

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Cristiane Natalicio de Oliveira Nunes

Graduanda em Farmácia,
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Enilza Ramires Saltiva

Graduanda em Farmácia,
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Naiara Fernanda Araújo Gargan Alves

Graduanda em Farmácia,
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Paulo Henrique da Silva Lima

Farmacêutico – Centro Universitário Uningá,
Especialista em Gestão em Saúde (UFMS), Educação Permanente em Saúde (UFRGS)
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Catarina Akiko Miyamoto

Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP; Pós-doutorado – *Weill Medical College of Cornell University*; Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Resumo

Interações medicamentosas (IM) correspondem aos efeitos farmacológicos, tóxicos ou colaterais da ação conjunta de fármacos, alimentos, bebidas ou algum agente químico sobre o organismo. As IMs podem ocorrer durante o preparo, absorção, distribuição, metabolização, eliminação ou ligação ao receptor celular. Deste modo, classificam-se as interações em farmacêuticas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas. As mais frequentes ocorrem com os fármacos que apresentam toxicidade facilmente reconhecível e de baixo índice terapêutico, o que podem levar a consequências adversas significantes. Existem algumas estratégias que podem ser adotadas para diminuir o risco de potenciais IMs. O número de medicamentos prescritos para cada paciente deve ser limitado ao mínimo necessário. O uso de drogas deve ser revisado regularmente; os desnecessários devem ser suspensos, com monitoração. Para tanto, os profissionais da saúde devem ter acesso a fontes de pesquisa atuais com informações seguras e bem organizadas. Além disso, investimentos em programas de conscientização seria uma alternativa positiva para a reeducação popular, com orientação sobre as consequências negativas da automedicação e informação sobre a utilização de medicamentos de forma eficiente.

Palavras-chave: potencialização de efeitos terapêuticos; reações adversas; redução de eficácia

INTRODUÇÃO

Interações medicamentosas (IM) correspondem aos efeitos farmacológicos, tóxicos ou colaterais da ação conjunta de fármacos, alimentos, bebidas ou algum agente químico sobre o organismo. A administração simultânea dos mesmos pode levar à (i) ação independente de cada um, (ii) potencialização dos efeitos

terapêuticos, (iii) redução da eficácia e (iv) aparecimento de reações adversas com diferentes graus de gravidade (HOEFLER, 2008; SECOLI, 2001).

Dados de literatura mostram que os idosos são os maiores consumidores de medicamentos (SECOLI, 2010; WOODWARD, 2003; KENNERFALK et al., 2002; WILLIAMS, 2002; TEIXEIRA; LEFÈVRE, 2001). Essa população é responsável por cerca de um terço de todas as prescrições médicas do Reino Unido e dos Estados Unidos da América (WOODWARD, 2003; KENNERFALK et al., 2002; WILLIAMS, 2002). No Brasil, principalmente pessoas acima de 60 anos consomem cerca de 60% da produção nacional de medicamentos (TEIXEIRA; LEFÈVRE, 2001). Relatos de estudos realizados pelo Estudo Saúde, Bem Estar e Envelhecimento (SABE) do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo mostram que 84,3% de um total de 2.143 idosos da cidade de São Paulo, fazem uso de medicamentos (CARVALHO, 2007). Em outras cidades de vários estados diferentes, o índice é de 69,1-85% para medicamentos prescritos (ROZENFELD et al., 2008; LOYOLA et al., 2006; COLEHO et al., 2004). Esta alta prevalência constitui uma epidemia devido ao aumento da taxa de sequelas das doenças crônicas (SECOLI, 2010).

As IMs podem ocorrer durante o preparo, absorção, distribuição, metabolização, eliminação ou ligação ao receptor celular. Deste modo, classificam-se as interações em farmacêuticas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas (HOEFLER, 2001).

2 OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho são descrever os tipos de interações medicamentosas, discutir as consequências das mesmas ao paciente.

3 METODOLOGIA

A metodologia utilizada é a pesquisa bibliográfica de artigos nacionais e internacionais encontrados em plataformas de pesquisas, tais como *Scielo*, *Lilacs* e *Pubmed*.

4 CLASSIFICAÇÃO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Classificam-se as IMs conforme o processo em que as mesmas ocorrem, sendo as mesmas, interação farmacêutica, farmacocinética, e farmacodinâmica (HOEFLER, 2001).

4.1 Interações Farmacêuticas

Interações farmacêuticas ou incompatibilidade medicamentosa são físico-químicas e ocorrem *in vitro*, antes da administração do medicamento no organismo. Podem acontecer durante o preparo, com a mistura de dois ou mais medicamentos na mesma solução ou entre o(s) veículo(s) adicionado(s) (HOEFLER, 2008). O resultado é a precipitação ou turvação da solução (VALE, 1997).

Como precaução geral, não se adicionam medicamentos em sangue, soluções de aminoácidos ou emulsões lipídicas. Certos fármacos, em fluidos intravenosos, podem ser inativados por alteração do pH, precipitação ou reações químicas. Podem se citar como exemplos, (i) o caráter ácido das soluções de glicose faz com que a benzilpenicilina e a ampicilina percam suas eficácias após 6-8 horas, (ii) alguns fármacos, como diazepam e insulina, interagem com recipientes plásticos e equipos e (iii) a hidrocortisona é incompatível com heparina, tetraciclina e cloranfenicol (HOEFLER, 2008).

4.2 Interações Farmacocinéticas

As IMs podem interferir no perfil farmacocinético de cada droga e provocar alteração nas fases de absorção, distribuição, biotransformação e/ou excreção. Estas interações são imprevisíveis uma vez que podem ocorrer com medicamentos de princípios ativos diferentes (SECOLI, 2001).

4.2.1 Interferência na Absorção

O processo de absorção corresponde à transferência do medicamento do local de administração para a corrente sanguínea. No caso de administração oral, vários fatores, tais como dieta, presença de outras substâncias, tipo de formulação farmacêutica, fluxo sanguíneo, motilidade e pH do trato gastrointestinal (TGI) e propriedades físico-químicas do fármaco podem interferir nesse processo. Tais

fatores influenciam na absorção (retardo, redução ou aumento) de um medicamento quanto utilizado concomitantemente com outros (SECOLI, 2010, 2001).

Dentre os medicamentos que reduzem a absorção, inclui-se a administração simultânea de digoxina e metoclopramida; a última diminui a biodisponibilidade da primeira (SEHN; CAMARGO; HEINECK, 2003). Por outro lado, os medicamentos que tendem a aumentar a absorção dos agentes coadministrados são os laxativos e os antagonistas dopaminérgicos (SECOLI, 2010).

Vômitos e diarreias alteram a velocidade do esvaziamento gástrico, e consequentemente prejudicam a absorção. Por outro lado, a constipação leva ao aumento da absorção (GOODMAN; GILMAN, 2010; SECOLI, 2010, 2001).

4.2.2 Interferência na Distribuição

A distribuição corresponde ao processo de deslocamento do medicamento da circulação sistêmica aos tecidos, a mesma depende da quantidade de distribuição aparente do medicamento e de sua fração ligada às proteínas plasmáticas. Há fatores fisiológicos e patológicos que influenciam neste processo. Dentre os primeiros incluem-se idade e gravidez, e dentre os últimos, vários distúrbios, a saber, (i) hepático (redução na biossíntese proteica), (ii) renal (hipoproteinemia), (iii) cardíaco (aumento na quantidade de α -1-glicoproteína ácida após o infarto do miocárdio), (iv) tireoidiano (hipertireoidismo – diminuição da quantidade de proteínas plasmáticas, hipotireoidismo – aumento) e (v) estado nutricional (SECOLLI, 2001).

Dentre os exemplos que ocorrem nesta fase, incluem-se a interação entre o hidrato de cloral e a varfarina; o primeiro ocasiona o deslocamento do segundo de seus sítios de interação nas proteínas plasmáticas (KAWANO et al., 2006).

4.2.3 Interferência na Biotransformação

A biotransformação de medicamentos é o processo pelo qual os mesmos tornam-se mais hidrossolúveis, ocorre principalmente pelas enzimas microssomais hepáticas, as dos sistemas do citocromo P450, das colinesterases e das monoaminooxidasas (MAO) (SECOLI, 2010). As IMs podem levar à inibição ou à indução de um ou mais desses sistemas enzimáticos. Dentre os indutores, incluem-se inseticidas halogenados e clorados, medicamentos de diferentes classes e

alcatrão da fumaça do cigarro (SECOLLI, 2001; POLISUK, 1981). Fenitoína ou carbamazepina induzem a metabolização dos hormônios anticoncepcionais etinilestradiol e levonogestrel, e resultam na perda do efeito contraceptivo (KAWANO et al., 2006).

A diminuição da taxa de biotransformação de um princípio ativo, quando em interação com outros medicamentos, pode gerar tolerância ou sensibilidade, além da possibilidade de ocorrer reações cruzadas (SECOLI, 2010). Deste modo, a demora na biotransformação de uma droga pode repercutir no metabolismo e na ação farmacológica de outras drogas que utilizam a mesma via metabólica, e ocasionar situações indesejadas, especialmente em pacientes com distúrbios hepático ou renal (SECOLI, 2001; GRAM, 1996).

4.2.4 Interferência na Excreção

Os rins e os pulmões são principais órgãos responsáveis pela excreção de fármacos, porém estes podem ser eliminados também pela saliva e suor, leite materno, entre outras (GOODMAN; GILMAN, 2010). O rim é o órgão mais importante para a excreção de fármacos absorvidos pelo TGI, embora este processo ocorra também pelo trato biliar e fezes. Os pulmões são importantes para eliminação de vapores e gases anestésicos (GOODMAN; GILMAN, 2010; PRITSHARD; MILLER, 1996).

A taxa de excreção de vários agentes pode ser modificada devido à interação dos mesmos ao longo dos néfrons. O pH urinário interfere na excreção; o ácido favorece a excreção de drogas de caráter básico e o pH alcalino, de drogas de caráter ácido (GOODMAN; GILMAN, 2010). Por exemplo, em administração conjunta, o bicarbonato leva à diminuição da excreção de narcóticos (morfina), devido à alcalinização da urina. Por outro lado, a vitamina C leva ao aumento da taxa de excreção dos mesmos, devido à acidificação urinária (SECOLI, 2010). Outro exemplo interessante é o aumento da toxicidade do Li^+ , quando administrado simultaneamente com furosemida; este diurético atua sobre o transporte renal de Na^+ e promove a retenção do Li^+ com consequente toxicidade (KAWANO et al., 2006).

4.3 Interações Farmacodinâmicas

As interações farmacodinâmicas podem produzir sinergia ou antagonismo, porém sem alterar a farmacocinética ou a ação dos medicamentos envolvidos (HOEFLER, 2008).

As interações farmacodinâmicas, mais previsíveis devido ao conhecimento farmacológico dos mecanismos de ação dos princípios ativos, podem levar ao aumento (sinergismo), diminuição ou bloqueio (antagonismo) da ação farmacológica. O aumento da ação de agonistas pode ocorrer devido à interação dos medicamentos envolvidos nos mesmos receptores ou enzimas. A diminuição ou bloqueio da atividade farmacológica ocorre quando há competição dos medicamentos e antagonistas pelo(s) mesmo(s) receptor(s) ou enzima(s). Os últimos devem ter maior afinidade (SECOLI, 2010).

4.3.1 Sinergismo

O sinergismo corresponde à resposta farmacológica e/ou toxicológica maior do que a soma dos efeitos separados de cada um dos medicamentos envolvidos. A sinergia pode ocorrer por adição ou potencialização (GOODMAN; GILMAN, 2010). O primeiro efeito corresponde à associação de medicamentos que possuem os mesmos mecanismos de ação, enquanto os de potencialização são os que atuam em diferentes receptores. Os de efeitos tóxicos ocorrem com frequência em combinações medicamentosas com toxicidade nos mesmos órgãos (SECOLI, 2001; OGA, 1994).

O uso simultâneo de epinefrina e efedrina promove efeito aditivo, ou seja, os estímulos adrenergicos são maiores do que quando administrados separadamente (OLIVEIRA, 1986). Por outro lado, a potencialização da ação antiplaquetária (ácido acetil salicílico e clopidogrel), anticoagulante (varfarina e heparina) e dos anti-inflamatórios não esteroidais (ibuprofeno e naproxeno) ocorre com o uso concomitante desses medicamentos com a ginkgo biloba, nas quais há aumento o risco de hemorragia (NICOLETTI et al., 2007).

4.3.2 Antagonismo

O antagonismo corresponde à supressão ou redução da resposta farmacológica de um medicamento na presença de outro. Este efeito pode ocorrer

pela competição dos fármacos pelo mesmo receptor celular e gerar respostas terapêuticas desejáveis ou ineficientes (SECOLI, 2001; OGA, 1994; RANG, 1993). Como exemplo, pode-se citar o uso do flumazenil na reversão da depressão e parada respiratória causada pela intoxicação por benzodiazepínicos (KAWANO et al., 2006).

5 GRUPOS DE RISCO

Dentre os grupos de risco incluem-se todos os indivíduos submetidos a tratamentos com dois ou mais fármacos, idosos, crianças, portadores de doenças crônicas e usuários de dispositivos de infusão intravenosa ou de sonda enteral (SECOLI, 2010).

Os idosos são os mais susceptíveis pelo uso de vários tipos de medicamentos devido à complexidade dos problemas clínicos concernentes do envelhecimento e à prática da automedicação. Esta é comum para o alívio de dor e constipação intestinal. Deste modo, tornam-se vulneráveis aos efeitos adversos relacionados (SECOLI, 2010).

Os portadores de doenças crônicas também se incluem neste grupo devido à exposição a tratamentos com múltiplos medicamentos e por tempo prolongado (SECOLI, 2010; 2001; CAMPOS et al., 1990).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As IMs podem ocorrer quando se faz necessário a prescrição de dois ou mais fármacos, como no tratamento da hipertensão, de insuficiência cardíaca, na quimioterapia anti-neoplásica e de certas doenças infecciosas. O uso de várias drogas é muitas vezes inevitável e essencial para que se obtenha resultado terapêutico desejável ou para o tratamento de doenças coexistentes.

As IMs mais frequentes ocorrem com os fármacos que apresentam toxicidade facilmente reconhecível e de baixo índice terapêutico, o que podem levar a consequências adversas significantes.

Os efeitos benéficos, a identificação e prevenção das interações adversas entre drogas exigem um conhecimento minucioso (propriedades físico-químicas,

farmacodinâmicas e farmacocinéticas) das medicações prescritas. As interações que envolvem mecanismos farmacocinéticos (absorção, distribuição, biotransformação e depuração renal) são as mais frequentes e promovem, muitas vezes, influência significativa sobre a terapêutica. Devido a esses fatos, recebem muita atenção.

Existem algumas estratégias que podem ser adotadas para diminuir o risco de potenciais problemas resultantes das IMs. O número de medicamentos prescritos para cada paciente deve ser limitado ao mínimo necessário. O uso de drogas deve ser revisado regularmente; os desnecessários devem ser suspensos, com monitoração. Os pacientes devem ser incentivados a relatarem ao médico, farmacêutico e outros profissionais de saúde envolvidos, sobre os sintomas que ocorrem quando novas drogas são inseridas no uso.

O acesso a fontes de pesquisas atuais com informações seguras, objetivas e bem organizadas é importante para o profissional da saúde, para planejamento de um regime terapêutico seguro e eficaz.

Investimentos em programas de conscientização seria uma alternativa positiva para a reeducação popular, com orientação sobre as consequências negativas da automedicação e informação sobre a utilização de medicamentos de forma eficiente.

REFERÊNCIAS

BARREIRO, E.J.; FRAGA, C.A.M. Planejamento racional baseado no mecanismo de ação: fármacos inteligentes. In: Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos. Porto Alegre: Artmed, P. 83-124, 2001.

CAMPOS et al., Interacciones medicamentosas: errores em la medicacion. Rev. Cubana Farm, v.24,n2.p.281-7, 1990.

CARVALHO, MFC. A polifarmácia em idosos do Município de São Paulo: Estudo SABE – Saúde Bem – estar e Envelhecimento, (dissertação de mestrado). São Paulo (SP): Faculdade de Saúde Pública. Universidade de São Paulo: 2007.

COLEHO FILHO, JM et al., Perfil de utilização de medicamentos por idosos em área urbana do Nordeste do Brasil. Rev. Saúde Pública 2004; 38(4): 557-67, 2004.

FINK, G. D. Drogas anti-hipertensivas. In: BRODY, T. M. et al. Farmacologia humana: da molécula à clínica. Trad. Amaury Jose da Cruz Junior et al. 2. ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 139-151, 1999.

GILMAN; GOODMAN. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11. ed. Porto Alegre: Artmed, 1821 p, 2010.

GRAHAME-SMITH, DG; ARONSON,J.K. Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy. Oxford, Oxford University Press, Cap 10, p.158-71: Drug Interactions, 1998.

GRAM, TE. Metabolismo das drogas. In: CRAIG, CR.: STITIZEL, RE. Farmacologia moderna. 4. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1996.Cap.6, p.51-9, 1996.

HOEFLE, R. Interações medicamentosas. In: Brasil. Ministerio da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumo Estrategicos. Departamento de Assistencia Farmaceutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapeutico nacional, 2008: rename 2006. Brasília: Ministerio da Saúde,.p.30-33, 2008.

KENNERFALK et al.,Geriatric drug therapy and healthcare utilization in the United Kingdom. Ann Pharmacother 36(5): 797-803, 2002.

LOYOLA – Filho AI et al. Estudo epidemiológico de base populacional sobre medicamentos entre idosos na região metropolitana de Belo Horizonte, Mina Gerais. Cad Saúde Pública. 22(12): 2657-67, 2006.

MAHAN; ARLIN. Alimentos, nutrição e dietoterapia.Roca, São Paulo, 8a edição, 1995.

OGA, S.; BASILE, AC. Medicamentos e suas interações. São Paulo, Atheneu, 1994.

POLISUK, J.; VAINER, R. Interações medicamentosas: um problema de terapia intensiva. ARS CURANDI., v.14, n.4, p.96-100, 1981.

PRITSHARD,J.B. e MILLER, D.S. Renal Secretion of organic anions and cations . Kidney International , v. 49, n.6, p. 1649-1654, June, 1996

RANG; HP; DALE, MM. Farmacologia. 2. Ed. Rio de Janeiro, Guanabara koogan,.cap.5, p.69-75:Variação individual e interações de drogas, 1993.
ROZENFELD S et al., Drug Utilization and polypharmacy among the elderly: a survey in Rio de Janeiro City, Brazil. Rev. Panam. Salud Pública.23 (1):34-43, 2008.

SECOLI, Silvia Regina. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. Rev. Bras. Enferm., Brasília, v. 63, p. 136-40, 2010.

SECOLI, SR. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. Rev Esc Enf USP, v.35, n. 1, p. 28-34, mar. 2001.

SLAGLE M. diabetes mellitus. Medication update. South Med J. 2002 Jan; 95: 50-5. Acesso em in: Pub-Med; PMID: 11827245.

TEIXEIRA JJ; LEFÈVRE F. A prescrição medicamentosa sob a ótica do paciente idoso. Rev. Saúde Pública 35(2): 207-13, 2001.

VALE NB. Interações Medicamentosas na anestesia venosa. Rev Bras Anesthesiol, v.47, n.5, p.465-73, 1997.

WILLIAMS C., Using medications appropriately older adults. Am farm Physician 66(10): 1017- 24, 2002.

WOODWARD MC. Deprescribing: achieving better health outcomes for older people through reducing medications. J Pharm Pract Res 33:323-8, 2003.