

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: DEFINIÇÕES E MECANISMOS

Rebeka Caribé Badin^{1,2} e Liliane Rosa Alves Manaças¹

1. Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, Brasil;
2. Hospital Universitário Getúlio Vargas, Amazonas, Brasil.

RESUMO

A interação medicamentosa é definida como uma alteração nos efeitos e/ou na toxicidade de um fármaco devido a sua administração concomitante com outro fármaco ou alimento. Essas interações podem ser benéficas ou maléficas, podendo ser classificadas em farmacocinéticas, farmacodinâmicas ou farmacêuticas. As interações farmacocinéticas ocorrem quando um dos fármacos é capaz de interferir no perfil farmacocinético do outro, podendo afetar os padrões de absorção, distribuição, metabolização ou excreção. Enquanto, que as interações farmacodinâmicas ocorrem quando dois fármacos competem pela ligação de um mesmo alvo (receptores, transportadores, enzima ou canal iônico), podendo causar efeitos semelhantes ou opostos. Por último, as interações farmacêuticas ou incompatibilidades medicamentosas deve-se as reações físico-químicas entre fármacos e “*in vitro*”, isto é, antes da administração. Quanto a gravidade, as interações medicamentosas podem ser classificadas como graves, moderadas ou leves. No ambiente hospitalar, uma crescente atenção tem sido direcionada para as interações medicamentosas, visto que algumas interações apresentam potencial para causar danos e muitas vezes são responsáveis pela deterioração clínica do paciente acarretando aumento no tempo de internação, reações adversas, toxicidade cumulativa e elevação dos custos assistenciais.

Palavras-chave: Interações medicamentosas, Farmacocinética e Farmacodinâmica.

ABSTRACT

Drug interaction is defined as a change in a drug's effects and/or toxicity due to its concomitant administration with another drug or food. These associations can be beneficial or harmful, and can be classified as pharmacokinetics, pharmacodynamics, or pharmaceuticals interactions. Pharmacokinetic interactions occur when one of the drugs is capable of interfering with the pharmacokinetic profile of the other, which may affect the patterns of absorption, distribution, metabolism or excretion. While, pharmacodynamic interactions occur when two drugs compete for the binding of the same target (receptors, transporters, enzyme or ion channel), which can cause similar or opposite effects. Finally, pharmaceutical interactions or drug incompatibilities are due to physicochemical reactions between drugs and “*in vitro*”, that is, before administration. In terms of severity, drug interactions can be severe, moderate, or mild. In the hospital environment, increasing

attention has been directed to drug interactions, as some interactions have the potential to cause harm and are often responsible for the clinical deterioration of the patient, resulting in a long hospital stay, adverse reactions, cumulative toxicity and increased care costs.

Keywords: Drug interactions, Pharmacodynamic and Pharmacokinetics.

1. INTRODUÇÃO

A interação medicamentosa é definida como uma alteração nos efeitos e/ou na toxicidade de um fármaco devido a sua administração concomitante com outro fármaco ou alimento. Essas interações podem ter resultados positivos (aumento da eficácia) ou negativos (diminuição da eficácia, ou toxicidade), com possibilidade de causar sérios danos ao paciente (HAMMES et al., 2008; MORAES et al., 2022)

As interações medicamentosas benéficas têm como propósito minimizar efeitos adversos, evitar ou retardar o surgimento de resistência bacteriana, tratar doenças concomitantes, aumentar a adesão e a eficácia do tratamento. Em contrapartida, as interações maléficas provocam redução do efeito ou resultado contrário ao esperado, aumento na incidência e na diversidade de efeitos adversos relacionados a terapia medicamentosa (SEHN et al., 2003; BERTOLO; DEMARTINI, 2013).

A incidência dessas interações medicamentosas aumenta os custos assistenciais para os pacientes e para os sistemas de saúde, porém, poucos dados brasileiros estão descritos na literatura para dimensionar essa problemática. Nos Estados Unidos da América, há relato que as interações medicamentosas são responsáveis por 74 mil atendimentos emergenciais ao ano (BERTOLO; DEMARTINI, 2013).

Uma crescente atenção tem sido direcionada para as interações medicamentosas, principalmente no meio hospitalar, visto que algumas interações apresentam potencial para causar danos e muitas vezes são responsáveis pela deterioração clínica do paciente acarretando aumento no tempo de internação, reações adversas, toxicidade cumulativa, e em casos mais graves pode levar a óbito. Nesse cenário, muitas interações medicamentosas que ocorrem são subnotificadas diariamente na prática clínica, e os efeitos são atribuídos a respostas idiossincráticas ou à doença em questão (SEHN et al., 2003; MORAES et al., 2022).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. CLASSIFICAÇÃO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações medicamentosas podem ser classificadas em farmacocinéticas, farmacodinâmicas ou farmacêuticas, e, adicionalmente, são classificadas de acordo com a gravidade (LIMA; CASSIANI, 2009; BERTOLO; DEMARTINI, 2013; NETO; JUNIOR; CROZARA, 2017).

2.1.1. Interações farmacocinéticas

As interações farmacocinéticas ocorrem quando um dos fármacos é capaz de interferir no perfil farmacocinético do outro, podendo afetar os padrões de absorção, distribuição, metabolização ou excreção (LIMA; CASSIANI, 2009; MORAES et al., 2022). Como exemplo clássico, podemos citar, alguns anticonvulsivantes que podem induzir a biotransformação de anticoncepcionais e resultar em um decréscimo acentuado na sua concentração sérica e de modo consequente reduzir sua eficácia (BERTOLO; DEMARTINI, 2013). A absorção é definida como a passagem de uma substância de seu local de administração para a corrente sanguínea. Os principais fatores que afetam a absorção são: fluxo sanguíneo do trato gastrointestinal, pH, motilidade, composição da dieta e tipo de formulação farmacêutica (RANG et al., 2020). Enquanto que a distribuição é definida como o deslocamento do medicamento da circulação sistêmica para os tecidos. Esta fase depende do volume de distribuição aparente (V_d) e da fração de ligação dos medicamentos as proteínas plasmáticas. Medicamentos que possuem alta afinidade pelas proteínas plasmáticas, quando associados a outros fármacos, podem atuar de forma competitiva como deslocadores do segundo, resultando no aumento da fração sérica livre para atuar no sítio ativo e consequentemente acarretando manifestações clínicas quase sempre maléficas (SECOLI, 2001; RANG et al., 2020).

Em geral, o metabolismo consiste na conversão enzimática dos medicamentos em frações menores e hidrossolúveis. O metabolismo envolve dois tipos de reações bioquímicas, conhecidas como reações de fase I e de fase II, com frequência, porém não de modo invariável, essas reações ocorrem sequencialmente (ARMAGANIJAN; TIMERMAN, 2013; NEIDLE; DOWN; YAGIELA, 2000). Contudo, existem alguns fármacos que sofrem

metabolização apenas pela fase I ou pela fase II. Essas reações são influenciadas por parâmetros cinéticos de Michaelis-Menten, isto é, temperatura, concentração do substrato e pH. As reações de fase I, envolvem a incorporação de grupos químicos mais polares, como hidroxila e carbonila. Durante a fase I pode ocorrer N-desalquilação, O-desalquilação, A-hidroxilação, N-oxidação e S-oxidação e desaminação (ARMAGANIJAN; TIMERMAN, 2013). Ao passo que, nas reações da fase II ocorre a combinação do fármaco ou seu metabólito com compostos orgânicos que em conjunto formam um produto mais polar denominado de conjugado (LEMOS; TRINDADE, 2014). Nessa etapa, pode ocorrer glicuronidação, sulfatação e metilação. No processo de glicuronidação, o fármaco se associa de forma covalente a enzimas específicas, pertencentes a família 5'difosfato glicuronosiltransferase (UGT), sendo as principais enzimas pertencentes a família UGT2 e a subfamília UGT1 (ARMAGANIJAN; TIMERMAN, 2013).

As interações farmacocinéticas que ocorrem nessa fase envolvem medicamentos que possuem a capacidade de inibir ou induzir o sistema enzimático (RANG et al., 2020). A maioria das interações clinicamente relevantes ocorre na fase da metabolização, principalmente devido à ação nas enzimas do citocromo P450 (CYP 450). O CYP 450 compreende uma vasta família de monooxigenases, dentre as quais destacamos as isoenzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4. O principal local de biotransformação farmacológica é o fígado, e a principal função dessa família é promover a monooxigenação de uma grande variedade de compostos, com distintas estruturas químicas (LEMOS; TRINDADE, 2014).

A CYP1A2 é a principal enzima que metaboliza fármacos e outras substâncias no corpo humano. É interessante frisar, que devido as CYPs apresentarem um amplo espectro, um fármaco pode ser metabolizado por mais de uma isoforma de citocromo P450. Os fármacos com atividades sobre essas enzimas são classificados como indutores, inibidores ou substrato (BRAZ et al. 2018).

Os inibidores e indutores enzimáticos do citocromo P450 diferem na sua seletividade para as diferentes isoformas das enzimas. As interações mais frequentes, geralmente, envolvem competição pelo sítio de ligação da enzima entre substrato e inibidor. A inibição é um processo no qual um fármaco diminuí a metabolização de outro e conseqüentemente poderá levar ao acúmulo desse fármaco inclusive atingindo concentrações potencialmente tóxicas (NEIDLE; DOWN; YAGIELA, 2000; LEMOS; TRINDADE, 2014; BRAZ et al., 2018).

O quadro 1 demonstra alguns exemplos de fármacos inibidores das enzimas CYPs.

Quadro 1. Exemplos de fármacos inibidores das enzimas CYPs.

Inibidores		
Ácido Valproico	Amiodarona	Amitriptilina
Carbamazepina	Codeína	Clonazepam
Diazepam	Efavirenz	Entacapone
Eritromicina	Fluconazol	Glibenclamida
Haloperidol	Imipramina	Isoniazida
Metoprolol	Mitazapina	Omeprazol
Paracetamol	Paroxetina	Prednisona
Ritonavir	Sinvastatina	Verapamil

Fonte: Adaptado de Braz et al. (2018).

A indução enzimática é um processo no qual um fármaco aumenta a metabolização de outro fármaco ocasionando uma redução dos níveis plasmáticos e conseqüentemente um declínio da sua atividade farmacológica, exceto no caso de pró-fármacos (LEMOS; TRINDADE, 2014; NEIDLE; DOWN; YAGIELA, 2000). A quadro 2 demonstra alguns exemplos de fármacos indutores enzimáticos utilizados na prática clínica.

Quadro 2. Exemplos de fármacos indutores das enzimas CYP.

Indutores		
Atorvastatina	Carbamazepina	Colchicina
Dexametasona	Efavirenz	Fenitoína
Fenobarbital	Pantoprazol	Prednisona
Ritonavir	Rifampicina	Sinvastatina

Fonte: Adaptado de Braz et al. (2018).

A maioria dos genes que codificam as enzimas CYP apresentam polimorfismo, com base na composição de alelos, os indivíduos são classificados em quatro fenótipos: metabolizadores pobres (dois genes não funcionais), metabolizadores intermediários (um gene funcional), metabolizadores extensivos (duas cópias de genes funcionais) e metabolizadores ultrarrápidos (com mais de duas cópias genes funcionais), o que interfere profundamente no comportamento farmacocinéticos e explica a diferença da eficácia e da

toxicidade de um fármacos entre indivíduos distintos (GUTTMAN, NUDEL, KEREM, 2019; PAIXÃO et al., 2016).

Outro aspecto a ser considerado, é que a excreção dos fármacos/metabólitos ocorre em diversos órgãos, contudo o principal órgão excretor são os rins. Os mecanismos de excreção renal envolvem a filtração glomerular, reabsorção e secreção tubular ativa. Entretanto, alguns fármacos sofrem excreção biliar. Interações relevantes podem ocorrer na secreção tubular ativa, como exemplo clássico, temos a interação entre anti-inflamatório não esteroideal (AINES) e metotrexato, pois o primeiro inibe a excreção renal do segundo acarretando no aparecimento de efeitos tóxicos. Ademais, o perfil farmacocinético dos fármacos é alterado consideravelmente de acordo com o pH da urina (ácida ou alcalina) (PALLERIA et al., 2013).

2.1.2. Interações farmacodinâmicas

As interações farmacodinâmicas ocorrem quando dois fármacos competem pela ligação de um mesmo alvo (receptores, transportadores, enzima ou canal iônico), podendo causar efeitos semelhantes ou opostos. Podendo ocorrer sinergismo, que é um termo designado para conceituar um tipo de resposta farmacológica obtida a partir da associação de dois ou mais medicamentos, cuja resultante é maior do que a simples soma dos efeitos isolados de cada um deles. Podendo ocorrer com medicamentos que possuem o mesmo mecanismo de ação (aditivo), que agem por diferentes mecanismos de ação (somação) ou com aqueles que atuam em diferentes receptores farmacológicos (potencialização). Outro efeito seria o antagonismo, que consiste na redução ou inibição da resposta farmacológica de um fármaco na presença de outro fármaco, geralmente pela competição desses pelo mesmo sítio do receptor (SECOLI, 2001; BERTOLO; DEMARTINI, 2013; MORAES et al., 2022). O quadro 3 demonstra alguns exemplos de interações farmacodinâmicas conforme Queiroz et al. (2014).

Quadro 3. Exemplos de interações medicamentosas farmacodinâmicas.

Medicamentos Envolvidos		Risco Potencial
Fenobarbital	Midazolam	↑ Depressão do SNC
Vancomicina	Amicacina	↑ Nefrotoxicidade
Amicacina	Furosemida	Ototoxicidade e nefrotoxicidade
Fenobarbital	Fentanila	↑ Depressão do SNC
Vancomicina	Furosemida	Ototoxicidade e nefrotoxicidade
Vancomicina	Gentamicina	↑ Nefrotoxicidade
Lorazepam	Fenobarbital	↑ Depressão do SNC

Fonte: Adaptado de Queiroz et al. (2014).

2.1.3. Interações farmacêuticas

As interações farmacêuticas também denominada de incompatibilidades medicamentosas deve-se as reações físico-químicas entre dois ou mais fármacos “*in vitro*”, isto é, antes da administração, quando combinado na mesma seringa, equipe ou frasco. Essas reações podem causar produção de gás, formação de precipitados, mudança de coloração, degradação de um ou mais componentes da solução, formação de novo composto ativo ou tóxico e aumento da toxicidade dos fármacos envolvidos (MARSILIO, SILVA, BUENO, 2016; CASTRO et al., 2020). A tabela 4 apresenta alguns exemplos de incompatibilidades conforme Marsilio, Silva e Bueno (2016).

Tabela 4. Exemplos de incompatibilidades.

Incompatibilidades	
Midazolam x Micafungina	Hidrocortisona x vitamina B1
Cefepima x Midazolam	Morfina x Gluconato de cálcio
Hidrocortisona x Midazolam	Fenitoína x Fentanila
Ceftriaxona x Gluconato de cálcio	Fenitoína x Cefepima
Omeprazol x Vancomicina	Fenitoína x Fenobarbital
Fenitoína x Ranitidina	Vancomicina x Dexametasona
Midazolam x Omeprazol	Fenitoína x Norepinefrina
Fenitoína x Midazolam	Fenobarbital x Ranitidina
Hidrocortisona x Midazolam	Fluconazol x Gluconato de Cálcio

Fonte: Adaptado de Prelhacski, Silva e Comarella (2015); Marsilio, Silva e Bueno (2016).

2.2 Gravidade das interações medicamentosas

As interações medicamentosas são classificadas de acordo com a gravidade em: alta gravidade (quando a interação oferece risco à vida e necessita de tratamento ou intervenção médica), moderada gravidade (nesse tipo de interação pode ocorrer deterioramento do quadro clínico de saúde e ocorrerá alteração da farmacoterapia) e baixa gravidade (essa interação pode restringir os efeitos clínicos esperados e dificilmente resultará em alterações na farmacoterapia) (RIBEIRO NETO; DA COSTA JUNIOR; CROZARA, 2017).

2.3 Fatores de Risco para Interações Medicamentosas (IMs)

As ocorrências das interações medicamentosas podem ser favorecidas por fatores de risco relacionados ao paciente, ao medicamento e/ou à prescrição médica (LIMA; CASSIANI, 2009).

A literatura científica alerta que existem algumas condições especiais que favorecem o risco de interações medicamentosas tais como: pacientes portadores de alterações nos níveis de proteínas plasmáticas, pacientes portadores de problemas renais, pacientes portadores de problemas hepáticos, pacientes idosos e/ou obesos (FRANCO et al., 2007). Dentre as populações mais vulneráveis, em relação as IMs, temos os idosos, neonatos, pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos e internados em centros de terapia intensiva (EGGER; DREWE; SCHLIENGER, 2003; BUSTAMANTE et al., 2005; MORAES et al., 2022).

No que tange aos fatores relacionados ao medicamento destacam-se a potência como indutor ou inibidor enzimático e a margem terapêutica do fármaco, isto é, a relação entre a dose máxima tolerada e a dose terapêutica, equivalente ao índice terapêutico (EGGER; DREWE; SCHLIENGER, 2003).

Por último, os fatores de riscos associados à prescrição médica referem-se ao número de medicamentos prescritos associados à complexidade do quadro clínico nos pacientes hospitalizados. A incidência de interações medicamentosas aumenta exponencialmente com o número de fármacos prescritos. Estima-se que em pacientes em uso de número menor de medicamentos a frequência de interação medicamentosa varie entre 3 a 5 %, enquanto que em pacientes em uso de 10 a 20 medicamentos esse percentual aumente para 10 a 20 % (BUSTAMANTE et al., 2005; LIMA; CASSIANI, 2009; MORAES et al., 2022).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A propagação do conhecimento sobre interações medicamentosas, especificamente entre os profissionais de saúde, e seus efeitos deletérios é um dos principais alicerces para a segurança do paciente. Nesse contexto, o monitoramento farmacológico principalmente em pacientes mais propensos a desenvolvê-las faz-se pertinente a fim de potencializar os benefícios farmacoterapêuticos e minimizar complicações advindas dessas associações medicamentosas.

4. REFERÊNCIAS

ARMAGANIJAN, D.; TIMERMAN, A. Interações medicamentosas: Definição e Mecanismos. **Revista da Sociedade de Cardiologia Estado de São Paulo**, v. 23, n. 3, p. 11-16, 2013.

BERTOLLO, A. L.; PIATO, A. L. Interações medicamentosas na clínica odontológica. **Revista Brasileira de Odontologia**, v. 70, n. 2, p. 120-4, 2013.

BRAZ, C. L.; FIGUEIREDO, T. P.; BARROSO, S. C. C.; REIS, A. M. M. Medicamentos com atividade sobre o citocromo P450 utilizados por idosos em domicílio. **Revista Médica Minas Gerais**, v. 28, p. 1-9, 2018.

BUSTAMANTE, G. D. D.; CABRERA, D. D. C.; GABRIELA, L. D. G. M. JOSÉ, N. M. T. Detección de interacciones medicamentosas, em pacientes ingressados a la unidad de cuidados intensivos del Instituto Autonomo Hospital Universitario del Andes. **Vitae Academia Biomédica Digita**, v. 25, n. 7, p. 1-16, 2005.

CASTRO, M. S.; CAMERINI, F. G.; HENRIQUE, D. M.; FASSARELLA, C. S. Análise das incompatibilidades medicamentosas em uma unidade cardiointensiva: estudo transversal. **Enfermaria Global**, v. 20, n. 2, p. 62-79, 2021.

EGGER, S. S.; DREWE, J.; SCHLIENGER, R. G. Potential drug- drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 58, n. 11, p. 773-777, 2003.

FRANCO, G. C. N. et al. Interações medicamentosas: fatores relacionados aos pacientes - Parte I. **Rev. Cir. Traumatol Buco-Maxilo fac**, v. 7, n. 1, p. 17-28, 2007.

GUTTMAN, Y.; NUDEL, A.; KEREM, Z. Polymorphism in Cytochrome P450 3A4 Is Ethnicity Related. **Frontiers in Genetic**. v. 10, p. e224, 2019.

HAMMES, J. A.; PFUETZENREITER, F.; SILVEIRA, F.; KOENING, A.; WESTPHAL. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 20, n. 4 , p. 354-359, 2008.

- LEMOS, A. J. G; TRINDADE, E. J. Inferências no efeito farmacológico mediadas pelas biotransformações dos citocromos P450. **Revista Científica do ITPAC**, v. 7, n. 2, p. e3, 2014.
- LIMA, R. E. F.; CASSIANI, S. H. B. Interações medicamentosas potenciais em pacientes de unidade de terapia intensiva de um Hospital Universitário. **Rev Latino Am Enf**, v. 17, n. 2, p. 222-7, 2009.
- MARSILIO, N. R.; SILVA, D.; BUENO, D. Incompatibilidades medicamentosas em centro de tratamento intensivo adulto de um hospital universitário. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 28, n. 2, p. 147-153, 2016.
- MORAIS, K. B. de; DANTAS, L. A.; TRICHES, C. M. F.; PORFIRO, C. A.; NETO FILHO, M. A.; SANTOS, J. S. G. dos. Drug interactions with antihypertensives. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 2, p. e4411225488, 2022.
- NEIDLE, E. A.; DOWD, F. J.; YAGIELA, J. A. **Farmacologia e Terapêutica para Dentistas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
- PAIXÃO, C. S.; SANTOS, M. O.; D'AVILLA, V. G. F. C.; TERNES, Y. M. F.; SANTOS, R. S. Polimorfismos genéticos da família Citocromo P450 e o cancer. **SAÚDE & CIÊNCIA EM AÇÃO – Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde**, v. 3, n. 1, p. 118- 133, 2016.
- PALLERIA, C.; DI PAOLO, A.; GIOFRÈ, C.; CAGLIOTI, C.; LEUZZI, G.; SINISCALCHI, A.; DE SARRO, G.; GALLELLI, L. 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**, v. 18, n. 7, p. 601–610, 2013.
- PRELHACOSKI, D.; SILVA, D. M.; COMARELLA, L. Incompatibilidade Medicamentosa em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. **Revista UNIANDRADE**, v. 16, n. 2, p. 73-81, 2015.
- QUEIROZ, K. C. B.; NASCIMENTO, M. F. S.; FERNANDES, V.; MIOTTO, F. A. Análise de Interações Medicamentosas Identificadas em Prescrições da UTI Neonatal da ICU-HGU. **UNOPAR Cient Ciênc Biol Saúde**, v. 16, n. 3, p. 203-7, 2014.
- RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J.; HENDERSON, G. **Farmacologia**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2020.
- RIBEIRO NETO, L. M.; DA COSTA JUNIOR, V. L.; CROZARA, M. A. Interações medicamentosas potenciais em pacientes ambulatoriais. **O Mundo da Saúde**, v. 41, n. 1, p. 107-115, 2017.
- SECOLI, S. R. Interações medicamentosas: fundamentos para a pratica clínica da enfermagem. **Rev. Esc. Enf. USP**, v. 35, n. 1, p. 28-34, 2001.
- SEHN, R. et al. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. **Infarma**, v. 15, n. 9-10, p. 77-81, 2003.