

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Rogério Hoefler

O que são interações medicamentosas?

Interações medicamentosas é evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental. Constitui causa comum de efeitos adversos.

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

O desfecho de uma interação medicamentosa pode ser perigoso quando promove aumento da toxicidade de um fármaco. Por exemplo, pacientes que fazem uso de varfarina podem ter sangramentos se passarem a usar um antiinflamatório não-esteróide (AINE) sem reduzir a dose do anticoagulante.

Algumas vezes, a interação medicamentosa reduz a eficácia de um fármaco, podendo ser tão nociva quanto o aumento. Por exemplo, tetraciclina sofre quelação por antiácidos e alimentos lácteos, sendo excretada nas fezes, sem produzir o efeito antimicrobiano desejado.

Há interações que podem ser benéficas e muito úteis, como na co-prescrição deliberada de anti-hipertensivos e diuréticos, em que esses aumentam o efeito dos primeiros por diminuírem a pseudotolerância dos primeiros.

Supostamente, a incidência de problemas é mais alta nos idosos porque a idade afeta o funcionamento de rins e fígado, de modo que muitos fármacos são eliminados muito mais lentamente do organismo.

Classificação das interações medicamentosas

Interações farmacocinéticas são aquelas em que um fármaco altera a velocidade ou a extensão de absorção, distribuição, biotransformação ou excreção de outro fármaco. Isto é mais comumente mensurado por mudança em um ou mais parâmetros cinéticos, tais como concentração sérica máxima, área sob a curva, concentração-tempo, meia-vida, quantidade total do fármaco excretado na urina etc. Como diferentes representantes de mesmo frupo farmacológico possuem perfil farmacocinético diferente, as interações podem ocorrer com um fármaco e não obrigatoriamente com outro congêneres. As interações farmacocinéticas podem ocorrer pelos mecanismos:

Na absorção

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

Na distribuição

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

Na biotransformação

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

Na excreção

- Alteração no pH urinário.
- Alteração na excreção ativa tubular renal.

- Alteração no fluxo sanguíneo renal.
- Alteração na excreção biliar e ciclo entero-hepático.

Interações farmacodinâmicas ocorrem nos sítios de ação dos fármacos, envolvendo os mecanismos pelos quais os efeitos desejados se processam. O efeito resulta da ação dos fármacos envolvidos no mesmo receptor ou enzima. Um fármaco pode aumentar o efeito do agonista por estimular a receptividade de seu receptor celular ou inibir enzimas que o inativam no local de ação. A diminuição de efeito pode dever-se à competição pelo mesmo receptor, tendo o antagonista puro maior afinidade e nenhuma atividade intrínseca. Um exemplo de interação sinérgica no mecanismo de ação é o aumento do espectro bacteriano de trimetoprima e sulfametoxazol que atuam em etapas diferentes de mesma rota metabólica.

Interações de efeito ocorrem quando dois ou mais fármacos em uso concomitante têm ações farmacológicas similares ou opostas. Podem produzir sinergias ou antagonismos sem modificar farmacocinética ou mecanismo de ação dos fármacos envolvidos. Por exemplo, álcool reforça o efeito sedativo de hipnóticos e anti-histamínicos.

Interações farmacêuticas, também chamadas de incompatibilidade medicamentosa, ocorrem *in vitro*, isto é, antes da administração dos fármacos no organismo, quando se misturam dois ou mais deles numa mesma seringa, equipo de soro ou outro recipiente. Devem-se a reações físico-químicas que resultam em

- Alterações organolépticas – evidenciadas como mudanças de cor, consistência (sólidos), opalescência, turvação, formação de cristais, floculação, precipitação, associadas ou não a mudança de atividade farmacológica.
- Diminuição da atividade de um ou mais dos fármacos originais.
- Inativação de um ou mais fármacos originais.
- Formação de novo composto (ativo, inócuo, tóxico).
- Aumento da toxicidade de um ou mais dos fármacos originais.

A ausência de alterações macroscópicas não garante a inexistência de interação medicamentosa.

Interpretação e intervenção

É freqüentemente difícil detectar uma interação medicamentosa, sobretudo pela variabilidade observada entre pacientes. Não se sabe muito sobre os fatores de predisposição e de proteção que determinam se uma interação ocorre ou não, mas na prática ainda é muito difícil prever o que acontecerá quando um paciente individual faz uso de dois fármacos que potencialmente interagem entre si.

Uma solução para esse problema prático é selecionar um fármaco que não produza interação (ex: substituição de cimetidina por outro antagonista H_2), contudo, se não houver esta alternativa, é freqüentemente possível administrar os medicamentos que interagem entre si sob cuidados apropriados. Se os efeitos são bem monitorados, muitas vezes a associação pode ser viabilizada pelo simples ajuste de doses.

Muitas interações são dependentes de dose, nesses casos, a dose do medicamento indutor da interação poderá ser reduzida para que o efeito sobre o outro medicamento seja minimizado. Por exemplo, isoniazida aumenta as concentrações plasmáticas de fenitoína, particularmente nos indivíduos que são acetiladores lentos de isoniazida, e as concentrações podem se elevar até nível tóxico. Se as concentrações de fenitoína sérica são monitoradas e as doses reduzidas adequadamente, as mesmas podem ser mantidas dentro da margem terapêutica.

A incidência de reações adversas causadas por interações medicamentosas é desconhecida. Em muitas situações, em que são administrados medicamentos

que interagem entre si, os pacientes necessitam apenas serem monitorados com o conhecimento dos potenciais problemas causados pela interação.

O médico deve ser informado sobre combinações potencialmente perigosas de medicamentos (cl clinicamente significativas) e o paciente pode ser alertado para observar sinais e sintomas que denotem um efeito adverso.

Os medicamentos mais associados à ocorrência de efeitos perigosos quando sua ação é significativamente alterada são aqueles com baixo índice terapêutico (ex.: digoxina, fenitoína, carbamazepina, aminoglicosídeos, varfarina, teofilina, lítio e ciclosporina) e os que requerem controle cuidadoso de dose (ex.: anticoagulantes, anti-hipertensivos ou antidiabéticos). Além de serem usados cronicamente, muitos desses são biotransformados pelo sistema enzimático do fígado.

Muitos pacientes podem fazer uso concomitante de medicamentos que interagem entre si sem apresentarem evidência de efeito adverso. Não é possível distinguir claramente quem irá ou não experimentar uma interação medicamentosa adversa. Possivelmente, pacientes com múltiplas doenças, com disfunção renal ou hepática, e aqueles que fazem uso de muitos medicamentos são os mais suscetíveis. A população idosa freqüentemente se enquadra nesta descrição, portanto, muitos dos casos relatados envolvem indivíduos idosos em uso de vários medicamentos.

Muitas interações medicamentosas não apresentam conseqüências sérias e muitas que são potencialmente perigosas ocorrem apenas em uma pequena proporção de pacientes. Uma interação conhecida não necessariamente ocorrerá na mesma intensidade em todos pacientes.

Orientações gerais

Os profissionais de saúde devem estar atentos às informações sobre interações medicamentosas e devem ser capazes de descrever o resultado da potencial interação e sugerir intervenções apropriadas. Também é responsabilidade dos profissionais de saúde aplicar a literatura disponível para uma situação e de individualizar recomendações com base nos parâmetros específicos de um paciente.

É quase impossível lembrar de todas as interações medicamentosas conhecidas e de como elas ocorrem, por isso, foram inseridas neste Formulário, para uma rápida consulta, aquelas que a literatura especializada classifica como clinicamente relevantes e que estejam bem fundamentadas. Além disso, há princípios gerais que requerem pouco esforço para memorização:

- Esteja alerta com quaisquer medicamentos que tenham baixo índice terapêutico ou que necessitem manter níveis séricos específicos (ex.: glicosídeos digitálicos, fenitoína, carbamazepina, aminoglicosídeos, varfarina, teofilina, lítio, imunossuppressores, anticoagulantes, citotóxicos, anti-hipertensivos, anticonvulsivantes, anti-infecciosos ou antidiabéticos etc.).
- Lembre-se daqueles medicamentos que são indutores enzimáticos (ex.: barbituratos, carbamazepina, glutetimida, fenitoína, primidona, rifampicina, tabaco etc.) ou inibidores enzimáticos (ex.: alopurinol, cloranfenicol, cimetidina, ciprofloxacino, dextropropoxifeno, dissulfiram, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, hidrocloramida, isoniazida, cetoconazol, metronidazol, fenilbutazona e verapamil).
- Analise a farmacologia básica dos medicamentos considerando problemas óbvios (depressão aditiva do Sistema Neural Central, por exemplo) que não sejam dominados, e tente imaginar o que pode acontecer se medicamentos que afetam os mesmos receptores forem usados concomitantemente.
- Considere que os idosos estão sob maior risco devido à redução das funções hepática e renal, que interferem na eliminação dos fármacos.

- Tenha em mente que interações que modificam os efeitos de um fármaco também podem envolver medicamentos de venda sem prescrição, fitoterápicos (ex. contendo *Hypericum perforatum*, conhecida no Brasil como erva-de-são-joão), assim como certos tipos de alimentos, agentes químicos não-medicinais e drogas sociais, tais como álcool e tabaco. As alterações fisiológicas em pacientes individuais, causadas por fatores como idade e gênero, também influenciam a predisposição a reações adversas a medicamentos resultantes de interações medicamentosas.

Efeito de alimentos sobre a absorção de medicamentos

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

Incompatibilidades químicas entre fármacos e fluidos intravenosos

As reações físico-químicas que ocorrem quando fármacos são misturados em fluidos intravenosos, causando precipitação ou inativação, são denominadas “incompatibilidades químicas”.

Como precaução geral, os medicamentos não devem ser adicionados a sangue, soluções de aminoácidos ou emulsões lipídicas. Certos fármacos, quando adicionados a fluidos intravenosos, podem ser inativados por alteração do pH, por precipitação ou por reação química. A benzilpenicilina e a ampicilina perdem potência 6 a 8 horas após serem adicionadas a soluções de glicose devido à acidez destas. Alguns fármacos se ligam a recipientes plásticos e equipamentos, por exemplo, diazepam e insulina. Aminoglicosídeos são incompatíveis com penicilinas e heparina. Hidrocortisona é incompatível com heparina, tetraciclina e cloranfenicol.

Referências

1. Stockley IH. *Drug Interactions*. 5th. ed. London: Pharmaceutical Press; 2002.
2. Tatro DS. *Drug Interaction Facts*. Saint Louis: Facts and Comparisons; 2002.
3. World Health Organization. *WHO Model Formulary 2006*. Geneva: World Health Organization; 2006. [CD-ROM]