

Potenciais interações medicamentosas em pacientes com artrite reumatoide

Fabiola Bagatini¹, Carine Raquel Blatt², Gabriela Maliska³, Gunter Voges Trespash³, Ivânio Alves Pereira⁴, Adriana Fontes Zimmermann⁵, Bernd Heinrich Storb⁶, Marení Rocha Farias⁷

RESUMO

Introdução: O termo polifarmácia, ou seja, a utilização concomitante de múltiplos fármacos pelo mesmo indivíduo vem sendo amplamente associado a pacientes institucionalizados e idosos, no entanto pode ocorrer em grupos de pacientes portadores de doenças crônicas como artrite reumatoide (AR). **Objetivo:** Quantificar a polifarmácia em um grupo de pacientes com AR e realizar um levantamento sobre o risco de potenciais interações indesejáveis entre os medicamentos utilizados no manejo dessa doença e os fármacos utilizados em enfermidades não crônicas. **Métodos:** Realizou-se um estudo de coorte com 103 pacientes portadores de AR, atendidos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica/MS, Florianópolis/SC. Os pacientes foram acompanhados mensalmente, por meio de fichas. As interações medicamentosas foram identificadas pelo *Drugdex System – Thomson Micromedex® – Interactions*. **Resultados:** Observou-se a presença de polifarmácia em 95,1% dos pacientes e de 19 potenciais interações indesejáveis entre os medicamentos utilizados por 74 pacientes, em média $3,0 \pm 1,2$ interações/paciente. Todas as potenciais interações estavam relacionadas a metotrexato. Omeprazol foi o principal representante, correspondendo a 29,3% delas, seguido por diclofenaco sódico (17,6%) e dipirona sódica (13,2%). **Conclusão:** Considerando que este estudo confirma que a polifarmácia é uma prática comum na terapêutica dos pacientes portadores de AR, deve haver maior vigilância acerca de efeitos adversos ou de redução da efetividade de determinados fármacos devido às suas interações farmacológicas.

Palavras-chave: artrite reumatoide, interações de medicamentos, polimedicação, anti-reumáticos.

[Rev Bras Reumatol 2011;51(1):20-39] ©Elsevier Editora Ltda.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica, de caráter autoimune, caracterizada por acometimento poliarticular simétrico progressivo e, em alguns casos, por sintomas extra-articulares.^{1,2}

Estima-se que 0,5% a 1% da população mundial seja acometida pela AR, sendo que as mulheres são de três a quatro vezes mais afetadas do que os homens.^{3,4}

A terapêutica ideal varia de acordo com as características individuais do paciente, tais como estágio da doença, sua atividade e gravidade, bem como a resposta a regimes prévios de

tratamento.^{5,6} Atualmente, existem disponíveis cinco classes de medicamentos que beneficiam pacientes com AR: analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), corticosteroides, drogas modificadoras do curso da doença (DMCDs) e agentes biológicos.

Devido às comorbidades mais prevalentes com o avanço da idade e na presença de outros fatores de risco, como dislipidemias, diabetes melito, hipertensão, obesidade e osteoporose,⁷ a prescrição simultânea de medicamentos é frequente. Em paralelo, há também a utilização de medicamentos para tratamentos sintomáticos e/ou a automedicação que podem incrementar ainda mais a quantidade de medicamentos utilizados.

Submetido em 7/6/2010. Aprovação, após revisão, em 16/12/2010. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse. Comitê de ética nº 193296. Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

1. Farmacêutica – Mestranda em Farmácia, UFSC

2. Farmacêutica – Doutoranda em Farmácia, UFSC; Professora do curso de Farmácia, UniSul

3. Estudante – Graduanda em Farmácia, UFSC

4. Médico-Chefe do Núcleo de Reumatologia, UFSC – Doutor em Reumatologia, USP

5. Médica-Assistente do Núcleo de Reumatologia, UFSC – Doutoranda em Ciências Médicas, UFSC

6. Pesquisador Colaborador – Doutor em Engenharia de Produção, UFSC

7. Farmacêutica Professora do Curso de Pós-Graduação em Farmácia, UFSC. Doutora em Ciências Naturais pelo Pharmazeutisches Institut – Universität Bonn, Alemanha

Correspondência para: Marení Rocha Farias. Universidade Federal de Santa Catarina. Departamento de Ciências Farmacêuticas. Campus Universitário – Trindade. CEP-88040-970. Florianópolis, SC, Brasil. Tel.: 55 48 3721-9567. E-mail: marenif@yahoo.com.br

A polifarmácia merece atenção especial, pois medicamentos são substâncias químicas que podem interagir entre si e com nutrientes ou agentes químicos ambientais, desencadeando respostas indesejadas ou iatrogênicas.^{8,9} Embora não exista consenso sobre qual número expresse polifarmácia, muitos autores a definem como a presença de seis ou mais fármacos em associação ou como a administração de maior número de medicamentos do que os clinicamente indicados.^{10,11}

O termo polifarmácia vem sendo amplamente associado a pacientes institucionalizados e idosos, mas pode ocorrer em outros grupos de pacientes portadores de doenças crônicas, como, por exemplo, AR. Desse modo, este trabalho tem como objetivo quantificar a polifarmácia nesse grupo de pacientes e realizar um levantamento sobre o risco de potenciais interações indesejáveis entre medicamentos utilizados no manejo da AR e aqueles utilizados para o tratamento de enfermidades não crônicas.

METODOLOGIA

Os dados apresentados foram obtidos a partir de um estudo de coorte de pacientes portadores de AR, atendidos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica/MS, na Farmácia Escola UFSC/PMF, em Florianópolis/SC, no período agosto de 2008 a fevereiro de 2010.

A amostra foi constituída por pacientes adultos de ambos os sexos, portadores de AR, residentes no município de Florianópolis e cadastrados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica/MS para receber os medicamentos adalimumabe, infliximabe, etanercepte (agentes biológicos) e leflunomida (DMCD).

Foram excluídos os pacientes que não quiseram ou não puderam participar da pesquisa (20) e considerados perdas aqueles que não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (4), os que abandonaram o estudo (8) e óbito (1), totalizando uma amostra de 103 pacientes. O período de acompanhamento total incluiu um mês de avaliação inicial e o seguimento mensal por 12 meses.

A coleta de dados foi realizada pela autora principal, por meio de entrevistas mensais com os pacientes, no momento da dispensação dos medicamentos, utilizando como instrumento fichas de acompanhamento previamente validadas. As variáveis coletadas foram: sexo, idade, medicamentos utilizados no tratamento da AR e outros medicamentos utilizados no período de estudo com ou sem prescrição médica.

Considerando o número máximo de associações utilizadas pelos pacientes, classificou-se como presença ou não de polifarmácia. Neste estudo, polifarmácia foi definida como a presença de seis ou mais fármacos em associação, não

importando o tempo de duração. Medicamentos de uso tópico, formulações caseiras e soluções oftálmicas não foram incluídos nessa avaliação.

Foram selecionados os fármacos utilizados no tratamento de enfermidades não crônicas para avaliar eventuais interações medicamentosas entre eles e os medicamentos empregados no tratamento da AR. Os medicamentos empregados no tratamento de enfermidades não crônicas foram aqueles utilizados pelos pacientes em qualquer período do estudo e que não possuíam indicação para doenças crônicas. Os medicamentos empregados no tratamento sintomático da AR foram incluídos no grupo de fármacos de enfermidades não crônicas.

Os medicamentos foram classificados de acordo com a Classificação Anatômica-Terapêutica-Química (ATC)¹² em seus grupos terapêuticos.

A classificação ATC é uma classificação internacional recomendada pela Organização Mundial de Saúde, que consiste em classificar os fármacos em diferentes grupos e subgrupos (níveis), de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual atuam e segundo suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas, podendo os subgrupos chegar até o quinto nível, que corresponde à substância ativa propriamente dita.¹²

Foram utilizadas as monografias dos fármacos da base de dados *Drugdex System – Thomson Micromedex® – Interactions*,¹³ a fim de verificar o registro de possíveis interações entre os medicamentos destacados anteriormente.

Verificou-se associação entre a presença de potenciais interações com as variáveis sexo, faixa etária, presença de polifarmácia e esquema terapêutico, que incluiu o metotrexato, utilizando os testes estatísticos do Qui-quadrado (χ^2) e o Teste de Fisher com intervalo de confiança de 95%.

As associações que apresentaram potencial de interação foram classificadas e apresentadas de acordo com a gravidade, documentação disponível e início do efeito, conforme a mesma base de dados.

Quanto à gravidade, as associações foram classificadas em: *contraindicadas*, quando a administração concomitante dos fármacos não é recomendada, *maiores*, quando apresentam ameaça à vida e requerem intervenção médica imediata, *moderadas*, quando há piora no quadro clínico do paciente, havendo necessidade de alteração da terapia medicamentosa instituída, *menores*, quando o paciente apresenta alteração no quadro clínico, porém não exige modificação da terapia medicamentosa.¹³

As evidências científicas disponíveis sobre as interações medicamentosas foram classificadas em: *excelentes*, quando há ensaios clínicos controlados comprovando a existência da interação medicamentosa, *boas*, quando há documentação

da interação, porém faltam ensaios clínicos controlados, *regulares*, quando a documentação que comprova a interação é escassa, mas há considerações farmacológicas para ocorrência da interação, *desconhecidas*, quando não existe documentação na literatura que comprove tal interação medicamentosa.¹³

Em relação ao tempo previsto para o início dos efeitos adversos, as interações foram classificadas em: *rápidas*, quando os eventos adversos da interação ocorrem com menos de 24 horas, *lentas*, quando seus eventos adversos não surgem com menos de 24 horas, *não especificadas*, quando não está documentado na literatura o tempo de início do surgimento dos eventos adversos após a administração simultânea dos fármacos.¹³

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, sob o Parecer nº 103/2008.

RESULTADOS

O sexo feminino representou 89,7% dos pacientes e a faixa etária variou entre 22-83 anos, com mediana de 57,9 anos e média de $57,2 \pm 13,0$.

Na Figura 1 são apresentados os esquemas terapêuticos utilizados pelos pacientes nos tempos 0, 4, 8 e 12 meses de estudo (T0, T4, T8, e T12, respectivamente). Predominaram as combinações de DMCDs (49%, 44%, 39% e 36%, em T0, T4, T8 e T12, respectivamente) e entre DMCD e agentes biológicos (35%, 37%, 35% e 35% em T0, T4, T8 e T12, respectivamente), sendo que o metotrexato esteve associado em aproximadamente 60% dos esquemas terapêuticos. Ao longo do estudo observou-se uma diminuição da associação entre DMCDs e aumento do uso de um agente biológico isolado (de 3% em T0 para 8% em T12) e de DMCD isoladamente (de 15% em T0 para 24% em T12).

A associação entre os medicamentos leflunomida e metotrexato foi o esquema terapêutico predominante em todos os períodos da pesquisa.

A presença de polifarmácia foi verificada em 95,1% dos pacientes (Tabela 1). O número médio mínimo de medicamentos associados por paciente foi $7,5 \pm 3,2$ e o número médio máximo $12,2 \pm 4,1$.

Entre os medicamentos utilizados pelos pacientes acompanhados, foram selecionados para a avaliação do risco de interação apenas aqueles empregados no tratamento de enfermidades não crônicas, correspondentes a 105 substâncias ativas diferentes e 19 grupos terapêuticos.

A Figura 2 apresenta a frequência percentual dos grupos terapêuticos, utilizados no tratamento de enfermidades não crônicas, no período de estudo. Tratando-se de pacientes portadores de AR, os grupos terapêuticos que apresentaram maior frequência foram os anti-inflamatórios (17,6%), analgésicos (17,6%) e corticosteroides (15,8%). Para esses grupos, os

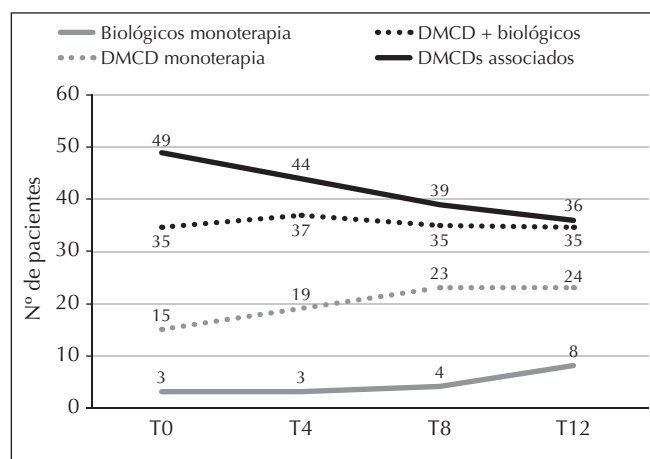


Figura 1
Esquemas terapêuticos utilizados pelos pacientes em tratamento para AR.

Tabela 1
Presença de polifarmácia, número médio mínimo e máximo de medicamentos utilizados pelos pacientes em tratamento para AR

Variáveis	Frequência ou Média ± DP*
Total de Medicamentos Utilizados	1,836
Média do número total de medicamentos utilizados por paciente	17,8 ± 6,9
Média do número mínimo de medicamentos associados por paciente	7,5 ± 3,2
Média do número máximo de medicamentos associados por paciente	12,2 ± 4,1
Presença de Polifarmácia	% (n)
Sim	95,1%
Masculino	9,2% (9)
Feminino	90,8% (89)
Não	4,9%
Masculino	20,0% (1)
Feminino	80,0% (4)

* DP: Desvio-Padrão.

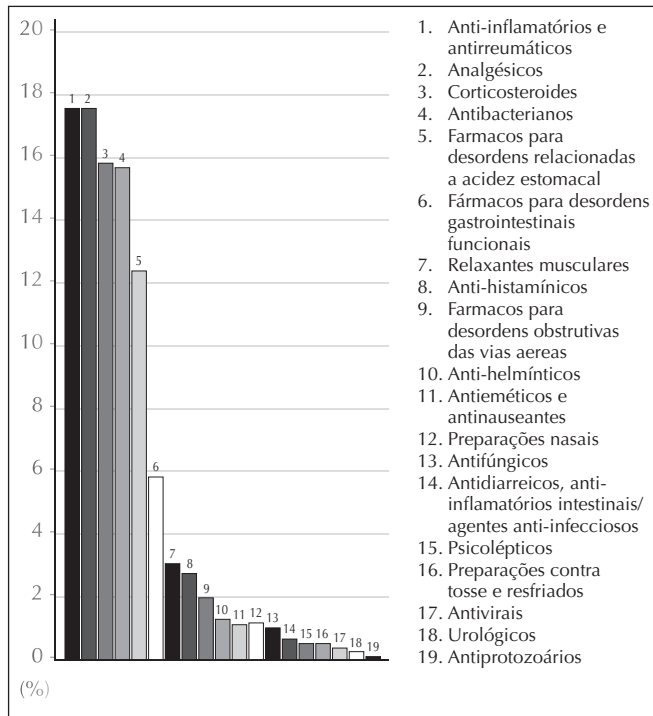


Figura 2
Frequência percentual dos grupos terapêuticos utilizados no tratamento de enfermidades não crônicas pelos pacientes em tratamento para AR.

fármacos mais utilizados foram, respectivamente, diclofenaco sódico (36,4%), paracetamol (43,2%) e prednisona (72,3%).

Na literatura consultada, foram encontradas evidências de 19 potenciais interações, todas relacionadas ao metotrexato (Quadro 1). As associações medicamentosas que apresentaram potenciais interações foram utilizadas por 74 pacientes, totalizando 205 potenciais interações, uma média de $3,0 \pm 1,2$ potenciais interações por paciente. Nove pacientes apresentaram apenas uma potencial interação (Quadro 2).

A literatura aponta ainda três potenciais interações medicamentosas referentes ao difosfato de cloroquina e outras quatro relacionadas ao metotrexato, sendo que nenhum paciente do estudo relatou utilizar tais associações.

A Tabela 2 mostra que, entre as variáveis analisadas, houve apenas correlação positiva entre a presença de polifarmácia e a existência de interações medicamentosas.

O omeprazol foi o principal representante para o risco de potenciais interações medicamentosas identificadas no estudo, correspondendo a 29,3% delas, seguido pelo diclofenaco sódico, com 17,6%, e pela dipirona sódica, com 13,2%.

Em relação à classificação das potenciais interações identificadas no estudo, 78,9% foram classificadas como *maiores*, 21,0% apresentaram documentação *regular* e, em 21%, o início dos efeitos adversos é *rápido* (Quadro 2).

Quadro 1

Distribuição segundo grupo terapêutico, classificação ATC, número de pacientes e possibilidade de interação dos medicamentos utilizados para patologias não crônicas com os medicamentos utilizados no tratamento da AR.

Grupo terapêutico	Medicamentos	ATC	Número de pacientes usando associação e presença de potencial interação								
			LEF ¹	MTX ²	CQN ³	HQC ⁴	ABA ⁵	ADA ⁶	ETA ⁷	INF ⁸	RIT ⁹
Fármacos para tratamento de disfunções relacionadas à acidez	Esomeprazol magnésio	A02BC05	4	3	0	0	0	1	0	2	0
	Famotidina	A02BA03	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	Lansoprazol	A02BC03	1	2	0	0	0	1	0	0	0
	Omeprazol	A02BC01	54	60*	3	5	1	18	8	9	1
	Pantoprazol sódico	A02BC02	2	3*	0	0	0	1	0	0	0
	Rabeprazol sódico	A02BC04	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	Cloridrato de ranitidina	A02BA02	1	2	0	0	0	1	0	1	0
Fármacos para tratamento de disfunções gastrointestinais	Bromoprida	A03FA04	2	2	0	1	0	0	0	1	0
	Domperidona	A03FA03	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	Butilbrometo de escopolamina	A03BB01	3	8	0	0	0	3	0	1	0
	Mucate de isometepteno	A03AX10	5	7	0	0	1	6	0	1	0
	Cloridrato de metoclopramida	A03FA01	10	13	2	0	1	5	0	2	0
	Brometo de otilônio	A03AB06	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Cloridrato de papaverina	A03AD01	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	Brometo de pinavério	A03AX04	1	1	0	0	0	0	0	1	0
Anti-eméticos e antinauseantes	Dimenidrinato	A04AD	2	3	0	0	0	1	0	0	0
	Cloridrato de ondansetron	A04AA01	3	4	1	0	0	1	0	2	0

Antidiarreicos e agentes intestinais anti-inflamatórios e anti-infecciosos	Cloridrato de loperamida	A07DA03	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Nistatina	A07AA02	3	3	0	0	0	0	0	0	0
	Racecadotril	A07XA04	0	1	0	0	0	1	0	0	0
Fármacos urológicos	Cloridrato de fenazopiridina	G04BX06	2	0	0	1	0	0	0	0	0
Corticosteroides	Betametasona	H02AB01	9	8	0	0	0	5	0	1	0
	Deflazacorte	H02AB13	6	4	0	0	0	1	0	2	0
	Dexametasona	H02AB02	4	4	1	0	0	0	0	1	0
	Prednisolona	H02AB06	4	6	0	1	0	3	1	0	0
	Prednisona	H02AB07	62	65	5	6	3	19	7	11	1
	Acetonido de triancinolona	H02AB08	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Antibacterianos	Amoxicilina	J01CA04	10	14*	0		0	2	3	2	0
	Amoxicilina + clavulanato de potássio	J01CE30	5	3*	0	0	0	0	0	1	0
	Azitromicina diidratada	J01FA10	14	10	1	0	0	2	2	2	0
	Benzatina benzilpenicilina	J01CE08	1	2*	0	0	0	1	0	0	0
	Cefalexina monoidratada	J01DB01	8	8	0	0	0	2	1	0	0
	Cloridrato de cefepima	J01DE01	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	Ceftriaxona dissódica	J01DD04	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	Cefuroxima sódica	J01DC02	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	Cloridrato de ciprofloxacino	J01MA02	13	19*	0*	2	1	5	2	5	1
	Claritromicina	J01FA09	2	2	0*	0	0	0	0	0	0
	Cloridrato de doxiciclina	J01AA02	1	1*	0	0	0	0	0	0	0
	Fosfomicina trometamol	J01XX01	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	Sulfato de gentamicina	J01GB03	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	Levofloxacina hemidrato	J01MA12	7	5	0	1	0	0	0	3	0
	Metronidazol	J01XD01	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	Cloridrato de minociclina	J01AA08	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Cloridrato de moxifloxacina	J01MA14	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	Nitrofurantoina	J01XE01	4	3	0	0	0	0	0	0	0
	Nitrofurantoina + sulfametoxipiridazina + fenilzodiamina piridina	J01ED20	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	Norfloxacina	J01MA06	9	4	1	0	1	0	0	0	0
	Sulfametoxazol trimetoprima	J01EE01	3	1*	0	2	0	1	0	0	0
	Cloridrato de tetraciclina	J01AA07	0	1*	0	0	0	0	0	1	0
	Antimicóticos	Cetoconazol	J02AB02	1	1	0	0	0	0	0	0
Fluconazol		J02AC01	5	3	0*	0	0	2	0	1	0
Antivirais	Aciclovir	J05AB01	1	1	0	0	0	0	0	1	0
	Oseltamivir phosphate	J05AH02	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Produtos anti-inflamatórios	Celecoxibe	M01AH01	2	2	0	1	0	1	0	0	0
	Cetoprofeno	M01AE03	5	3*	1	0	0	1	0	0	0
	Sulfato de condroitina + sulfato de glicosamina	M01AX25	3	0	1	0	0	1	0	0	0
	Diclofenaco potássico	M01AB05	1	0*	0	0	0	0	0	0	0
	Diclofenaco sódico	M01AB05	32	36*	2	3	1	12	3	10	1
	Etodolaco	M01AB08	1	1*	0	0	0	0	0	1	0
	Etoricoxibe	M01AH05	3	1	0	0	0	1	0	0	0
	Fenilbutazona cálcica	M01AA01	2	1*	0	0	0	0	0	0	0
	Ibuprofeno	M01AE01	6	4*	3	0	0	2	1	0	0
	Ácido mefenâmico	M01AG01	2	0*	0	0	0	0	0	0	0
	Meloxicam	M01AC06	5	6	3	0	0	1	1	2	0
Produtos anti-inflamatórios	Naproxeno sódico	M01AE02	3	3*	0	0	1	2	0	0	0
	Nimesulida	M01AX17	27	22*	3	1	0	2	3	3	0
	Piroxicam	M01AC01	1	0*	1	0	0	0	0	0	0
	Tenoxicam	M01AC02	3	0*	1	0	0	0	0	0	0

Relaxantes musculares	Carisoprodol	M03BA02	9	6	2	1	0	2	1	1	0
	Cloridrato de ciclobenzaprina	M03BX08	5	3	2	0	0	0	0	0	0
	Citrato de orfenadrina	M03BC51	5	4	0	0	0	1	0	0	0
Analgésicos	Ácido acetilsalicílico	N02BA01	5	3*	0	0	0	0	0	1	0
	Clonixinato de lisina	N02BG61	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	Fosfato de codeína	N02AA08	12	8	1	1	0	2	1	4	0
	Mesilato de diidroergotamina	N02CA01	2	0	1	0	0	0	1	0	0
	Metamizol sódico	N02BB02	28	27*	0	1	2	11	2	4	0
	Cloridrato de naratriptano	N02CC02	1	1	0	1	0	0	0	0	0
	Paracetamol	N02BE01	38	38	4	5	1	10	5	11	0
	Cloridrato de tramadol	N02AX02	3	2	1	0	0	0	0	2	0
Psicolépticos	Cloridrato de hidroxizina	N05BB01	1	2	1	0	0	2	0	1	0
Agentes antiprotozoários	Secnidazol	P01AB07	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Anti-helmínticos	Albendazol	P02CA03	3	1	0	0	0	2	0	0	0
	Ivermectina	P02CF01	4	3	0	0	0	2	0	0	0
Preparações nasais	Cloridrato de oximetazolina	R01AA05	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Cloridrato de fenilefrina	R01BA03	5	1	2	0	0	0	0	0	0
	Sulfato de pseudoefedrina	R01BA03	1	1	0	1	0	0	1	0	0
Fármacos para doenças respiratórias obstrutivas	Acebrofilina	R03DA	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	Dipropionato de beclometasona	R03BA01	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	Budesonida	R03BA02	4	2	0	0	0	0	0	0	0
	Hidrobrometo de fenoterol	R03AC04	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	Fuorato de fluticasona	R03BA05	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fumarato de formoterol	R03AC13	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Brometo de ipratrópio	R03BB01	3	2	0	0	0	0	0	0	0
	Sulfato de salbutamol	R03AC02	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	Teofilina	R03DA04	1	1*	0	0	0	0	0	0	0
	Preparações para tosse e resfriado	Acetilcisteína	R05CB01	2	3	0	0	0	0	1	0
Ambroxol		R05CB06	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Anti-histamínicos	Maleato de carbinoxamina	R06AA08	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	Maleato de clorfeniramina	R06AB04	7	5	1	0	1	1	1	0	0
	Desloratadina	R06AX27	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Maleato de dexclorfeniramina	R06AB02	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	Cloridrato de epinastina	R06AX24	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	Cloridrato de fexofenadina	R06AX26	1	2	0	0	0	0	0	1	0
	Loratadina	R06AX13	3	2	1	0	0	0	0	1	0
	Cloridrato de prometazina	R06AD02	1	1	0	0	0	0	0	0	0

¹LEF: Leflunomida; ²MTX: Metotrexato; ³CQN: Difosfato de Cloroquina; ⁴HCO: Sulfato de Hidroxicloroquina; ⁵ABA: Abatacepte; ⁶ADA: Adalimumabe; ⁷ETA: Etanercepte; ⁸INF: Infliximabe; ⁹RIT: Rituximabe
* Existência de registro de potencial interação medicamentosa na literatura.

DISCUSSÃO

Este estudo visa fornecer informações sobre o risco de potenciais interações medicamentosas em pacientes com AR, já que, no Brasil, há escassez desse tipo de registro, principalmente nesse grupo específico de pacientes e de fármacos.

Estudos têm demonstrado que combinações de DMCDs são mais efetivas do que a monoterapia,^{14,15,16} assim como os agentes biológicos são mais efetivos quando combinados aos DMCDs, em particular o metotrexato,^{17,18,19} o que justifica a estratégia de combinação de DMCDs ou biológicos encontrada na maior parte dos pacientes deste estudo.

O número médio mínimo de medicamentos utilizados por paciente neste estudo foi de $7,5 \pm 3,2$ e o número médio máximo, $12,2 \pm 4,1$. Em um inquérito realizado sobre a utilização de medicamentos por idosos aposentados, a média de medicamentos utilizados foi $4,1 \pm 3,0$.²⁰ Já Loyola Filho *et al.*,²¹ em 2006, descreveram a prevalência do consumo de medicamentos em 1.598 idosos e o número médio de medicamentos consumidos foi igual a 2,18.

A média de medicamentos utilizados e a frequência de polifarmácia em nosso estudo foram superiores aos valores encontrados em outros estudos nacionais,^{22,23} porém os estudos sobre a utilização de medicamentos e do termo polifarmácia,

Quadro 2

Distribuição dos medicamentos que apresentaram registro de potencial interação com o metotrexato, conforme número de usuários, severidade da interação, documentação disponível e início dos efeitos. N = 103 pacientes.

Medicamentos	Número de pacientes que utilizaram a associação com MTX ¹	Gravidade	Evidência	Tempo de início dos efeitos
Ácido acetilsalicílico	3	Maior	Boa	Rápido
Amoxicilina	14	Maior	Boa	Demorado
Amoxicilina + clavulanato de potássio	3	Maior	Boa	Demorado
Benzatina benzilpenicilina	2	Maior	Boa	Demorado
Cetoprofeno	3	Maior	Boa	Demorado
Diclofenaco sódico	36	Maior	Boa	Demorado
Dipirona sódica	27	Maior	Boa	Demorado
Cloridrato de doxiciclina	1	Maior	Boa	Rápido
Etodolaco	1	Maior	Regular	Demorado
Fenilbutazona cálcica	1	Maior	Regular	Demorado
Ibuprofeno	4	Maior	Boa	Demorado
Naproxeno sódico	3	Maior	Boa	Demorado
Nimesulida	22	Maior	Boa	Demorado
Omeprazol	60	Maior	Boa	Rápido
Sulfametoxazol + Trimetoprima	1	Maior	Excelente	Demorado
Cloridrato de ciprofloxacino	19	Moderada	Regular	NE ²
Pantoprazol sódico	3	Moderada	Boa	Rápido
Cloridrato de tetraciclina	1	Moderada	Regular	NE ²
Teofilina	1	Moderada	Boa	Demorado

¹MTX: Metotrexato, ²NE: Não Especificado.

Tabela 2

Associação entre as variáveis sexo, faixa etária, presença de polifarmácia e esquema terapêutico que inclui o metotrexato com a presença de interação entre fármacos utilizados para o tratamento de doenças não crônicas e aqueles utilizados para o tratamento da AR severa.

Variables	Com interação (N = 74)	Sem interação (N = 29)	Risco Relativo (IC* 95%)	P-valor
Sexo				
Masculino	6	3	0.92 (0.57-1.49)	0.7177
Feminino	68	26		
Faixa etária				
< 60 anos	39	18	0.90 (0.71-1.14)	0.3898
≥ 60 anos	35	11		
Presença de Polifarmácia				
Sim	73	25	3.72 (0.64-21.58)	0.0214
Não	1	4		
Esquema terapêutico para AR que inclui o metotrexato				
Sim	74	3	-	-
Não	0	26	-	-

* IC: Intervalo de Confiança.

comumente, estão associados a pacientes institucionalizados e/ou a pacientes idosos, dificultando a comparação dos resultados obtidos a estudos já realizados.

Segundo Prybys *et al.*,²⁴ (2002), em pacientes idosos o risco de eventos adversos, incluindo interações medicamentosas, aumenta em 13% com o uso de dois medicamentos, em 58% quando esse número aumenta para cinco, elevando-se para 82% nos casos em que são consumidos sete ou mais medicamentos.

A polifarmácia está associada ao aumento do risco e da gravidade das reações adversas, de precipitar interações medicamentosas, de causar toxicidade cumulativa, de provocar erros durante a administração da medicação e de reduzir a adesão ao tratamento. Assim, esta se relaciona diretamente aos custos assistenciais, que incluem medicamentos e repercussões advindas desse uso, como, por exemplo, custos de consulta a especialistas, atendimento de emergência e de internação hospitalar.^{22,25}

Os grupos terapêuticos que apresentaram maior frequência foram os anti-inflamatórios (17,6%), analgésicos (17,6%) e corticosteroides (15,8%). Esses grupos e seus representantes são utilizados no tratamento da AR, podendo ainda, nos casos

mais graves, ser administrados em doses plenas,^{6,26} o que explica a maior frequência encontrada.

É necessário destacar que neste estudo a detecção de potenciais interações medicamentosas baseou-se em uma ferramenta computacional, incluída na base de dados *Drugdex System – Thomson Micromedex*[®],¹³ que não é capaz de levar em conta aspectos relacionados ao paciente, doses, sequência e horário da administração dos medicamentos, podendo, ainda, superestimar a incidência e o risco de potenciais interações medicamentosas.

Todas as potenciais interações medicamentosas encontradas neste estudo estavam relacionadas ao metotrexato. Não foram encontrados, na literatura consultada, registros de potenciais interações entre os medicamentos utilizados no manejo da AR: abatacepte, adalimumabe, etanercepte, infliximabe, leflunomida e sulfato de hidroxiclороquina e os fármacos selecionados.^{13,27,28}

O metotrexato é a terapia inicial mais utilizada em pacientes com AR, exceto em pacientes com doença hepática.²⁶ Apesar de possuir ótimos perfis de eficácia e tolerabilidade, além de baixo custo,²⁹ apresenta eventual interação com outros medicamentos, podendo resultar em toxicidade.

No total, foram observados 19 tipos de potenciais interações com metotrexato, sendo 15 delas classificadas como maiores e quatro como moderadas, demonstrando o cuidado que deve ser tomado, tanto na prescrição quanto na dispensação de outros medicamentos aos pacientes que utilizam metotrexato em seus esquemas terapêuticos, bem como a necessidade de orientação ao paciente em relação à automedicação.

As interações relacionadas ao metotrexato e classificadas como maiores podem resultar em aumento das concentrações plasmáticas de seu metabólito ativo, potencializando seus efeitos adversos, que incluem leucopenia, trombocitopenia, anemia, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e úlceras em mucosas.^{1,13,27,28}

Verificou-se aumento das concentrações séricas do metotrexato, com sinais e sintomas de toxicidade quando coadministrado a uma variedade de penicilinas, incluindo amoxicilina, benzilpenicilina, mezlocilina, piperacilina, entre outras.^{30,31} Devido à semelhança estrutural entre as penicilinas e o metotrexato, pode ocorrer inibição competitiva da secreção tubular do metotrexato, aumentando seu tempo de meia-vida.^{28,32,33}

Segundo o *Drugdex System – Thomson Micromedex*[®],¹³ as tetraciclina, assim como outros antibióticos orais, podem reduzir a efetividade do metotrexato, por diminuir sua absorção intestinal ou interferirem na circulação enteropática, inibindo a flora intestinal e suprimindo o metabolismo do fármaco pelas bactérias. Entretanto, outros autores acreditam que

as tetraciclina podem, assim como seus derivados, aumentar as concentrações séricas do metotrexato.^{27,34,35}

A associação de metotrexato, em altas doses, à doxiciclina pode resultar em toxicidade gastrointestinal e hematológica.³⁴ O mecanismo de interação ainda permanece desconhecido, mas acredita-se que esteja relacionado ao deslocamento do metotrexato de seus sítios de ligação em proteínas plasmáticas, competição pela secreção tubular renal ou inibição da síntese renal de prostaglandinas.^{13,27,34,35}

Não foram encontrados registros de potenciais interações entre minociclina e metotrexato, mas, por se tratar de um derivado da tetraciclina, sugere-se que sua associação ao metotrexato seja monitorada.

Pancitopenia e mielotoxicidade foram observadas após a administração concomitante de metotrexato e sulfametoxazol + trimetoprima.^{36,37,38} A literatura sugere que há dois mecanismos de interação: 1) as sulfonamidas podem deslocar o metotrexato de seu sítio de ligação às proteínas plasmáticas ou reduzir sua excreção renal, 2) pode haver inibição aditiva da enzima diidrofolato redutase pelo metotrexato e trimetoprima.^{36,39}

Além de pancitopenia e mielotoxicidade, esta associação pode elevar o risco de anemia megaloblástica devido à capacidade de o metotrexato e as sulfonamidas produzirem uma deficiência de folato através da supressão da enzima diidrofolato redutase.^{1,13,27,28}

O uso concomitante de metotrexato e ciprofloxacino pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas de metotrexato devido à inibição do transporte tubular renal de metotrexato provocada pelo ciprofloxacino.^{1,13,27,28} Há dois casos relatados de grave toxicidade, devendo-se, portanto, evitar a associação em altas doses de metotrexato e ciprofloxacino.⁴⁰

O metotrexato e os AINEs, em associação, podem causar uma série de complicações, incluindo toxicidade hematológica e gastrointestinal severa.^{13,35} Além disso, em pacientes com disfunções renais preexistentes (ou disfunções renais induzidas por AINEs), potencializa-se o risco de desenvolver reações adversas.^{13,27,28} Essa interação pode ocorrer através de quatro diferentes mecanismos: 1) competição entre o metotrexato e AINEs pela secreção tubular renal, 2) deslocamento do metotrexato, ou de seu metabólito ativo, do sítio de ligação às proteínas plasmáticas, 3) redução do metabolismo hepático do metotrexato pelos AINEs, 4) os AINEs inibem a síntese de prostaglandinas (vasoconstritor dos capilares renais), o que resultará na diminuição do fluxo sanguíneo renal e, consequentemente, na filtração glomerular do metotrexato.^{41,42}

Alguns estudos revelaram que a coadministração de metotrexato, piroxicam, naproxeno, cetoprofeno e ibuprofeno em

pacientes portadores de AR não afetou o perfil farmacocinético do metotrexato.^{43,44}

Apesar de a administração concomitante de AINEs e metotrexato ter o potencial de causar toxicidade severa, em baixas doses essa associação é considerada bem tolerada, mas deve-se sempre monitorar estritamente o aparecimento de efeitos adversos graves.^{13,35}

Ainda que a dipirona sódica e o ácido acetilsalicílico sejam classificados como analgésicos, conforme a Classificação ATC, na literatura consultada, seus mecanismos de interação com o metotrexato são comparados com o mecanismo geral dos AINEs.^{13,27,28,45,46}

O principal representante das potenciais interações medicamentosas identificadas foi o omeprazol, correspondendo a 29,3% das interações. Sua interação foi classificada como maior, e o início dos efeitos adversos são rápidos. A utilização concomitante de metotrexato com omeprazol pode aumentar o risco de toxicidade do primeiro,^{13,27,28,47} pois, conforme Suzuki *et al.*,⁴⁸ a coadministração de inibidores da bomba de prótons pode retardar a excreção de metotrexato e potencializar seus efeitos adversos. As concentrações séricas diminuem rapidamente após a interrupção do uso do omeprazol.^{13,27,28,47} Por isso, pacientes que utilizam essa associação devem fazer um estrito monitoramento, a fim de evitar possíveis danos resultantes da alta concentração de metotrexato no organismo.^{13,27,28}

O que torna a interação entre o pantoprazol e o metotrexato menos grave é o grau de ativação do pantoprazol, segundo o pH do meio. Com um pH de aproximadamente 5, como encontrado nos túbulos renais, o pantoprazol é menos ativo que o omeprazol, inibindo com menor intensidade a secreção tubular do metotrexato.⁴⁹

Um ensaio duplo-cego, placebo-controlado, realizado com 15 pacientes asmáticos adultos, observou os efeitos do uso concomitante da teofilina e do metotrexato. Oito pacientes receberam metotrexato e sete receberam placebo durante seis semanas. Após esse período, a excreção da teofilina reduziu de 48 para 38,9 mL/hr/kg em pacientes tratados com metotrexato. As concentrações séricas de teofilina devem ser monitoradas quando o metotrexato for introduzido, descontinuado ou alterado.^{13,50}

Os portadores de AR são submetidos a protocolos de tratamento com múltiplos medicamentos e por tempo prolongado, fatores importantes que, quando combinados, podem contribuir para a ocorrência de reações adversas e interações medicamentosas indesejáveis, eventualmente agravando o quadro fisiopatológico já instalado e/ou exigindo a suspensão ou troca do esquema terapêutico.

É muito importante ressaltar a necessidade da avaliação risco-benefício de cada associação medicamentosa, bem como a adoção de medidas que possam reduzir os efeitos negativos, como, por exemplo, troca de horário de administração dos medicamentos e monitoramento dos efeitos adversos relacionados à associação medicamentosa.

A prática da automedicação é uma característica comum entre os pacientes portadores de AR, principalmente na busca pelo controle da dor, expondo-os a maior risco de interações medicamentosas, efeitos adversos e toxicidade, pois o grupo terapêutico que apresentou maior potencial de interação com os medicamentos utilizados no tratamento da AR foram os anti-inflamatórios.

Recomenda-se que, para os pacientes com AR, equipes multidisciplinares, seguimento farmacoterapêutico e educação dos pacientes quanto à prática da automedicação poderiam minimizar ou prevenir o risco potencial de reações adversas e interações medicamentosas, contribuindo para o uso racional desses medicamentos e para a melhoria das condições de saúde desses pacientes.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Pinto MRC, Miguel RCC, Rezende GG. Rheumatoid arthritis treatment. *Rev Bras Reumatol* 2006; 46(3):219-23.
2. Venables PJW, Maini RN. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Greene JM, editor. *UpToDate* 161^a ed. Maini RN: UpToDate; 2008.
3. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM *et al.* Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol* 2004; 31:594-7.
4. Organização Mundial de Saúde (OMS), 2009. Disponível em <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>. [Acesso em 28 de agosto de 2009].
5. Harris Jr ED. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In: Harris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S *et al.*, editors. *Kelleys Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders 2005; 1043-100.
6. BRASIL. Portaria SCTIE nº 66 de 06 de novembro de 2006. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - AR. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 06 de novembro de 2006.*
7. Torigoe DY, Laurindo IMM. Artrite Reumatóide e Doenças Cardiovasculares *Rev Bras Reum* 2006; 46(1):60-6.
8. Secoli SR. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. *Rev Esc Enfermagem USP* 2001; 35(1):26-32.
9. Souza PM, Santos-Neto LL, Kusano LTE, Pereira MG. Diagnóstico e controle da polifarmácia no idoso. *Rev Saúde Pública* 2007; 41(6):1049-53.
10. Steinman MA, Rosenthal GE, Landefeld CS, Bertenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Conflicts and concordance between measures of medication prescribing quality. *Med Care* 2007; 45(1):95-9.

11. Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clin Interv Aging* 2008; 3(2):383-9.
12. Organização Mundial de Saúde (OMS), 2010. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponível em http://www.whooc.no/atc_ddd_index. [Acesso em 10 de janeiro de 2010].
13. Drugdex System. Greenwood Village: Thomson Micromedex® Healthcare Series 20: Interactions, 2010. Disponível em <http://periodicoscapesgovbr>. [Acesso em 28 de janeiro de 2010].
14. Pincus T, O'dell JR, Kremer JM. Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a preventive strategy. *Ann Intern Med* 1999; 131(10):768-74.
15. Gabriel SE, Tugwell P, Drummond M. Progress towards an OMERACT-ILAR guideline for economic evaluations in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:370-3.
16. Lee SS, Park YW, Park JJ, Kang YM, Nam EJ, Kim SI *et al.* Combination treatment with leflunomide and methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2009; 38(1):11-14.
17. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA *et al.* Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48(1):35-45.
18. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R *et al.* The PREMIER Study A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:26-37.
19. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Cöster L, Waltbrand E *et al.* Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet* 2009; 374(9688):459-66.
20. Ribeiro AQ, Rozenfeld S, Klein CH, Cesar CC, Acurcio FA. Inquérito sobre uso de medicamentos por idosos aposentados, Belo Horizonte, MG. *Rev Saúde Pública* 2008; 42(4):724-32.
21. Loyola-Filho AI, Uchoa E, Costa-Lima MF. Estudo epidemiológico de base populacional sobre uso de medicamentos entre idosos na Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2006; 22(12):2657-67.
22. Carvalho MFC. A Polifarmácia em idosos no município de São Paulo - Estudo SABE - Saúde, Bem-estar e Envelhecimento São Paulo - SP [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2007.
23. Flores LM, Mengue SS. Uso de medicamentos por idosos em região do sul do Brasil. *Rev Saúde Pública* 2005; 39(6):924-9.
24. Prybys KM, Melville K, Hanna J, Gee A, Chyka P. Polypharmacy in the elderly: clinical challenges in emergency practice: part 1 overview, etiology, and drug interactions. *Emerg Med Rep* 2002; 23(8):145-53.
25. Secoli SR. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. *Rev Bras Enferm* 2010; 63(1):136-40.
26. Harris DE, Schur PH, Maini RN. Overview of the management of rheumatoid arthritis. In: Rose BD, editor. *UpToDate* 141ª ed. Wellesley: UpToDate; 2006.
27. Stockley's IH. Drug interactions. 6ª ed. London: Pharmaceutical Press; 2002.
28. Tatro DS, editor. Drug interaction facts. St. Louis: Facts and Comparisons; 2004.
29. Sokka T, Pincus T. Ascendancy of weekly low-dose methotrexate in usual care of rheumatoid arthritis from 1980 to 2004 at two sites in Finland and the United States. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:1543-7.
30. Dean R, Nachman J, Lorenzana NA. Possible methotrexate-mezlocillin interaction. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 14:88-92.
31. Ronchera CL, Hernandez T, Peris JE, Torres F, Granero L, Jiménez NV *et al.* Pharmacokinetic interaction between high-dose methotrexate and amoxicillin. *Ther Drug Monit* 1993; 15:375-9.
32. Sathi N, Ackah J, Dawson J. Methotrexate induce neutropenia associated with coprescription of penicillins: serious and under-reported? *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(8):1051-5.
33. Sathi N, Dawson J. Methotrexate-induced pancytopenia associated with co-prescription of penicillin and trimethoprim. *Clin Rheumatol* 2007; 26(1):134-5.
34. Tortajada-Ituren JJ, Ordovas-Baines JP, Liopis-Salvia P, Jiménez-Torres NV. High-dose methotrexate-doxycycline interaction. *Ann Pharmacother* 1999; 33:804-8.
35. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug Information Handbook*. 17ª ed. Hudson: Lexi-Comp; 2008.
36. Thomas MH, Gutterman LA. Methotrexate toxicity in a patient receiving trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Rheumatol* 1986; 13:440-1.
37. Maricic M, Davis M, Gall EP. Megaloblastic pancytopenia in a patient receiving concurrent methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole treatment. *Arthritis Rheum* 1986; 29:133-5.
38. Steurer A, Gumpel JM. Methotrexate and trimethoprim: a fatal interaction (letter). *Br J Rheumatol* 1998; 37:105-106.
39. Groenendal H, Rampen FHJ. Methotrexate and trimethoprim-sulphamethoxazole-a potentially hazardous combination. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15:358-60.
40. Dalle JH, Auvrignon A, Vassal G, Leverger G. Interaction between methotrexate and ciprofloxacin. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24(4):321-2.
41. Chan A, Ko Y, Wong CM. Clinically Significant Drug-Drug Interactions Between Oral Anticancer Agents and Nonanticancer Agents: Profiling and Comparison of Two Drug Compendia. *Ann Pharmacother* 2008; 42(12):1737-48.
42. Maeda A, Tsuruoka S, Kanai Y, Endou H, Saito K, Miyamoto E *et al.* Evaluation of the interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and methotrexate using human organic anion transporter 3-transfected cells *Eur J Pharmacol* 2008; 596:166-72.
43. Tracy TS, Worster T, Bradley JD, Greene PK, Brater DC. Methotrexate disposition following concomitant administration of ketoprofen, piroxicam and flurbiprofen in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37:453-6.
44. Vakily M, Amer F, Kukulka MJ, Andhivarothal N. Coadministration of lansoprazole and naproxen does not affect the pharmacokinetic profile of methotrexate in adult patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2005; 45(10):1179-86.
45. Furst DE, Herman RA, Koehnke R, Ericksen N, Hash L, Riggs CE *et al.* Effect of aspirin and sulindac on methotrexate clearance. *J Pharm Sci* 1990; 79:782-6.

46. Stewart CF, Fleming RA, Germain BF, Seleznick MJ, Evans WE. Aspirin alters methotrexate disposition in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1514-20.
47. Reid T, Yuen A, Catolico M, Carlson RW. Impacto of omeprazole on the plasma clearance of methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993; 33:82-4.
48. Suzuki K, Doki K, Homma M, Tamaki H, Hori S, Ohtani H *et al.* Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67(1):44-9.
49. Beorlegui B, Aldaz A, Ortega A, Aquerreta I, Sierrasesúmeaga L, Giráldez J. Potential interaction between methotrexate and omeprazole. *Ann Pharmacother* 2000; 34(9):1024-7.
50. Glynn-Barnhart AM, Erzurum SC, Leff JA, Martin RJ, Cochran JE, Cott GR *et al.* Effect of low-dose methotrexate on the disposition of glucocorticoids and theophylline. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:180-6.