



## Combinações de medicamentos perigosas e letais

Na era da polifarmácia, não é incomum que pacientes com doenças crônicas estejam em uso de meia dúzia de medicamentos diferentes. As interações medicamentosas aumentaram porque estamos usando mais medicamentos, e mais combinações de drogas, do que nunca. As interações medicamentosas podem prejudicar a efetividade de uma ou mais drogas, ou resultar em outros eventos adversos.

Interações medicamentosas são consideradas erros evitáveis. Com o advento da prescrição eletrônica, a esperança era de que o software alertaria os prescritores sobre as interações entre uma ou mais drogas que o paciente está usando, e esses alertas são comuns. Na verdade, eles são tão ubíquos que geralmente são ignorados durante o processo de prescrição. Além disso, os médicos não podem confiar somente no software de prescrição para evitar todas as interações medicamentosas.

O Dr. Douglas S. Paauw, professor de medicina na University of Washington School of Medicine, em Seattle, traz exemplos de interações medicamentosas comuns e métodos de prevenção. Os exemplos a seguir não estão classificados em nenhuma ordem de frequência ou significado clínico.

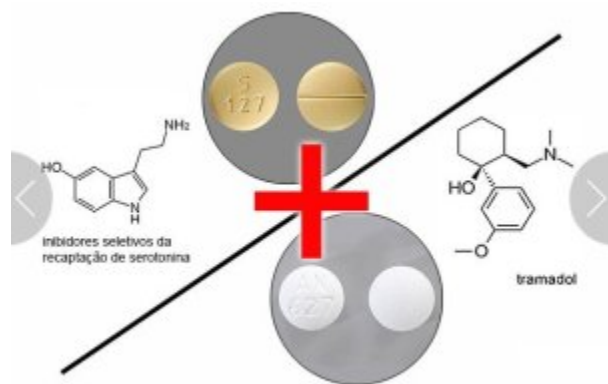
Erva de São João e drogas que potencialmente salvam vidas



A popularidade dos fitoterápicos em décadas recentes levou a um aumento do reconhecimento de interações potencialmente perigosas entre alguns desses produtos e drogas convencionais. Em alguns casos, como no da erva de São João (*Hypericum perforatum*), o perigo está na interação que pode reduzir a eficácia de uma droga convencional potencialmente crítica para a saúde do paciente.

Interações documentadas entre a erva de São João e as drogas convencionais incluem a redução dos níveis séricos de ciclosporina, resultando em rejeição de transplante, síndrome serotoninérgica (quando usada junto com inibidores da recaptação de serotonina), gestações indesejadas em mulheres em uso de contraceptivos orais, redução das concentrações plasmáticas de drogas antirretrovirais (indinavir, nevirapina) com um possível aumento na resistência a essas drogas, e efetividade reduzida de agentes antitumorais (irinotecan, imatinibe). Acredita-se que a hiperforina seja o componente bioativo da erva de São João, responsável não apenas pela ação antidepressiva mas também pelos efeitos de interação da erva com outros medicamentos. A hiperforina induz o CYP3A4/CYP3A5, fazendo com que as medicações acima listadas – algumas delas que potencialmente salvam vidas – sejam metabolizadas mais depressa, levando a menores níveis séricos e menor efetividade. Portanto, é essencial que os médicos em todas as áreas de prática, independente da especialidade médica, perguntem aos pacientes sobre o uso de suplementos fitoterápicos, como a erva de São João.

### Síndrome serotoninérgica

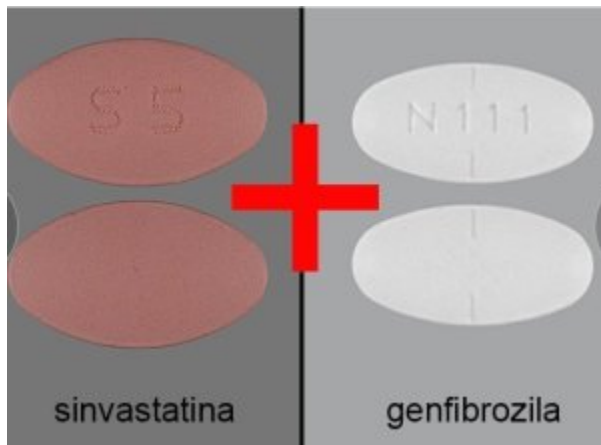


Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) são drogas amplamente prescritas. A síndrome serotoninérgica é uma condição potencialmente ameaçadora à vida, precipitada pelo uso de drogas serotoninérgicas que causam uma super ativação dos receptores 5HT-1A periférico e pós-sináptico. A apresentação da síndrome serotoninérgica inclui alterações do estado mental, hiperatividade neuromuscular, e hiperatividade autonômica. Uma causa da síndrome da serotonina é uma interação

entre duas drogas serotoninérgicas com mecanismos de ação diferentes, como um ISRS ou um inibidor da recaptação da serotonina/norepinefrina (IRSN) coadministrado com tramadol, trazodona, dextrometorfano, ou linezolida. Quanto maior a dose de ISRS, maior a probabilidade de efeitos adversos.

Os médicos estão geralmente preocupados com o risco teórico de síndrome da serotonina ao prescrever triptano para prevenção de migrânea em um paciente em uso de ISRS ou IRSN. Um alerta geralmente surge durante a prescrição eletrônica, quando essa combinação de drogas é selecionada. Embora sejam recomendadas cautela e vigilância, as evidências não apoiam que o uso de triptano seja evitado nesses pacientes, a não ser que estejam em uso de outra droga serotoninérgica além do ISRS.

#### Estatinas + inibidores do CYP3A4

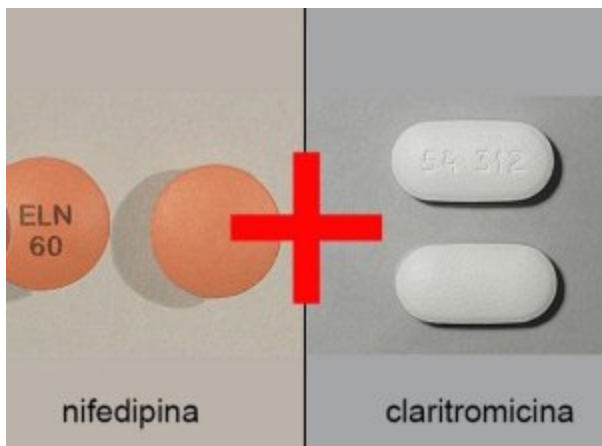


Estatinas (inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A) são amplamente prescritas, e conhecidas por seu alto risco de interações medicamentosas. Devido a diferenças nas vias de eliminação, no entanto, nem todas as estatinas compartilham o mesmo perfil de risco. As estatinas com maior chance de interagir com outras drogas são a sinvastatina e lovastatina; as menos prováveis são a pravastatina e rosuvastatina.

Embora rabdomiólise possa ocorrer com o uso de estatinas em monoterapia de altas doses, o risco para essa condição aumenta com o uso concomitante de outras drogas. Inibidores potentes do citocromo P450 3A4 (CYP3A4) podem aumentar significativamente as concentrações séricas das formas ativas de sinvastatina, lovastatina e atorvastatina. Os medicamentos com maior chance de interagir com as estatinas incluem os fibratos (especialmente genfibrozila), agentes antifúngicos azólicos, amiodarona, macrolídeos (especialmente eritromicina e claritromicina, mas não azitromicina), inibidores de protease (por exemplo, ritonavir), e bloqueadores de canal de cálcio (especialmente verapamil e diltiazem).

O uso de estatinas não metabolizadas pelo CYP3A4 (por exemplo, pitavastatina) é preferido para pacientes em uso de outras drogas que inibem a via do CYP3A4. Se a prescrição de uma droga com potencial interação com uma estatina não puder ser evitada, doses não concomitantes podem minimizar o risco de interações. Prescrever os medicamentos com 12 horas de intervalo, se possível, vai prevenir que os dois agentes atinjam o pico de concentração sérica ao mesmo tempo.

#### Claritromicina e bloqueadores de canal de cálcio



A coadministração de claritromicina com bloqueadores do canal de cálcio vasodilatadores, como anlodipino e felodipino, pode causar hipotensão e insuficiência renal aguda. A claritromicina prejudica a ação da nifedipina ao inibir o metabolismo do CYP3A4, resultando em hipotensão – um risco grave porém subestimado. Outros macrolídeos também podem participar dessa interação quando administrados de forma concomitante com os bloqueadores de canal de cálcio, incluindo eritromicina. Azitromicina, que não inibe o CYP3A4, é o agente preferido quando um macrolídeo é necessário em um paciente em uso de bloqueador de canal de cálcio.

Outras interações medicamentosas potencialmente graves podem ocorrer quando a claritromicina é tomada com estatinas (especialmente, por exemplo, sinvastatina ou lovastatina) e colchicina. O uso de claritromicina com glipizida ou gliburida pode resultar em hipoglicemia. Na verdade, 82 interações medicamentosas importantes já foram relatadas com a claritromicina.

#### SMZ/TMP e agentes anti-hipertensivos



O sulfametoxazol/trimetoprim (SMZ/TMP) é uma causa importante de hipercalemia em pacientes idosos e naqueles com doença renal crônica, especialmente com uso concomitante de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs).

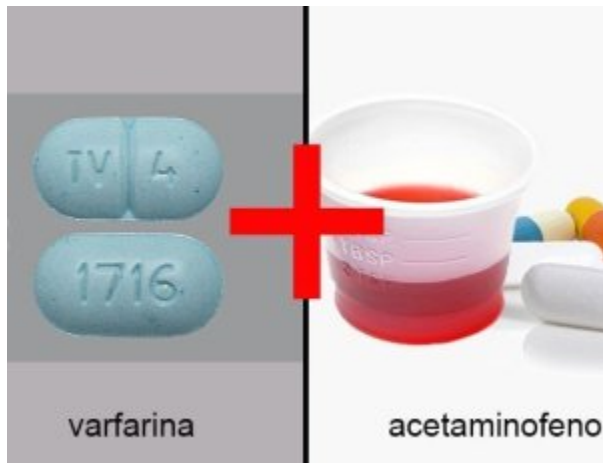
Com a emergência do *Staphylococcus aureus* resistente a metilina adquirido na comunidade, e um temor progressivo desse patógeno, as prescrições de SMZ/TMP estão aumentando. O componente trimetoprim age como a amilorida (um diurético poupador de potássio) e pode aumentar o potássio sérico em níveis que ameaçam a vida. Morte súbita tem sido relatada em pacientes em uso de SMZ/TMP que também usam inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do receptor de angiotensina.

O risco parece ser limitado ao sulfametoxazol/trimetoprim. Em um estudo de base populacional, nenhum outro antibiótico administrados concomitantemente com IECA ou BRA esteve associado com



hipercalcemia.

## Varfarina e acetaminofeno



Pacientes em uso de varfarina são frequentemente alertados sobre escolher o acetaminofeno para analgesia porque os medicamentos anti-inflamatórios (AINEs) podem aumentar o risco de sangramento gastrointestinal. A interação entre varfarina e acetaminofeno tem sido um segredo bem guardado. Muitos médicos desconhecem dados substanciais que mostraram que o uso regular de acetaminofeno aumenta o INR (índice normalizado internacional). Pacientes em uso de varfarina devem ser monitorizados de perto, e um INR deve ser realizado em três a cinco dias depois que o paciente começar a usar acetaminofeno diário. Isso não é necessário para uma dose ocasional de acetaminofeno. Assim, se um paciente em uso de varfarina apresentar um aumento inexplicado do INR, é válido perguntar sobre o uso do acetaminofeno.

Também, a prednisona geralmente aumenta o INR e pode ser uma causa de aumento de desse índice em pacientes em terapia com varfarina. Ficar alerta ao fato de que o INR pode aumentar transitoriamente durante um curso curto de prednisona pode evitar a necessidade de ajuste da dose de varfarina do paciente. Um aumento leve do INR pode ser tolerado por um curto período, mas os médicos devem ser cautelosos, especialmente se o paciente estiver tomando outra droga que aumente esse índice (por exemplo, SMZ/TMP).

## Medicamentos anti-hipertensivos e AINEs

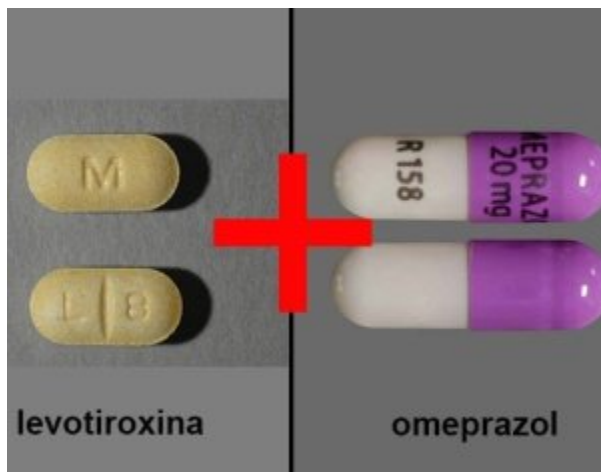


Os anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) estão entre as medicações mais amplamente usadas, e geralmente têm sido associados com hipertensão arterial. Os AINEs bloqueiam as enzimas ciclooxigenase (COX)-1 e COX-2, o que prejudica a síntese de prostaglandina. A inibição da

prostaglandina, por sua vez, aumenta o tônus da musculatura lisa arterial e produz um efeito dose relacionado na natriurese, resultando em retenção hídrica. Por esse mecanismo, os AINEs podem reduzir a efetividade de alguns dos agentes anti-hipertensivos mais comumente usados (diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor de angiotensina). Como os AINEs estão disponíveis sem prescrição, os pacientes podem ter agravamento da hipertensão ao usarem essas drogas. Os AINEs com efeito mais importante na pressão arterial são: indometacina, piroxicam e naproxeno. Os AINEs com efeito intermediário na pressão arterial incluem ibuprofeno, rofecoxibe e celecoxibe, embora a magnitude desse efeito ainda esteja sob investigação. A aspirina não aumenta a pressão arterial de forma significativa, mesmo em pacientes com hipertensão.

Além de reduzir o efeito hipotensivo de diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) e bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs) podem aumentar o risco de insuficiência renal aguda quando administrados de forma concomitante com um anti-inflamatório não-esteróide. Foi demonstrado que a chamada “terapia tripla” (IECA ou BRA, um diurético e AINE) aumenta o risco de insuficiência renal aguda em 31%. Médicos devem questionar os pacientes em tratamento para hipertensão sobre o uso de AINEs, especialmente nos casos em que a hipertensão não está respondendo a outros tratamentos.

### Hormônio tireoidiano e inibidores da bomba de prótons



A suplementação com hormônios tireoidianos é extremamente comum. Alguns medicamentos frequentemente usados, incluindo inibidores de bomba de prótons (IBPs), estatinas, ferro, cálcio, magnésio, raloxifeno e estrogênio podem interferir na absorção de hormônio tireoidiano, fazendo com que pacientes cuja doença estava previamente bem controlada com um hormônio tireoidiano voltem a desenvolver hipotireoidismo. Níveis elevados de estrogênio relacionam-se com aumento da concentração da globulina ligadora de tiroxina (TGB), consequentemente necessitando de prescrição de doses mais elevadas de hormônios tireoidianos.

A interação entre levotiroxina e omeprazol em pacientes com secreção ácida diminuída requer uma dose maior de tiroxina oral, o que sugere que a secreção ácida é necessária para absorção oral efetiva da tiroxina. Pacientes com hipotireoidismo que estão com função normalizada e em uso de levotiroxina podem precisar de avaliação da função tireoidiana após a iniciação de um IBP, especialmente se iniciarem com sintomas de hipotireoidismo. Aqueles com secreção gástrica diminuída podem precisar de uma dose aumentada de levotiroxina para manter o nível de hormônio estimulador da tireoide dentro da normalidade.

A bula da levotiroxina recomenda que ela não seja administrada simultaneamente com antiácidos pelo efeito de ligação do cálcio ou magnésio no antiácido. Se o uso concomitante for necessário, a administração dos agentes deve ser feita com intervalo de quatro horas.

## Suco de toranja e interações medicamentosas



Uma revisão de interações medicamentosas não poderia ser completa sem mencionar o suco de toranja (ou pomelo, como a fruta também é conhecida). Ele pode aumentar os níveis séricos de medicamentos ou interferir com o metabolismo medicamentoso, primariamente mediado por elementos químicos presentes no suco, que podem inibir a enzima citocromo P450 (CYP3A4) no intestino delgado. Essa inibição reduz o metabolismo de primeira passagem de drogas que usam o sistema intestinal CYP3A4, dessa forma aumentando a biodisponibilidade e as concentrações plasmáticas máximas dos substratos CYP3A4. O efeito do suco de toranja no metabolismo de medicamentos é mais pronunciado naqueles com um alto metabolismo de primeira passagem (por exemplo, felodipino e amiodarona). Outras drogas importantes afetadas pelo suco de toranja são algumas das estatinas (sinvastatina e lovastatina, e em algum grau a atorvastatina, mas não a pravastatina), ciclosporina, anlodipino, e nifedipina.

Muitos pacientes já ouviram falar nessa interação e se preocupam com isso. Isso é provavelmente uma questão mais significativa na presença de outras interações medicamentosas (por exemplo, sinvastatina, verapamil, e suco de toranja).

Acesse o link abaixo e confira quais são as interações medicamentosas do seu tratamento inserindo os nomes ( precisa inserir o nome do medicamento em inglês, pois a pagina é internacional):

<http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

---

## Referências

1. US Food and Drug Administration. Preventable adverse drug reactions: a focus on drug interactions. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabel>. Acessado em 8 de junho de 2016.
2. Borrelli F, Izzo AA. Herb-drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum*): an update on clinical observations. *AAPS J.* 2009;11:710-727.
3. Sprouse AA, van Breeman RB. Pharmacokinetic interactions between drugs and botanical dietary supplements. *Drug Metab Dispos.* 2016;44:162-171.
4. Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD. Serotonin syndrome. *Ochsner J.* 2013;13:533-540.
5. Evans RW, Tepper SJ, Shapiro RE, Sun-Edelstein C, Tietjen GE. The FDA alert on serotonin

- syndrome with use of triptans combined with selective serotonin reuptake inhibitors or selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors: American Headache Society position paper. *Headache*. 2010;50:1089-1099.
6. Paauw DS. Statins and antibiotics: which combination is safest? *Medscape Internal Medicine*. 2 de junho 2015. <http://www.medscape.com/viewarticle/845447>. Acessado em 8 de junho de 2016.
  7. Neuvonen PJ. Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010;11:323-332.
  8. Paauw DS. Is a drug interaction the reason for this patient's acute renal failure? *Medscape Internal Medicine*. 16 de março 2015. <http://www.medscape.com/viewarticle/841291> Acessado em 8 de junho de 2016.
  9. Paauw DS. Hyperkalemia: the riskiest drugs. *Medscape Internal Medicine*. 3 de setembro 2015. <http://www.medscape.com/viewarticle/850360> Acessado em 8 de junho de 2016.
  10. Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN, Loutfy MR, Glazier RH, Mamdani MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2010;170:1045-1049.
  11. Paauw DS. Warfarin and OTCs: An unrecognized risky combination. *Medscape*, 2015. <http://www.medscape.com/viewarticle/838026>. Acessado em 8 de junho de 2016.
  12. Paauw DS. Case challenge: a sudden increase in INR. *Medscape Internal Medicine*. 4 de março 2015. <http://www.medscape.com/viewarticle/840733> Acessado em 8 de junho de 2016
  13. Brook RD, Kramer MB, Blaxall BC, Bisognano JD. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2000;2:319-323.
  14. Hulisz D, Lagzdins M. Drug-induced hypertension. *US Pharmacist*. 2008;33:HS11-HS20.
  15. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ*. 2013;346:e8525.
  16. Irving SA, Vadiveloo T, Leese GP. Drugs that interact with levothyroxine: an observational study from the Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82:136-141.
  17. Hulisz D. Do PPIs interact with levothyroxine? *Medscape Pharmacists*. May 18, 2011. <http://www.medscape.com/viewarticle/742089> Acessado em 8 de junho de 2016.
  18. Bressler R. Grapefruit juice and drug interactions. Exploring mechanisms of this interaction and potential toxicity for certain drugs. *Geriatrics*. 2006;61:12-18.

Fonte: [Medscape](#)

[Read More](#)

---