

Potenciais interações de drogas em pacientes de terapia antirretroviral

Wendel Mombaque dos Santos¹

Silvia Regina Secoli²

Stela Maris de Mello Padoin³

Objetivo: investigar potenciais interações droga-droga (PDDI) em pacientes infectados com HIV em terapia de antirretroviral. Métodos: um estudo de corte transversal foi conduzido em 161 pessoas infectadas com o HIV. Dados de tratamentos clínicos, sociodemográficos e antirretrovirais foram coletados. Para analisar a possível interação medicamentosa, nós usamos o software Micromedex®. A análise estatística foi feita por regressão logística binária, com um valor P de ≤ 0.05 , considerado estatisticamente significativo. Resultados: dos participantes, 52.2% foram expostos a potenciais interações droga-droga. No total, houve 218 interações droga-droga, das quais 79.8% ocorreram entre drogas usadas para a terapia antirretroviral. Houve uma associação entre o uso de cinco ou mais medicamentos e possíveis interações droga-droga ($p = 0.000$), e entre o período de tempo de terapia antirretroviral acima de seis anos e possíveis interações droga-droga ($p < 0.00$). O impacto clínico foi sedação prevalente e cardiotoxicidade. Conclusões: as PDDI identificadas neste estudo de severidade moderada e superior são eventos que não somente afetam o resultado terapêutico levando a toxicidade nos sistema nervoso central e cardiovascular, mas também podem interferir em testes utilizados para a detecção da resistência do HIV aos medicamentos antirretrovirais.

Descritores: Interações de Medicamentos; Fármacos Anti-HIV; Incompatibilidade de Medicamentos.

¹ MSc, Enfermeiro, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, Santa Maria, RS, Brasil

² PhD, Professor Associado, Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

³ PhD, Professor Adjunto, Departamento de Enfermagem, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil

Como citar este artigo

dos Santos WM, Secoli SR, Padoin SMM. Potential drug interactions in patients given antiretroviral therapy. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2016;24:e2832. [Access

dia	mês	ano

]; Available in:

URL

. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.1193.2832>

Introdução

A infecção por HIV afeta 36.9 milhões de pessoas no mundo, o que representa 0.6% da população mundial. São estimadas 1.6 milhões de mortes anualmente devido a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)⁽¹⁾. Essa doença causa um impacto negativo multidimensional na vida das pessoas. No entanto, tem se apresentado uma ótima transformação no perfil epidemiológico com a emergência da terapia antirretroviral altamente ativa (HARRT)⁽²⁾.

O uso do HARRT, que pode reduzir a carga viral para níveis indetectáveis e aumentar a contagem de linfócitos T CD4⁺, resultou na redução da mortalidade e aumento da taxa de sobrevivência de indivíduos infectados⁽²⁾. No entanto, o sucesso do HARRT é associado com a manutenção de uma elevada taxa de adesão do paciente em relação ao tratamento, e da prevenção e gestão das interações drogas-drogas (DDI)⁽³⁾.

DDI é definido como um efeito clínico ou farmacológico resultante de uma coadministração de medicamentos, que altera a reação do paciente ao tratamento. A DDI acontece quando a ação de uma droga (objeto, substrato) é alterado pela presença de outra droga (precipitante, droga interativa)⁽⁴⁾. DDI representa um dos eventos adversos mais frequente com drogas, que resulta em hospitalização, aumento do risco cardiovascular e abandono do tratamento. Esses eventos induzem reações adversas ou redução da eficácia terapêutica, particularmente em indivíduos sujeitos a polifarmácia⁽⁵⁾.

A polifarmácia combinada com fatores como idade, consumo de álcool, uso de drogas ilícitas e características potencialmente interativas de algumas drogas antirretrovirais, tais como inibidores da protease e inibidores de transcriptase reversa mas não-análogos de nucleosídeos, aumentam a complexidade do manuseio terapêutico e os riscos pertencentes ao DDI⁽⁴⁻⁷⁾.

Os agentes da terapia antirretroviral (ART) representam um dos principais grupos terapêuticos com o maior potencial para DDI. Tanto os inibidores de protease quanto os análogos de nucleosídeos são substratos e moduladores do sistema de enzima citocromo P450⁽⁶⁻⁹⁾. O consenso internacional e as orientações nacionais para o manuseio de pacientes com HARRT devem ter a posição de evitar dificuldades decorrentes da DDI. Apesar disso, estudos conduzidos em países diferentes indicam que a prevalência do DDI nos usuários de ART no contexto ambulatorio varia de 21.5% a 67.1%, dependendo da idade dos indivíduos, as classes terapêuticas em que estão envolvidos e o banco de dados usado para analisar a DDI⁽⁸⁻⁹⁾. Participantes

expostos ao DDI mostraram uma redução na adesão ao tratamento⁽⁹⁾.

A fiscalização pós-comercialização relatou o uso de HARRT focado na identificação das potenciais interações droga-droga (PDDI), particularmente no Brasil onde existem mais de 405,000 indivíduos envolvidos no tratamento, o que pode contribuir para um melhor entendimento e manuseio da relevância clínica do PDDI⁽¹⁰⁾. O termo PDDI se refere a possibilidade de uma medicação específica alterar a intensidade dos efeitos farmacológicos de outra medicação: desse modo, aumentando ou diminuindo o efeito terapêutico e/ou reações adversas, ou as respostas distintas das que são originalmente decorrentes das medicações.

Nesse contexto, é fundamental o conhecimento dos profissionais de saúde em relação ao PDDI em pessoas sujeitas ao tratamento antirretroviral, bem como a prescrição deve considerar as características das drogas, e, especialmente, as possibilidades dessas interações. A literatura científica mostra que alguns estudos na área são guiados por enfermeiros, embora a rotina de medicamentos deva ocupar uma posição estratégica nas interações precipitantes para possibilitar os enfermeiros de examinar seu trabalho diário, e interferir com medicação de rotina para prevenir as reações de ocorrências adversas, em decorrência das interações medicamentosas. O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência das potenciais interações droga-droga em pacientes com HIV submetidos ao HARRT, identificar a principal PDDI nesse grupo e os fatores associados.

Métodos

Esse estudo de corte transversal foi feito na clínica de doenças infecciosas da Universidade Hospital de Santa Maria/RS/Brasil durante o período de janeiro a junho de 2012. Essa clínica da região sul do Brasil trata aproximadamente 432 pacientes anualmente. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa na Universidade Federal de Santa Maria, Brasil, sob o número CAAE 0332.0.243.000-11. No momento da chegada de um participante, o documento de Consentimento Informado era fornecido e com tempo para estudá-lo. Posteriormente, eles tiveram a chance de fazer perguntas e se aplicaram questionários em caráter restrito, para manter a confidencialidade do diagnóstico da infecção pelo HIV e os dados entregues. Todos os participantes deram informes de consentimento por escrito antes da coleta de dados.

Participantes do estudo se voluntariaram para formar uma amostra de conveniência, determinada usando a lista de registro de pacientes na clínica. Consecutivamente, o estudo compreendeu participantes

adultos, infectados com HIV, registrados com uma unidade de distribuição de drogas, e sendo monitorados em um ambiente ambulatorial de doenças infecciosas. Foram excluídos indivíduos cujo regime HARRT não foi incluso em seus prontuários e performance de tratamento para tuberculose, por causa do uso de mais interações de drogas e haver um período limitado para o tratamento. Os seguintes parâmetros foram usados para calcular o tamanho da amostra: tamanho da população, 432 indivíduos; erro tipo 1 (α), 0.05; poder do teste ($1-\beta$), 0.90. De acordo com esses critérios, o tamanho da amostra resultou em 179 participantes.

As informações necessárias foram obtidas através de entrevistas com os participantes e referindo-se aos prontuários destes pacientes. A variável dependente foi PDDI em HARRT. Para conseguir informações sobre os medicamentos, fizemos a seguinte pergunta: "qual droga antirretroviral os participantes usam?", e para o uso de drogas, foi feita a seguinte pergunta: "quais são os outros medicamentos que fazem uso?".

Tivemos dois sets de variáveis independentes, sociodemográfico/clínico (idade, gênero, educação, status civil, renda familiar, tempo de diagnóstico, consumo de droga, ingestão de álcool, contagem de células T CD4⁺ e carga viral) e HARRT (adesão ao HARRT, tempo de tratamento, polifarmácia e a notificação de reações adversas como resultado da HARRT).

Para avaliar a adesão ao HARRT, nós usamos o "questionário para avaliação de a adesão à ART em pessoas com HIV/aids (CEAT-VIH)" traduzido para o Português e validado⁽¹¹⁾. Para avaliar o consumo de álcool, o questionário CAGE foi usado⁽¹²⁾. Polifarmácia foi considerada quando o paciente usa cinco ou mais medicamentos⁽¹³⁾.

Os medicamentos foram, inicialmente, classificados pelo sistema anatômico terapêutico químico (ATC) da Organização World Health, que divide substâncias em diferentes grupos, de acordo com o órgão ou sistema o qual eles agem e em suas propriedades química, farmacológica e terapêutica⁽¹⁴⁾. O nível cinco deste sistema, que representa químicos, foi usado para a identificação do DDI. Usando o primeiro nível desse sistema, os seguintes grupos foram encontrados: Grupo J (Anti-Infecciosos Para Uso Sistemático); Grupo N (Sistema Nervoso); Grupo M (Sistema Músculo Esquelético).

Todas as medicações co-administradas foram incluídas na análise PDDI, usando banco de dados eletrônicos, Micromedex→ Healthcare Series. Esse banco de dados permite classificar segundo a gravidade e efeito do DDI. Em adição, ele oferece a descrição de impactos clínicos do DDI.

A estatística descritiva foi utilizada para a apresentação das PDDI e Pearson Chi-quadrado e os teste exatos de Fisher foram utilizados para a análise bivariada dos dados. Regressão logística binária foi usada para obter estimativas da razão de possibilidades (odd's ratio/OR) e intervalos de confiança. Valores de P inferiores a 0.05 foram considerados estatisticamente significantes.

Resultados

Os indivíduos incluídos foram 161 participantes submetidos ao HARRT, dos quais 52.2% (n = 84) foram expostos à PDDI. A média de carga viral foi 5658.89 ± 30020.70 cópias/ml, e a contagem média de célula T CD4⁺ foi de 476.17 ± 269.69 células/ μ l. Cerca de 44% da população teve alguma doença oportunista no último ano, no entanto, não esta presente no período da coleta de dados.

Os grupos, de indivíduos expostos ao potencial PDDI e não expostos à PDDI, não mostraram diferenças pertencentes a gênero, idade, consumo de álcool, uso de drogas, adesão da terapia ou informação de reações adversas. A polifarmácia (p = 0.000) e o tempo de tratamento (p = 0.00) mostraram uma associação significativa com a presença de DDI.

A idade média no grupo de indivíduos expostos ao potencial PDDI e não expostos à PDDI foi 44.1 ± 10.5 anos e 41.0 ± 10.3 anos, respectivamente (intervalo: 22-67 anos). Dentre indivíduos expostos à PDDI, 7.1% eram idosos, enquanto dentre indivíduos não expostos à PDDI, 5.2% eram idosos. Houve diferença estatisticamente significativa (p = 0.001) entre a média de drogas utilizadas no grupo PDDI, a média foi de 5.08 ± 0.92 e no grupo não-PDDI foi 4.01 ± 0.14 . A média de ART foi estatisticamente significativa (p = 0.001), os indivíduos têm utilizado 4.68 ± 0.66 e 0.33 ± 3.87 respectivamente, nos grupos PDDI e não-PDDI. A média de tempo de tratamento no grupo PDDI foi de 7.17 ± 4.43 , e o grupo não-PDDI foi de 5.26 ± 4.29 anos, com uma significativa diferença entre os dois grupos (p = 0.001).

Foram identificados 29 medicamentos diferentes consumidos pelos indivíduos neste estudo. Cerca de metade (51.8%) deles eram agentes anti-infecciosos sistêmicos (Grupo J), 44.8% eram para o sistema nervoso (Grupo N), e 3.4% tinham modos de ação no sistema musculoesquelético (Grupo M).

Os medicamentos do Grupo J incluíam lamivudina (99.4%), abacavir (77%), zidovudina (77%), efavirenz (49.7%) e ritonavir (49.1%). Dentre os medicamentos usados para ART, 40% e 33.4% eram Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos e

inibidores da protease, respectivamente, e cerca de um terço deles eram substratos do sistema.

No Grupo N, os medicamentos mais usados foram diazepam (44.8%), amitriptilina (20.7%), clonazepam (17.2%) e fluoxetina (17.2%). Destes, 76.9% eram inibidores do sistema Citocromo P450.

Foram 218 PDDI identificadas, dos quais 79.8% ocorreram entre os agentes ART usados em HARRT, 12.8% entre HARRT e o Grupo N, 4.2% entre as drogas afetando o SNC (Sistema Nervoso Central), e 3.2% álcool e o Grupo N. Entre os participantes que consumiam álcool, os medicamentos mais usados em larga escala

foram lamivudina (100%) e abacavir (79%), zidovudina (79%), efavirenz (53.5%), ritonavir (46.5%) e lopinavir (25.6%).

No grupo PDDI, a média de interações entre ART por paciente foi de 2.07 ± 0.75 , e entre todas as classes terapêuticas foi 2.63 ± 1.42 .

O PDDI pode resultar em mudanças na concentração de plasma dos medicamentos (73.9%), e reduzir a eficácia terapêutica dos medicamentos (62.7%). Entre as manifestações clínicas, foi cardiotoxicidade (18%). A Tabela 1 mostra os fatores de risco para as potenciais interações medicamentosas.

Tabela 1 - Regressão logística dos fatores associados com as potenciais interações medicamentosas. Santa Maria, RS, Brasil, 2012

Variável	OR*	p†	IC‡	
			Menor	Maior
Gênero				
Masculino (referência), Feminino	0.974	0.934	0.525	1.809
Grupo de idade				
Adulto (referência), Idoso	0.712	0.61	0.193	2.62
Alcoólico				
Sim, Não (referência)	1.22	0.574	0.607	2.46
Uso ilegal de droga				
Sim, Não (referência)	1.3	0.65	0.41	4.05
contagem de células T CD4 ⁺ (células/ μ l)				
≤ 200 células/ μ l– ≥ 201 células/ μ l (referência)	0.86	0.71	0.393	1.89
Carga viral (cópias/ml)				
≤ 400 cópias/ml (referência)– ≥ 401 cópias/ml	0.84	0.69	0.35	2.01
Polifarmácia (uso de cinco ou mais medicamentos)				
Sim, Não (referência)	380.00	0.00	48.69	2965.33
Tempo de tratamento (anos)				
≤ 5 anos (referência)– ≥ 6 anos	2.4	0.007	1.27	4.53
Adesão à HARRT				
baixa adesão, alta adesão (referência)	1.21	0.64	0.36	1.88
Parou de tomar antirretrovirais por algum tempo				
Sim, Não (referência)	2.95	0.84	0.86	10.05
Reações adversas a medicamentos				
Sim, Não (referência)	1.4	0.38	0.65	3.02
Relatos de efeitos colaterais associados com ART				
Sim, Não (referência)	1.35	0.349	0.71	2.54

*Razão de Possibilidades (OR, *odds ratio*);

† Regressão Logística Binária

‡ IC, Intervalo de Confiança

Foi observado que em todos os níveis de gravidade, houve predominância no grupo com tratamento de PDDI

excedendo 6 anos. Houve uma diferença estatística significativa ($p < 0.01$) entre os grupos de pacientes

com tratamento de até 5 anos e com 6 anos ou mais, com a presença de PDDI.

Os DDIs de HARRT são mostrados na Tabela 2. Ritonavir foi o medicamento usado para ART com mais

DDI (64.9%). Entre os medicamentos que afetam o SNC (Sistema Nervoso Central), diazepam (8.2%) teve mais PDDI.

Tabela 2 - As dez potenciais interações medicamentosas entre antirretroviral com suas gravidade e mudanças na documentação. Santa Maria, RS, Brasil, 2012

Droga 1	Droga 2	%	Gravidade	Evidência	Efeitos*
Ritonavir Lopinavir	Zidovudina	39	Moderado	Bom	redução da biodisponibilidade de zidovudina
Ritonavir Lopinavir	Tenofovir	17.4	Moderado	Bom	aumento da biodisponibilidade de tenofovir
Atazanavir	Ritonavir	12.8	Moderado	Excelente	aumento do risco de prolongamento do intervalo de PR
Bromazepam Diazepam Clonazepam	Ritonavir	6.4	Moderado	Bom	aumento do risco de extrema sedação e confusão, aumento de concentrações de soro de clonazepam e potencial toxicidade, aumento de concentrações plasmáticas do bromazepam
Atazanavir	Tenofovir	4.6	Alta	Excelente	diminuição das concentrações de atazanavir/exposição e/ou aumento das concentrações de tenofovir
Darunavir	Ritonavir	2.3	Alta	Bom	diminuição da exposição ao darunavir
Diazepam	Etanol	2.3	Moderado	Justo	aumento da sedação
Darunavir	Tenofovir	1.8	Moderado	Excelente	aumento da exposição ao tenofovir
Diazepam	Fluoxetina	1.4	Menor	Bom	elevadas concentrações de soro do diazepam
Fluoxetina	Ritonavir	1.4	Alta	Excelente	aumento da exposição a fluoxetina; aumento do risco de prolongamento do intervalo QT

*Banco de dados eletrônico do Micromedex® Healthcare Series

Dentre os pacientes com PDDI, 60.7% mostraram dois PDDIs e 16.7% mostraram três PDDIs. Cerca de dois entre três indivíduos foram expostos de quatro a nove PDDIs.

Discussão

Apesar da evidência das orientações internacionais e brasileiras para a HARRT, e os problemas das interações e potenciais eventos adversos associados com a mesma^(8-9,15), a prevalência neste estudo (52.2%) foi maior em comparação a outras pesquisas conduzida com adultos para tratamentos ambulatoriais, na Índia (21.5%)⁽⁸⁾, no Reino Unido (27%)⁽⁹⁾ e na Inglaterra (35%)⁽⁹⁾. A possível explicação para essa diferença é o fato desse estudo ter olhado para o PDDI entre medicamentos de grupos com alto potencial de interações (antirretroviral, sistema nervoso central e etanol). Além disso, a média geral de drogas consumidas e a idade dos participantes, nesta investigação, foi maior comparada aos outros estudos.

O fato de que a prescrição das drogas antirretrovirais foi mantida pelos especialistas em doenças infecciosas, que cuidam das orientações especiais na vida diária, deveria ter contribuído para a prevalência reduzida

do PDDI. No entanto, isso não é o que realmente aconteceu, considerando que a taxa de interações de drogas foi alta. A investigação encontrou que 32.5% dos médicos que prescreveram ART não tinham nenhum tipo de especialização, o que pode influenciar a ocorrência de DDI⁽¹⁶⁾.

Em linha com outras investigações que analisaram ART, a associação entre polifarmácia e PDDI foi confirmada⁽⁹⁾. Polifarmácia é um fator de risco em pacientes sob HARRT, e se relaciona, particularmente, com aqueles indivíduos que têm um regime de tratamento, com, ao menos, uma medicação não pertencente ao grupo ART, o que pode ser agravado pela idade⁽¹⁷⁾. Idosos possuem uma probabilidade de 51% de DDI, e jovens uma chance de 35%, no caso do uso de 6 ou 7 medicamentos, respectivamente⁽¹⁷⁾.

A adição de cada terapia de medicamento aumenta o risco de eventos adversos em 10%, incluindo DDI⁽¹⁷⁾. Apesar do risco de DDI associado com a polifarmácia, essa estratégia é crítica nos pacientes infectados com HIV. A primeira linha do tratamento inicial, tipicamente, inclui três ART, dois análogos de nucleosídeos, e não-análogos de nucleosídeos. A primeira linha de tratamento consiste em tenofovir, lamivudina e efavirenz, e a segunda linha de tratamento consiste em inibidor de

protease e análogos de nucleosídeos⁽¹⁵⁾. Além disso, nos casos em que há a presença de infecções oportunistas ou comorbidades, a polifarmácia é obrigatória⁽¹⁵⁾.

O tempo de exposição à HARRT igual ou acima de 6 anos foi associado um duplo aumento de 2.4 em PDDI. Durante o tratamento, pode haver novos medicamentos ART de outras classes (por exemplo, drogas afetando o sistema central nervoso) para tratar distúrbios psiquiátricos, como ansiedade e depressão. Esses pacientes também podem começar com o consumo recreativo de álcool. Há evidências de que a depressão afeta cerca de 21% dos pacientes com HIV, e os indivíduos com este transtorno estão em 19 vezes maior em que o risco do abuso de álcool⁽¹⁸⁾.

Assim, a maior exposição à HARRT causa aumento da frequência das reações adversas a medicamentos. As evidências sugerem que a incidência das reações adversas aos medicamentos é cerca de 50% em adultos que recebem HARRT em ambulatório⁽¹⁹⁾. A presença de reações adversas ao medicamento é 1.6 vezes maior em pessoas com a contagem das células T CD4⁺ abaixo de 200 células/ μ l⁽²⁰⁾. Isso pode estar associado com o maior número de drogas usadas por indivíduos que o número menor destas células. Portanto, são essenciais os recursos terapêuticos para combater a infecção pelo HIV e infecções oportunistas.

Neste estudo, os valores da contagem das células T CD4⁺ e carga viral não mostraram associação com a presença de PDDI. No entanto, outros autores observaram uma associação do evento com uma contagem inferior a 200 células/ μ l^(9,20), acrescentando que a DDI pode afetar a saúde dos pacientes.

Uma parte significativa de PDDI pode ser atribuída ao fato que 100% do ART, neste estudo, são metabolizados pelo sistema da enzima citocromo P450, agindo como substratos (isoenzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C19, 2D6, e 3A4), inibidores (isoenzimas 1A2, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4,) e indutores (isoenzimas 1A2, 2B6, 2C8/9, e 3A4)⁽⁴⁾. Teoricamente, a coadministração de inibidores ou indutores pode causar mudanças clinicamente significantes em farmacocinética e farmacodinâmica de outros medicamentos (substratos). No entanto, a taxa e extensão do metabolismo são dependentes na expressão dessas isoenzimas, que podem ser influenciadas por polimorfismos genéticos. Estima-se que a genética pode explicar 20–95% da variabilidade em resultados terapêuticos e tóxicos, incluindo DDI⁽²¹⁾. Na avaliação de um DDI específico, é importante perceber o potencial inibitório relativo da droga para a enzima em particular⁽²²⁾.

A co-administração do ART e outros medicamentos podem resultar em mudanças importantes nos níveis séricos, muitas das quais estão relacionadas a eventos

adversos evitáveis. Há evidências de que HARRT, sozinho ou combinado com outros medicamentos, incluindo ação no SNC, altera o metabolismo CYP450, que foi observado no presente estudo, especialmente nos PDDIs de moderada e superior severidade⁽⁶⁻⁷⁾.

Independentemente do tempo de tratamento, 68.3% dos PDDI foram classificados como moderados. Dentre estes, 12.8% incluíram ART e agentes que agem no SNC (benzodiazepinas, antidepressivos e neurolépticos) com o impacto clínico de sedação excessiva e confusão⁽⁶⁻⁷⁾. Considerando que os usuários dessas drogas estão na comunidade, incluindo comunidades industriais em desenvolvimento, essa reação pode interferir com a qualidade da vida e levar a consequências negativas. Nestes casos, deve-se considerar a modificação da terapia. Por exemplo, em PDDI de diazepam e ritonavir, o uso de benzodiazepina, tal como lorazepam, poderia prevenir um aumento do efeito de sedação⁽²³⁾.

Embora não tenha havido nenhum relato de PDDI entre ART e outros medicamentos e álcool que tenha resultado na redução dos níveis de soro de ART, o uso concomitante destes com HARRT não podem ser negligenciados, particularmente com o risco de ocorrência de falha terapêutica⁽²⁴⁾.

Apesar da conotação negativa do PDDI, é necessário considerar que cerca de dois quintos do PDDI (41.7%) identificados entre as ART foram benéficas, sendo usadas na clínica como uma estratégia terapêutica. As evidências apontam que o inibidor de protease usado em associação com baixa dose de ritonavir (100 a 200 mg) aumentou a supressão da replicação viral. Essa dosagem indica que o ritonavir é um inibidor potente da isoenzima de CYP3A4; por isso, é utilizado como um adjuvante com outro inibidor de protease, excepto para o nelfinavir. A associação do inibidor de protease com o ritonavir proporciona níveis elevados de soro, estável e de longa duração de inibição de protease, aumentando seu poder de inibição viral e reduzindo a ocorrência de mutações de resistência⁽²⁵⁾. O uso concomitante de tenofovir e atazanavir aumenta os níveis plasmáticos em um mínimo de 35%. A combinação de tenofovir e darunavir aumenta a concentração plasmática máxima em 16% e a concentração plasmática mínima de darunavir e tenofovir em 24% e 37%, respectivamente. A associação de ritonavir e tenofovir aumenta a exposição de tenofovir em 20%.

No entanto, a prescrição médica é o ponto de origem para o uso da droga, a cuidadosa validação do regime de tratamento pode identificar e prever o DDI e outros potenciais problemas relacionados aos medicamentos. As PDDI identificadas neste estudo, particularmente aquelas que envolvem o sistema

CYP450 podem ser prevenidas, ou através da apropriada titulação da dose da droga e vigilância clínica⁽⁸⁾ do paciente. Desta forma, os prescritores devem analisar os aspectos dos pacientes para avaliar o risco-benefício de continuar ou combinar medicamentos. Além disso, o acompanhamento dos pacientes por meio de visitas domiciliares, realização de testes clínicos e bioquímicos, antes e depois da introdução de outros medicamentos, certamente contribuem para uma redução de PDDI.

Para a enfermagem, apesar da existência de rotinas institucionalizadas, deve-se interferir na execução para a assistência que pode prevenir a ocorrência de interações de drogas, bem como para garantir a prática segura quando em ambientes hospitalares. O planejamento de administração de horários e intervalos entre as drogas são medidas práticas contra a ocorrência de PDDI⁽²⁶⁾. Os dados deste estudo podem ser imediatamente aplicados na prática clínica, permitindo aos enfermeiros através do conhecimento dos princípios da farmacocinética e farmacodinâmica de PCI em pacientes sob tratamento antirretroviral e fatores predisponentes, identificar possíveis eventos adversos relacionados ao seu uso.

O estudo possui limitações. A análise de DDI foi feita a partir de uma amostra conveniência dos pacientes em atendimento ambulatorial, aspecto que limita a aplicabilidade dos resultados para a população geral, especialmente em pacientes assistidos em outros níveis de cuidados de saúde. Não foi realizada avaliação clínica individual dos riscos e benefícios do DDI. Algumas terapias de combinação identificadas como DDI podem ter sido necessárias, em decorrência da baixa tolerância do paciente a certos medicamentos, ou indisponibilidade de alternativas terapêuticas com menor potencial de interação.

Embora o estudo não tenha sido desenhado para investigar o impacto clínico do DDI, as descobertas, ainda que limitadas, são relevantes para pacientes com HIV, especialmente por apontar os grupos mais vulneráveis à DDI. Adicionalmente, os regimes terapêuticos usados em pacientes com HIV são bastante similares no mundo todo, principalmente depois do advento do HAART. Geralmente, a prescrição destas drogas é de responsabilidade do infectologista, um aspecto que reduz a variabilidade da prática clínica.

Embora haja contribuições, particularmente no Brasil por ser o país com o segundo maior número de pessoas infectadas com HIV e pioneiro na natureza desse estudo, é importante salientar as limitações da pesquisa.

Potenciais interações medicamentosas podem ter sido subestimadas devido à falta de informações sobre comorbidades, infecções oportunistas, auto medicação sem prescrição médica, modo prático e

o uso de plantas medicinais. Não fomos capazes de analisar os reais resultados decorrentes das interações medicamentosas, que podem ser bastante difíceis, dado que o estabelecimento de causa e efeito é complexo, particularmente pela presença de polifarmácia, características potencialmente interativas de muitos antirretrovirais e o potencial ajuste da dose de co-medicação para superar um certo PDDI.

Conclusões

Foram encontrados como fatores de risco para a ocorrência das potenciais interações droga-droga o uso de cinco ou mais medicamentos, e o período de terapia antirretroviral sendo superior a seis anos. No contexto da farmacoepidemiologia antirretroviral, as potenciais interações medicamentosas identificadas neste estudo de severidade moderada e superior são eventos que não somente afetam a resposta terapêutica levando a toxicidade nos sistemas nervoso central e cardiovascular, mas também podem interferir nos testes usados para a detecção da resistência do HIV aos medicamentos antirretrovirais.

Referências

1. World Health Organization (WHO). [Internet]. Fact sheet: 2014 statistics. In: UNAIDS, editor. Geneva: UNAIDS; 2014. [Access July 16 2014] Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/factsheet/2014/20140716_FactSheet_en.pdf
2. Lombardo Pereira G, Costa Aguiar BG. Envejeciendo con AIDS o el AIDS en el envejecimiento: perfil epidemiológico en un hospital de la Universidad de Rio de Janeiro. *Enferm Global*. [Internet]. 2012 [Acceso 12 Enero 2013];11(2):10-20. Available from: <http://revistas.um.es/eglobal/article/view/150251/133321>
3. Bae JW, Guyer W, Grimm K, Altice FL. Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. *AIDS*. [Internet]. 2011 [Access July 20 2014];25(3):279-90. Available from: <http://journals.lww.com/aidsonline/pages/articleviewer.aspx?year=2011&issue=01280&article=00001&type=abstract>
4. Hisaka A, Ohno Y, Yamamoto T, Suzuki H. Prediction of pharmacokinetic drug-drug interaction caused by changes in cytochrome P450 activity using in vivo information. *Pharmacol Ther*. [Internet]. 2010 [Access July 20 2014]; Feb;125(2):230-48. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725809002186>

5. Dormann H, Sonst A, Müller F, Vogler R, Patapovas A, Pfistermeister B, et al. Adverse drug events in older patients admitted as an emergency: the role of potentially inappropriate medication in elderly people (PRISCUS). *Dtsch Arztebl Int.* [Internet]. 2013 [Access July 20 2014];110(13):213-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3627162/>
6. Repetto MJ, Petitto JM. Psychopharmacology in HIV-infected patients. *Psych Med.* [Internet]. 2008 [Access July 20 2014];70(5):585-92. Available from: <http://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/pages/articleviewer.aspx?year=2008&issue=06000&article=00010&type=abstract>
7. Watkins CC, Pieper AA, Treisman GJ. Safety considerations in drug treatment of depression in HIV-positive patients: an updated review. *Drug Saf.* [Internet] 2011 [Access July 10 2014];34(8):623-39. Available from: <http://link.springer.com/article/10.2165%2F11592070-000000000-00000>.
8. Rajesh R, Vidyasagar S, Varma DM, Naik A, Hegde BM, Guddattu V, et al. A prospective study of highly active antiretroviral therapy in Indian human immunodeficiency virus positive patients. *Int J Risk Saf Med.* [Internet] 2013 [Access July 20 2014];25(1):53-65. Available from: <http://content.iospress.com/articles/international-journal-of-risk-and-safety-in-medicine/jrs580>
9. Marzolini C, Back D, Weber R, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, et al. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother.* [Internet]. 2011 [Access July 20 2014];66(9):2107-11. Available from: <http://jac.oxfordjournals.org/content/66/9/2107.long>
10. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde [Internet]. Boletim Epidemiológico – HIV e AIDS. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. 95 p. [Acesso 11 jun 2015]. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58534/boletim_aids_11_2015_web_pdf_19105.pdf
11. Remor E. Valoración de la adhesión al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH+. *Psicothema.* [Internet] 2002 [Access July 20 2014];14(2):262-7. Available from: <http://www.psicothema.com/psicothema.asp?id=718>
12. Paz GJd Filho, Sato LJ, Tuleski MJ, Takata SY, Ranzi CCC, Saruhashi SY, et al. Emprego do questionário CAGE para detecção de transtornos de uso de álcool em pronto-socorro. *Rev Assoc Med Bras.* [Internet]. 2001 [Access July 20 2014];47:65-9. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v47n1/a32v47n1.pdf>
13. Gorard DA. Escalating polypharmacy. *QJM.* [Internet]. 2006 [Access Fev 15 2015];99(11):797-800. Available from: <http://qjmed.oxfordjournals.org/content/99/11/797.long>
14. World Health Organization (WHO). [Internet] Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Geneva: WHO; 2015. [Access July 20 2015] Available from: http://www.whooc.no/filearchive/publications/2015_guidelines_web.pdf
15. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde [Internet]. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV: 2008. Brasília: Ministério da Saúde; 2008. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/publicacao/2007/suplemento_consenso_adulto_01_24_01_2011_web_pdf_13627.pdf
16. Scheffer MC, Escuder MM, Grangeiro A, Castilho EAd. Formação e experiência profissional dos médicos prescritores de antirretrovirais no Estado de São Paulo. *Rev Assoc Med Bras.* [Internet]. 2010 [Acesso 18 jun 2015];56:691-6. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302010000600020
17. Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. *Drugs Aging.* [Internet]. 2013 [Access July 17 2015];30(8):613-28. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3715685/>
18. L'Akoa RM, Noubiap JJ, Fang Y, Ntone FE, Kuaban C. Prevalence and correlates of depressive symptoms in HIV-positive patients: a cross-sectional study among newly diagnosed patients in Yaounde, Cameroon. *BMC Psychiatry.* [Internet]. 2013 [Access July 17 2015];13:228. Available from: <http://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-13-228>
19. Srikanth BA, Babu SC, Yadav HN, Jain SK. Incidence of adverse drug reactions in human immune deficiency virus-positive patients using highly active antiretroviral therapy. *J Adv Pharm Technol Res.* [Internet] 2012 [Access July 17 2015];3(1):62-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3312730/>
20. Modayil RR, Harugeri A, Parthasarathi G, Ramesh M, Prasad R, Naik V, et al. Adverse drug reactions to antiretroviral therapy (ART): an experience of spontaneous reporting and intensive monitoring from ART centre in India. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* [Internet] 2010 [Access May 9 2015];19(3):247-55. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.1907/abstract;jsessionid=9BE1BFECA823F194762BE9A8577EB6F0.f02t02>
21. Llerena A. Clinical pharmacology of drug metabolism and drug interactions: clinical, interethnic and regulatory aspects. *Drug Metabol Drug Interact.* [Internet]. 2013 [Access July 17 2015];28(1):1-3. Available from: <http://www.degruyter.com/view/j/>

dmdi.2013.28.issue-1/dmdi-2013-0010/dmdi-2013-0010.xml

22. Yap KY, Tay WL, Chui WK, Chan A. Clinically relevant drug interactions between anticancer drugs and psychotropic agents. *Eur J Cancer Care (Engl)*. [Internet] 2011 [Access July 17 2015];20(1):6-32. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2354.2009.01113.x/abstract>

23. Goncalves LS, Goncalves BM, de Andrade MA, Alves FR, Silva-Junior A. Drug interactions during periodontal therapy in HIV-infected subjects. *Mini Rev Med Chem*. [Internet]. 2010 [Access July 17 2015];10(8):766-72. Available from: <http://www.eurekaselect.com/86461/article>

24. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde [Internet]. Protocolo de assistência farmacêutica em DST/HIV/Aids: recomendações do Grupo de Trabalho de Assistência Farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. [Acesso 24 jan 2015. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_assistencia_farmaceutica_aids.pdf

25. Larson KB, Wang K, Delille C, Otofokun I, Acosta EP. Pharmacokinetic enhancers in HIV therapeutics. *Clin Pharmacokinet*. [Internet]. 2014 [Access July 17 2015];53(10):865-72. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40262-014-0167-9>

26. Secoli SR. Drugs interactions: fundamental aspects for clinical practice nursing. *Rev Esc Enferm USP*. [Internet]. 2001 [Access July 21 2015];35(1):28-34. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342001000100005

Recebido: 8.8.2015

Aprovado: 14.8.2016

Correspondência:
Wendel Mombaqué dos Santos
Universidade Federal de Santa Maria
Av. Roraima, 1000
Bairro: Camobi
CEP: 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil
E-mail: wendelmombaque@hotmail.com

Copyright © 2016 Revista Latino-Americana de Enfermagem

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons CC BY.

Esta licença permite que outros distribuam, remixem, adaptem e criem a partir do seu trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que lhe atribuam o devido crédito pela criação original. É a licença mais flexível de todas as licenças disponíveis. É recomendada para maximizar a disseminação e uso dos materiais licenciados.