Estudantes de farmácia (n=63), média (Interquartil - IQ)	Estudantes de medicina (n=73), média (IQ)	Estudantes de enfermagem (n=29), média (IQ)
Reconhecimento de IM			
Antes da formação	11 (8.12)	5 (2.7)	4 (2.6)
Depois da formação	14 (13.15)	14 (13.15)	14 (13.15)
Estratégia de gestão			
Antes da formação	6 (5.7)	2 (1.4)	3 (1.4)
Depois da formação	13 (9.14)	12 (9.14)	11 (9.13)

Como se pode verificar, o conhecimento dos estudantes aumentou devido à formação, sendo esta uma boa aposta para melhorar a atitude de um profissional de saúde perante este tipo de “obstáculo” no seu quotidiano (Harrington *et al.*, 2011).

Diversos estudos apresentam uma elevada taxa de aprovação da intervenção clínica dos farmacêuticos, quando surgem dificuldades resultantes da toma de fármacos e mais concretamente de IM (Cornu *et al.*, 2014). Para além da monitorização dos doentes, o farmacêutico contribui para o aconselhamento e verificação no ajuste de doses, recomendações de medicações profiláticas, recomendações de contra-indicações baseadas numa revisão de fármaco-doença e, por último, revisão das vias de administração. Todas estas funções contribuem para uma melhoria da segurança do doente (Rivkin & Yin, 2011).

Contudo, o número de farmacêuticos que trabalha na área hospitalar é reduzido e o rastreio de IM é um trabalho muito intenso e demorado. As tecnologias de informação permitem tornar mais eficiente esta atividade (Cornu *et al.*, 2014).

Através de um estudo, demonstrou-se que a integração de um software de controlo de IM, juntamente com a intervenção ativa do farmacêutico, diminui a dispensa de

fármacos que interagem, o que se pode observar na Tabela 19 (Moura, Prado, Belo, & Acurcio, 2012).

Tabela 19 – Relação de risco e taxa de relação entre IM antes e depois da intervenção farmacêutica
(Adaptado de Moura *et al.*, 2012)

	Taxa de incidência (95% IC) - por 1000 doentes		RR (95% IC)*
	Antes da intervenção	Depois da intervenção	
Total de IM	27.5 (26.8-28.2)	13.2 (12.2-14.2)	0.48 (0.44-0.52)
Elevada gravidade de IM	8.2 (7.83-8.59)	1.36 (1.08-1.72)	0.17 (0.13-0.21)

RR – risco relativo, IC – intervalo de confiança; *Ajustado por sexo, idade, número de medicamentos

Verifica-se uma diminuição de aproximadamente 50% na média de IM por doente depois da intervenção. Neste intervalo de tempo, também se verificou uma redução de 83% da IM de elevada gravidade (Moura *et al.*, 2012).

A participação de farmacêuticos clínicos na supervisão de doentes com possíveis IM demonstrou um efeito benéfico, sendo recomendada a sua intervenção na revisão do perfil do doente, bem como para orientar a administração do fármaco e perceber as consequências e gravidade de uma potencial IM (Rivkin & Yin, 2011).

Os profissionais de saúde, mais concretamente o farmacêutico e o médico, devem garantir que os doentes estão atentos aos riscos dos efeitos adversos e que tenham a informação adequada, caso estes ocorram. Os farmacêuticos têm a habilidade de reconhecer e associar sintomas inesperados a efeitos adversos provocados por associações de medicamentos. A prática clínica dos farmacêuticos tem o papel de prevenir, detetar e reportar os efeitos adversos de fármacos (Ansari, 2010).

Cornu *et al.* (2014) revelam que os farmacêuticos têm um papel soberano comparativamente com os sistemas de SDC. Esta afirmação pode explicar-se em virtude de diversas razões. São as seguintes:

- o abrangente número de IM presente na base de dados do sistema e da quantidade de alertas que provocam,
- as fontes de informação que, por vezes, contêm diferentes dados,
- a especificidade individual dos doentes, como os valores laboratoriais e as suas características físicas,
- deve aconselhar-se o ajuste do tempo de controlo da IM
- deve ter-se em conta a sequência da tomas dos fármacos.

O farmacêutico não só avalia a gravidade da IM, mas analisa toda a conjuntura acima referida e, assim, reflete com espírito crítico sobre o benefício-efetividade do uso de fármacos responsáveis por IM nos doentes (Cornu *et al.*, 2014).

Segundo Ansari (2010), o papel do farmacêutico em reduzir as IM relevantes em clínica é, fundamentalmente, resumido nestes tópicos:

- Evitar as combinações – quando o risco é maior que o benefício devem evitar-se as associações entre medicamentos ou tentar encontrar um fármaco objeto ou precipitante alternativo;
- Deve aconselhar-se o ajuste da dose do fármaco objeto – em alguns casos, é seguro a associação dos fármacos se for reduzida e ajustada a dose do fármaco precipitante;
- Aumentar o tempo entre as tomas para evitar a interação – por vezes as IM resultam de ligações no trato GI; para evitá-lo, deve administrar-se o fármaco objeto 2 horas antes ou 4 horas depois do fármaco precipitante, assim a absorção é independente;
- Monitorizar para deteção eficaz – quando é necessário administrar fármacos que provocam IM, pode-se monitorizar rigorosamente os valores clínicos laboratoriais e com base nestes aconselhar o ajuste de dosagens e descontinuar os fármacos, se necessário;

7. Papel do farmacêutico

- Fornecer a informação dos fatores de risco que aumentam a probabilidade de efeito adverso ao doente – por exemplo, no caso da toma de verapamil, a dose de sinvastatina não deve exceder os 20 mg pois aumenta o risco de miopatia;
- Melhorar os sistemas de software que suportam a decisão clínica – estes não têm sido tão eficazes como o esperado, em parte devido ao elevado número de IM existentes no sistema sem relevância clínica;
- O facto de pertencerem à mesma classe farmacológica não significa que todos os fármacos atuem da mesma maneira – no caso das estatinas, a sinvastatina e lovastatina é metabolizada pelo CYP3A4, a fluvastatina é metabolizada pelo CYP2C9, enquanto a rosuvastatina e pravastatina não são metabolizadas por CYP P450.

A experiência e os conhecimentos do farmacêutico clínico servem-lhes como base para distinguir uma interação clinicamente relevante de uma IM que não é importante e, por isso, estes profissionais de saúde podem ter um papel que contribui para a toma de decisão dos médicos quanto às terapias mais adequadas (Rivkin & Yin, 2011)

8. Limitações da monografia

As interações medicamentosas clinicamente mais importantes não são coincidentes entre diferentes autores ou fontes de informação. Há falta de evidência científica que comprove quais as interações que ocorrem na prática clínica. Por conseguinte, os cientistas sugerem que os profissionais de saúde tenham como base a probabilidade de interagir, tendo em conta os mecanismos farmacodinâmicos ou farmacocinéticos e as características interindividuais dos doentes (Phansalkar, Desai, *et al.*, 2013).

Este trabalho baseia-se em diferentes estudos que estão limitados pelo número e tipo de interações estimadas e pelo conjunto de dados de cada estudo, ou seja, a análise de IM clinicamente relevantes, depende do tipo de prescrições médicas de cada doente em concreto, bem como do número de prescrições efetuadas, podendo não ser representativas da realidade (Tragni *et al.*, 2013).

Poucos estudos que analisaram as IM avaliadas neste trabalho foram ensaios clínicos aleatórios, que são os que têm mais rigor científico (Phansalkar, Desai, *et al.*, 2013).

É difícil reunir e processar todas as características clínicas de cada doente no sistema de SDC, devendo estes critérios ser considerados em tecnologias futuras (Phansalkar, Desai, *et al.*, 2013).

Por fim, demonstra-se carência de definições padronizadas e, por isso, os clínicos têm interpretações inconstantes (Phansalkar, Desai, *et al.*, 2013).

9. Conclusão

As IM são um fator significativo de internamentos hospitalares e admissões nas urgências hospitalares, sendo a taxa de prevalência de 1.1% para os internamentos e de 0,1% para as admissões nas urgências. O número de IM que é relevante em clínica é muito menor do que o número de potenciais IM, contudo as IM relevantes em clínica são causadoras de uma minoria significativa de graves reações adversas graves provocadas por fármacos.

As lacunas nas terminologias que diferenciam a gravidade de uma interação, a falta de padronização nos critérios de avaliação das IM, a pouca contextualização dos doentes que estão em risco e a escassa evidência científica rigorosa que avalia as IM são obstáculos que precisam de ser enfrentados para melhor abordar este tema.

A resposta clínica depende da coadministração de medicamentos, mas também de outros fatores como as alterações fisiológicas relacionadas com a idade, patologias e farmacogenética. Nestes casos, os medicamentos só devem ser iniciados quando é garantido que alcançam o benefício esperado no doente em questão, devendo o número de fármacos administrados ser reajustado em caso contrário.

É necessário um aumento de investigação para favorecer os conhecimentos sobre quais são as interações medicamentosas clinicamente relevantes e para otimizar os métodos de alertas nos sistemas de SDC. Apesar de se ter verificado um aumento de informação sobre IM nos últimos anos, a capacidade de aplicar os conhecimentos sobre as características clínicas do doente num sistema ainda é limitada.

Os SDC apresentam alertas que demonstram baixa especificidade. Para limitar este problema, demonstrou-se útil incluir informações coletadas pelos farmacêuticos para individualizar a bases de dados dos sistemas, nomeadamente:

- a história clínica do doente;
- avaliar os fatores de risco;
- aconselhar o ajuste dos tempos de rastreio;
- ter em conta a sequência de administração dos medicamentos;
- aconselhar o ajuste de doses de fármacos.

Conclui-se que, para cumprir o objetivo de evitar os efeitos adversos causados pelas IM devem melhorar-se os sistemas de SDC e as intervenções clínicas dos farmacêuticos.

Assim, os farmacêuticos devem ter responsabilidades na monitorização das IM e notificar quais as suas consequências, fornecendo esta informação tanto aos médicos como aos doentes.

É fundamental que o parecer dos farmacêuticos seja exercido com espírito crítico, garantindo que o benefício-efetividade do fármaco seja superior ao risco do dano causado pelas IM.

Deste modo, é essencial que o farmacêutico tenha um conhecimento profundo sobre quais as IM de relevância em clínica, quais os grupos farmacoterapêuticos mais frequentemente envolvidos nas IM relevantes e quais os mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos que caracterizam as IM. É ainda fundamental uma optimização dos sistemas de suporte para apoio à decisão clínica que aumentem a eficiência do desempenho dos farmacêuticos.

Com a realização deste estudo, adquiri conhecimentos de como classificar a gravidade de uma interação medicamentosa, através da contextualização do perfil do doente e uso de determinados critérios padrão.

Valorizei o trabalho de equipa, interdisciplinar e a capacidade de diálogo entre os médicos e os farmacêuticos, pois é indispensável uma aproximação destes profissionais de saúde para garantir a terapêutica mais adequada.

Bibliografia

- Abraham, R. R. (2013). Drug Related Problems and Reactive Pharmacist Interventions for Inpatients Receiving Cardiovascular Drugs. *International Journal of Basic Medical Sciences and Pharmacy*, 3(2), 42–48.
- Actis, G., Pellicano, R., Fadda, M. e Rosina, F. (2014). Antibiotics and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Outpatient Practice: Indications and Unwanted Effects in a Gastroenterological Setting. *Current Drug Safety*, 9(2), 133–137.
- Alavijeh, M. S., Chishty, M., Qaiser, M. Z. e Palmer, A. M. (2005). Drug Metabolism and Pharmacokinetics , the Blood-Brain Barrier , and Central Nervous System Drug Discovery. *NeuroRx*, 2(4), 554–71.
- Ansari, J. (2010). Drug interaction and pharmacist. *Journal of Young Pharmacists : JYP*, 2(3), 326–31.
- Bates, E. R., Lau, W. C. e Angiolillo, D. J. (2011). Clopidogrel–Drug Interactions. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(11), 1251–1263.
- Baxter, K. (Ed.). (2008). *Stockey's drug interactions* (8 edition., p. 2). Pharmaceutical Press.
- Bleakley, S. (2012). Identifying and reducing the risk of antipsychotic drug interactions. *Progress in Neurology and Psychiatry*, 20–24.
- Brewer, L. e Williams, D. (2012). Drug interactions that matter. *Medicine*, 40(7), 371–375.
- Brown, D. X. e Evans, M. (2012). Choosing between GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: A Pharmacological Perspective. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2012, 1–10.
- Cascorbi, I. (2012). Drug Interactions — Principles, Examples and Clinical Consequences. *Deutsches Ärzteblatt International*, 109(33-34), 546–557.

- Chadwick, B., Waller, D. G. e Edwards, J. G. (2005). Potentially hazardous drug interactions with psychotropics. *Advances in Psychiatric Treatment*, 11(6), 440–449.
- Chan, A., Tan, S.-H., Wong, C. M., Yap, K. Y.-L. e Ko, Y. (2009). Clinically significant drug-drug interactions between oral anticancer agents and nonanticancer agents: a Delphi survey of oncology pharmacists. *Clinical Therapeutics*, 31(theme), 2379–86.
- Chapman, M. J., Ginsberg, H. N., Amarenco, P., Andreotti, F., Borén, J., Catapano, A. L., ... Watts, G. F. (2011). Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *European Heart Journal*, 32(11), 1345–61.
- Cornu, P., Steurbaut, S., Soštarić, S., Mrhar, A. e Dupont, A. G. (2014). Performance of a clinical decision support system and of clinical pharmacists in preventing drug-drug interactions on a geriatric ward. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 36(3), 519–25.
- Corrie, K. e Hardman, J. G. (2011). Mechanisms of drug interactions: pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 12(4), 156–159.
- Corrie, K. e Hardman, J. G. (2014). Mechanisms of drug interactions: pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 15(7), 305–308.
- Cos, M. Á. de. (2003). Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. In J. Floréz, J. A. Armijo e Á. Mediavilla (Eds.), *Farmacología Humana* (3rd ed., pp. 165–176). Barcelona: Masson, cop.
- Cunha, I. N. e Santos, H. J. (2008). Atualização na farmacoterapia da diabetes. *Boletim Do CIM*, 3–4.
- Darwich, A., Neuhoff, S., Jamei, M. e Rostami-Hodjegan, A. (2010). Interplay of metabolism and transport in determining oral drug absorption and gut wall

- metabolism: a simulation assessment using the “Advanced Dissolution, Absorption, Metabolism (ADAM)” model. *Curr Drug Metab.*, 11(9), 716–29.
- Dechanont, S., Maphanta, S., Butthum, B. e Kongkaew, C. (2014). Hospital admissions / visits associated with drug – drug interactions : a systematic review and meta-analysis Search results. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 23, 489–497.
- DiGregorio, R. V. e Pasikhova, Y. (2009). Rhabdomyolysis Caused by a Potential Sitagliptin-Lovastatin Interaction. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 29(3), 352–356.
- Duke, J. D., Li, X. e Dexter, P. (2013). Adherence to drug-drug interaction alerts in high-risk patients: a trial of context-enhanced alerting. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA*, 20(3), 494–8.
- Dunn, S. P., Holmes, D. R. e Moliterno, D. J. (2012). Drug-drug interactions in cardiovascular catheterizations and interventions. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 5(12), 1195–208.
- Edelman, E. J., Gordon, K. S., Glover, J., McNicholl, I. R., Fiellin, D. e Justice, A. C. (2013). The next therapeutic challenge in VIH: polypharmacy. *Drugs & Aging*, 30(8), 613–28.
- Eriksson, T. (2014). Results from a project to develop systematic patient focused clinical pharmacy services. The Lund Integrated Medicines Management model. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 21(2), 121–124.
- Fathima, N., Mamatha, T., Qureshi, H. K., Anitha, N. e Rao, J. V. (2011). Drug-excipient interaction and its importance in dosage form development. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(6), 66–71.
- Feely, J. e Barry, M. (2005). Adverse drug interactions. *Clinical Medicine*, 5(1), 19–22.
- Floor-Schreudering, A., Geerts, A. F. J., Aronson, J. K., Bouvy, M. L., Ferner, R. E. e De Smet, P. a G. M. (2014). Checklist for standardized reporting of drug-drug interaction management guidelines. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 70(3), 313–8.

- Furtado, C. (2013). *Medicamentos do Aparelho Cardiovascular: Uma análise dos padrões de utilização e despesa em Portugal Continental entre 2000 e 2011. Infarmed* (pp. 1–39).
- Gavronski, M., Hartikainen, S. e Zharkovsky, A. (2012). Analysis of potential interactions between warfarin and prescriptions in Estonian outpatients aged 50 years or more. *Pharmacy Practice*, 10(1), 9–16.
- Golan, D. E., Tashjian Jr., A. H., Armstrong, E. J. e Armstrong, A. W. (Eds.). (2008). *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy* (2nd.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Gómez, E. S. e Prados, Y. A. (2014). Review of pharmacological interactions of oral anticancer drugs provided at pharmacy department. *Farmacia Hospitalaria*, 38(4), 338–63.
- Granowitz, E. V. e Brown, R. B. (2008). Antibiotic adverse reactions and drug interactions. *Critical Care Clinics*, 24(2), 421–42, xi.
- Grattagliano, I., Portincasa, P., D'Ambrosio, G., Palmieri, V. O. e Palasciano, G. (2010). Avoiding drug interactions: here's help. *The Journal of Family Practice*, 59(6), 322–9.
- Guo, J. J., Wu, J., Kelton, C. M. L., Jing, Y., Fan, H., Keck, P. E. e Patel, N. C. (2012). Exposure to potentially dangerous drug-drug interactions involving antipsychotics. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 63(11), 1080–8.
- Hanlon, J. T. e Schmader, K. E. (2011). How important are drug-drug interactions to the health of older adults? *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 9(6), 364–377.
- Hansten, P., e Horn, J. (2003). Drug-Drug Interaction Mechanisms. *Hansten and Horn interactions*. Disponível em <http://www.hanstenandhorn.com/article-d-i.html>; [acedido a 29.08.14].

- Harrington, A. R., Warholak, T. L., Hines, L. E., Taylo, A. M., Sherrill, D. e Malone, D. C. (2011). Healthcare Professional Students' Knowledge of Drug. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 75(10), 1–5.
- Hinder, M. (2011). Pharmacodynamic drug-drug interactions. In H. G. Vogel, J. Maas e A. Gebauer (Eds.), *Drug Discovery and Evaluation: Methods in Clinical Pharmacology* (pp. 367–376). Springer Reference.
- Hines, L. E., Ceron-Cabrera, D., Romero, K., Anthony, M., Woosley, R. L., Armstrong, E. P. e Malone, D. C. (2011). Evaluation of warfarin drug interaction listings in US product information for warfarin and interacting drugs. *Clinical Therapeutics*, 33(1), 36–45.
- Hines, L. E., Murphy, J. E., Grizzle, A. J. e Malone, D. C. (2011). Critical issues associated with drug-drug interactions: highlights of a multistakeholder conference. *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 68(10), 941–6.
- Hines, L. E. e Murphy, J. E. (2011). Potentially Harmful Drug–Drug Interactions in the Elderly: A Review. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 9(6), 364–377.
- Hines, R. N. (2013). Developmental expression of drug metabolizing enzymes: impact on disposition in neonates and young children. *International Journal of Pharmaceutics*, 452(1-2), 3–7.
- Honoré, H. (2014). Drug interactions. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 21(2), 73.
- Horn, J. R., Gumpfer, K. F., Hardy, J. C., McDonnell, P. J., Phansalkar, S. e Reilly, C. (2013). Clinical decision support for drug-drug interactions: improvement needed. *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 70(10), 905—909.
- Horn, J. R. e Hansten, P. D. (2009). Drug Transporters: The Final Frontier for Drug Interactions — Part 2. *Pharmacy Times*, February, 33.

- Horn, J. R. e Hansten, P. D. (2013a). Antiplatelet Effects of Aspirin Which NSAIDs Interact ? *Pharmacy Times*, May, 38.
- Horn, J. R. e Hansten, P. D. (2013b). Incidence of Adverse Drug Interactions. *Pharmacy times*. Disponível em <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2013/November2013/Incidence-of-Adverse-Drug-Interactions>; [acedido a 15.07.14]
- Horn, J. R., e Hansten, P. D. (2014). Hyperkalemia from Drug Interactions : New Data. *Pharmacy Times*, July, 42.
- Infarmed. (2011a). *Infarmed*. Infarmed (Ed.) *Prontuário Terapêutico -10* (pp. 621–632). Peres-soctip S.A.
- Infarmed. (2011b). *Prontuário Terapêutico -10*. Infarmed (Ed.) (p. 253). Peres-soctip S.A.
- Infarmed. (2011c). *Prontuário Terapêutico -10*. Infarmed (Ed.) (p. 167). Peres-soctip S.A.
- J. Lynn, S. (2012). Adverse Drug Reactions in the Elderly. *American Nurse Today*. Disponível em <http://www.medscape.com/viewarticle/758855>; [acedido a 20.09.14].
- Juurlink, D. N., Mamdani, M. M., S. Lee, D., Kopp, A., Austin, P. C., Laupacis, A. e Redelmeier, D. A. (2004). Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation. *The New England Journal of Medicine*, 351(6), 543–551.
- Kadam, S., Mahadik, K., & Bothara, K. (2007). *Principles of medical chemistry vol II* (18th ed., p. 38). Nirali Prakashan.
- Kafeel, H., Rukh, R., Qamar, H., Bawany, J., Jamshed, M., Sheikh, R., ... Saleem, Y. M. (2014). Possibility of Drug-Drug Interaction in Prescription Dispensed by Community and Hospital Pharmacy. *Pharmacology and Pharmacy*, 5, 401–407.

- Kellick, K. A., Bottorff, M. e Toth, P. P. (2014). A clinician ' s guide to statin drug-drug interactions. *Journal of Clinical Lipidology*, 8(3), S30–S46.
- Kennedy, W., Jann, M. e Kutscher, E. (2013). Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics. *CNS Drugs*, 27(12), 1021–48.
- Koopmans, P., Bos, J. e de Jong van der Berg, L. (2012). Are antibiotics related to oral combination contraceptive failures in the Netherlands? A case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 21(8), 865–71.
- Korzekwa, K. (2014). Enzyme Kinetics of Oxidative Metabolism: Cytochromes P450. *Methods in Molecular Biology*, 1113, 149–66.
- Lam, J., Gomes, T., Juurlink, D. N., Mamdani, M. M., Pullenayegum, E. M., Kearon, C., ... Holbrook, A. M. (2013). Hospitalization for hemorrhage among warfarin recipients prescribed amiodarone. *The American Journal of Cardiology*, 112(3), 420–3.
- Lamba, J. K., Lin, Y. S., Schuetz, E. G. e Thummel, K. E. (2012). Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 256–269.
- Langerová, P., Proke, M., Konvalinka, M., Fürstová, J. e Urbánek, K. (2013). Incidence of potential drug interactions in medication prescriptions for children and adolescents in the University Hospital Olomouc , Czech Republic. *European Journal Pediatrics*, 172, 631–638.
- Lemke, T. L. e Williams, D. A. (Eds.). (2010). *Foye's Medicinal Chemistry* (7th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Lindblad, C. I., Artz, M. B., Pieper, C. F., Sloane, R. J., Ruby, C. M., Schmader, K. E. e Hanlon, J. T. (2005). Potential drug-disease interactions in frail, hospitalized elderly veterans. *Annals of Pharmacotherapy*, 39(3), 412–7.
- Lindh, J. D., Andersson, M. L. e Mannheimer, B. (2014). Adherence to guidelines for avoiding drug interactions associated with warfarin--a Nationwide Swedish Register Stud. *PloS One*, 9(5), 1–8.

- Liu, R. (Ed.). (2008). *Water-Insoluble Drug Formulation, Second Edition* (2nd ed., p. 96). CRC Press.
- Maher, R. L., Hanlon, J. e Hajjar, E. R. (2014). Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opinion on Drug Safety*, 13(1), 57–65.
- Mallet, L., Spinewine, A. e Huang, A. (2007). The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*, 370(9582), 185–191.
- Martinez, L., Arnaud, O., Henin, E., Tao, H., Chaptal, V., Doshi, R., ... Falson, P. (2014). Understanding polyspecificity within the substrate-binding cavity of the human multidrug resistance P-glycoprotein. *The FEBS Journal*, 281(3), 673–82.
- Mastromarino, V., Casenghi, M., Testa, M., Gabriele, E., Coluccia, R., Rubattu, S. e Volpe, M. (2014). Polypharmacy in heart failure patients. *Current Heart Failure Reports*, 11(2), 212–9.
- Mifsud, J. (2009). The clinical relevance of pharmacokinetics and drug interactions with anti epileptic drugs. *Journal of the Malta College of Pharmacy Practice*, (15), 23–28.
- Moura, C. S., Prado, N. M., Belo, N. O. e Acurcio, F. a. (2012). Evaluation of drug-drug interaction screening software combined with pharmacist intervention. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 34(4), 547–52.
- Mozayani, A. e Raymon, L. P. (Eds.). (2004). *Handbook drug interactions*. New York, EUA: Springer-Verlag
- Mulherin, D. P., Zimmerman, C. R., e Chaffee, B. W. (2013). National standards for computerized prescriber order entry and clinical decision support: the case of drug interactions. *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 70(1), 59–64.
- Nelson, S. D., LaFleur, J., Hunter, E., Archer, M., Steinvoort, C., Maden, C. e Oderda, G. M. (2014). Identifying and Communicating Clinically Meaningful Drug-Drug Interactions. *Journal of Pharmacy Practice*, 1–6.

- Ogbru, O. (2012). Statins. Elsevier. Disponível em <http://www.rxlist.com/statins/drugs-condition.htm> [acedido a 03.08.14]
- Palleria, C., Paolo, A. Di e Gallelli, L. (2013). Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *Journal of Research in Medical Sciences : The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 18(7), 601–610.
- Patel, V. K., Acharya, L. D., Rajakannan, T., Surulivelrajan, M., Guddattu, V. e Padmakumar, R. (2011). Potential drug interactions in patients admitted to cardiology wards of a south Indian teaching hospital. *The Australasian Medical Journal*, 4(1), 9–14.
- Phansalkar, S., Desai, A. a, Bell, D., Yoshida, E., Doole, J., Czochanski, M., ... Bates, D. W. (2012). High-priority drug-drug interactions for use in electronic health records. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA*, 19(5), 735–43.
- Phansalkar, S., Desai, A., Choksi, A., Yoshida, E., Doole, J., Czochanski, M., ... Bates, D. W. (2013). Criteria for assessing high-priority drug-drug interactions for clinical decision support in electronic health records. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 13(65), 1–11.
- Phansalkar, S., Van der Sijs, H., Tucker, A. D., Desai, A. a, Bell, D. S., Teich, J. M., ... Bates, D. W. (2013). Drug-drug interactions that should be non-interruptive in order to reduce alert fatigue in electronic health records. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA*, 20(3), 489–93.
- Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., Green, C., Scott, A. K., Walley, T. J., ... Breckenridge, A. M. (2004). *Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients* (Vol. 329, pp. 15–19). Liverpool.
- Polasek, T. M., Lin, F. P. Y., Miners, J. O. e Doogue, M. P. (2011). Perpetrators of pharmacokinetic drug-drug interactions arising from altered cytochrome P450 activity: a criteria-based assessment. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 71(5), 727–36.

- Qorraj-bytyqi, H., Hoxha, R., Krasniqi, S., Bahtiri, E. e Kransiqi, V. (2012). The incidence and clinical relevance of drug interactions in pediatrics. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 3(4), 304–307.
- Regal, R. e Ong Vue, C. (2004). Drug interactions between antibiotics and select maintenance medications: seeing more clearly through the narrow therapeutic window of opportunity. *Consult Pharm.*, 19(12), 1119–28.
- Riechelmann, R. P., & Del Giglio, a. (2009). Drug interactions in oncology: how common are they? *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 20(12), 1907–12.
- Risser, A., Donovan, D., Heintzman, J. e Page, T. (2009). NSAID prescribing precautions. *American Family Physician*, 80(12), 1371–8.
- Rivkin, A. e Yin, H. (2011). Evaluation of the role of the critical care pharmacist in identifying and avoiding or minimizing significant drug-drug interactions in medical intensive care patients. *Journal of Critical Care*, 26(1), 104.e1–104.e6.
- Rodrigues, A. D. (Ed.). (2008). *Drug-drug Interactions* (Second Edi., pp. 1–3). New York, EUA: CRC Press.
- Sahi, J., Hamilton, G., Sinz, M., Barros, S., Huang, S., Lesko, L. e LeCluyse, E. (2000). Effect of troglitazone on cytochrome P450 enzymes in primary cultures of human and rat hepatocytes. *Xenobiotica*, 30(3), 273–84.
- Santos, P. C. J. L., Soares, R. A. G., Strunz, C. M. C., Grinberg, M., Ferreira, J. F. M., Cesar, L. A. M., ... Pereira, A. C. (2014). Simultaneous use of amiodarone influences warfarin maintenance dose but is not associated with adverse events. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 20(4), 376–381.
- Sathasivam, S. (2012). Statin induced myotoxicity. *European Journal of Internal Medicine*, 23(4), 317–24.
- Saverno, K. R., Hines, L. E., Warholak, T. L., Grizzle, A. J., Babits, L., Clark, C., ... Malone, D. C. (2011). Ability of pharmacy clinical decision-support software to

- alert users about clinically important drug-drug interactions. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA*, 18(1), 32–7.
- Scheen, A. (2005). Drug interactions of clinical importance with antihyperglycaemic agents: an update. *Drug Safety*, 28(7), 601–31.
- Scheen, A. (2007). Pharmacokinetic Interactions with Thiazolidinediones. *Clinical Pharmacokinetics*, 46(1), 1–1
- Scheen, A. (2010a). Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions. *Clinical Pharmacokinetics*, 49(9), 573–88.
- Scheen, A. (2010b). Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of sitagliptin plus metformin. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 6(10), 1265–76.
- Schonborn, J. L. e Gwinnutt, C. (2010). The role of the liver in drug metabolism anaesthesia tutorial of the week 179. *17 de Maio*, 1–6.
- Secoli, S. R. (2001). Fundamentos para a prática clínica da enfermagem : Fundamental aspects for clinical practise nursing. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 35(1), 28–34.
- Sharifi, H., Hasanloei, M. e Mahmoudi, J. (2014). Polypharmacy-induced Drug-Drug Interactions; Threats to Patient Safety. *Drug Res.*
- Sharma, S., Chhetri, H. P. e Alam, K. (2014). A study of potential drug-drug interactions among hospitalized cardiac patients in a teaching hospital in Western Nepal. *Indian Journal of Pharmacology*, 46(2), 152–154.
- Shenfield, G. M. (2001). Drug interactions with oral hypoglycaemic drugs. *Australian Prescriber*, 24(4), 83–5.
- Shitara, Y. (2011). Clinical importance of OATP1B1 and OATP1B3 in drug-drug interactions. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 26(3), 220–27.

- Soldin, P., Chungan, H. e Mattison, R. (2011). Sex Differences in Drug Disposition. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2011, 1–14.
- Strandell, J. e Wahlin, S. (2011). Pharmacodynamic and pharmacokinetic drug interactions reported to Vigibase, the WHO global individual case safety report database. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 67(6), 633–41.
- Takano, M., Yumoto, R. e Murakami, T. (2006). Expression and function of efflux drug transporters in the intestine. *Pharmacology & Therapeutics*, 109(1-2), 137–61.
- Tayman, C., Rayyan, M. e Allegaert, K. (2011). Neonatal pharmacology: extensive interindividual variability despite limited size. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 16(3), 170–84.
- Tornio, A., Niemi, M., Neuvonen, P. e Backman, J. (2012). Drug interactions with oral antidiabetic agents: pharmacokinetic mechanisms and clinical implications. *Trends Pharmacol Sci.*, 33(6), 312–22.
- Tragni, E., Casula, M., Pieri, V., Favato, G., Marcobelli, A., Trotta, M. G. e Catapano, A. L. (2013). Prevalence of the prescription of potentially interacting drugs. *Plos One*, 8(10), e78827.
- Triplitt, C. (2006). Drug Interactions of Medications Commonly Used in Diabetes. *Diabetes Spectrum*, 19(4), 202–211.
- Van Leeuwen, R. W. F., Brundel, D. H. S., Neef, C., van Gelder, T., Mathijssen, R. H. J., Burger, D. M. e Jansman, F. G. a. (2013). Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *British Journal of Cancer*, 108(5), 1071–8.
- Wang, B. (2008). *Drug-Drug Interactions in Pharmaceutical Development*. In A. P. Li (Ed.) (pp. 2–5). John Wiley & Sons.
- Wang, H.-T. e Chen, Y.-L. (2012). The interaction between fluvastatin and warfarin. *International Journal of Cardiology*, 155(1), 167–8.

- Wang, R. B., Kuo, C. L., Lien, L. L. e Lien, E. J. (2003). Structure–activity relationship: analyses of p-glycoprotein substrates and inhibitors. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 28(3), 203–228.
- Warholak, T. L., Hines, L. E., Song, M. C., Gessay, A., Menke, J. M., Sherrill, D., ... Malone, D. C. (2011). Medical, nursing, and pharmacy students' ability to recognize potential drug-drug interactions: a comparison of healthcare professional students. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 23(4), 216–21.
- Westphal, J. (2000). Macrolide ± induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *Br J Clin Pharmacol*, 50, 285–295.
- Williams, D. e Feely, J. (2002). Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Drug Interactions with HMG-CoA Reductase Inhibitors. *Clinical Pharmacokinetics*, 41(5), 343–70.
- Yu, M., Bostwick, J. R. e Hallman, I. S. (2011). Warfarin Drug Interactions: Strategies to Minimize Adverse Drug Events. *The Journal for Nurse Practitioners*, 7(6), 506–512.
- Zhang, L., Zhang, Y. D., Zhao, P. e Huang, S.-M. (2009). Predicting drug-drug interactions: an FDA perspective. *The AAPS Journal*, 11(2), 300–6.
- Zhelyazkova-Savova, M., Gancheva, S. e Sirakova, V. (2014). Potencial statin-drug interactions: prevalence and clinical significance. *Springer Open Journal*, 3(168), 1–8.
- Zurita, A. Z. e Romero, M. J. Z. (2009). *Diabetes mellitus tipo 2 (parte 2). Interacciones farmacológicas de los antidiabéticos orales* (Vol. 2, pp. 52–63). Granada.
- Zwart-van Rijkom, J. E. F., Uijtendaal, E. V., Berg, M. J., Solinge, W. W. e Egberts, A. C. G. (2009). Frequency and nature of drug-drug interactions in a Dutch university hospital. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 68(2), 187–93.

Anexos

Anexo I – Resultados de um processo *Delphi* para definir quais os critérios relevantes para integrar as *guidelines* que devem suportar a gestão de IM.

Guidelines	Descrição
Qualidade da evidência para causar dano	Grau da qualidade de evidência de uma IM que causa dano. Especificar os graus do sistema usado e definir uma explicação para cada grau.
Nível da evidência	Expressar os diferentes graus para especificar os níveis de qualidade da evidência de uma IM que causa dano.
Plausibilidade farmacológica de IM	Grau de plausibilidade farmacológica de IM: 0) não se conhece mecanismo; 1) mecanismo plausível, mas não há evidência científico; 2) mecanismo é conhecido e evidenciado.
Gravidade do efeito adverso que resultou de potencial IM	Distinguir os níveis de gravidade do efeito adverso que resultou de potencial IM: A- Efeito irrelevante clinicamente; B- Desconforto temporário(<24-28h); C- Disconforto 48-168h); D- Desconforto (>168h) ou sintomas permanentes; E- Risco aumentado de falha de terapêutica, correndo risco de vida; Risco aumentado de engravidar; F- Sério, efeito irreversível ou morte; Risco aumentado de engravidar com efeitos graves na mãe ou no bebê ou em ambos.
Incidência dos resultados adversos	Descrever a incidência de cada um dos resultados adversos para cada combinação de fármacos.
Impacto clínico da IM ao nível da população	Juntar informação sobre o impacto clínico da IM ao nível da população e considerar a incidência e o nível de gravidade dos efeitos adversos.
Fatores suscetíveis	Fazer uma lista dos fatores suscetíveis e fazer uma taxa da qualidade da evidência apresentada.
Impacto clínico da IM ao nível do doente	Juntar informação do impacto clínico da IM ao nível do doente no contexto dos fatores suscetíveis
Força das recomendações para intervenção	Classificar as força das recomendações para intervenção para prevenir danos causado por IM, baseado em fatores: “balanço entre efeitos

	desejáveis e indesejáveis de uma intervenção”; “qualidade da evidência”; “valores e preferências dos doentes” e “custos”. Descrever os graus do sistema e detalhar quias os critérios para cada grau.
Como gerir	Apresentar as opções disponíveis para gerir a prevenção de um efeito adverso derivado de uma IM, de preferência em algoritmo.
Quando começar a gerir	Especificar quando se deve começar a gerir.
Como monitorizar	Especificar quais os biomarcadores que devem ser monitorizados, com que frequência, quais os resultados que devem ser analisados e como responder a esses resultados. Tipos de biomarcadores são: sintomas (ex. dor muscular); sinais (ex. pressão arterial); ou análises específicas (concentrações plasmáticas do fármaco)
Quando parar de gerir	Especificar quando se deve parar de gerir.
Conjunto de símbolos, letras e números para comunicar	Apresentar um conjunto de símbolos, letras e números para comunicar os níveis de evidência, e recomendações. Explicar de forma clara o significado desta informação.
Breve resumo	Um sumário que deve incluir: informação essencial sobre o mecanismo e a gravidade da IM, a relevância dos fatores suscetíveis, como se gerem as opções disponíveis para a prevenção de um efeito adverso.