

Interações medicamentosas: uma contribuição para o uso racional de imunossupressores sintéticos e biológicos

Luiza Cristina Lacerda Jacomini¹, Nilzio Antonio da Silva²

RESUMO

Interação medicamentosa é um evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, fitoterápico, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental. A incidência de reações adversas causadas por interações medicamentosas é desconhecida. Contribui para esse desconhecimento o fato de não se saber o número de pacientes aos quais foram e são prescritas as combinações de medicamentos com potencial para interações. Não é possível distinguir claramente quem irá ou não experimentar uma interação medicamentosa adversa. Possivelmente, pacientes com múltiplas doenças, com disfunção renal ou hepática e aqueles que fazem uso de muitos medicamentos são os mais suscetíveis. Dentre as condições que colocam os pacientes em alto risco para interações medicamentosas está o grupo de portadores de doenças autoimunes. Além de apresentarem um risco para o paciente e um insucesso para o profissional da saúde, as interações medicamentosas podem aumentar muito os custos da saúde. O objetivo desta revisão é abordar as interações clinicamente importantes das drogas mais usadas em reumatologia (exceto os anti-inflamatórios não esteroide e corticosteroides) com o intuito de auxiliar os prescritores reumatologistas no desafio de intervir farmacologicamente nos processos de doença, buscando melhores desfechos para os pacientes e menores gastos com a complexa terapêutica das doenças crônicas sob sua responsabilidade.

Palavras-chave: interações de medicamentos, terapêutica, antirreumáticos, doenças reumáticas.

[Rev Bras Reumatol 2011;51(2):161-174] ©Elsevier Editora Ltda.

INTRODUÇÃO

Interação medicamentosa é um evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, fitoterápico, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental. Quando dois medicamentos são administrados concomitantemente a um paciente, podem agir de forma independente ou interagir entre si, com aumento ou diminuição de efeito terapêutico ou tóxico de um e/ou de outro. Algumas vezes, a interação medicamentosa reduz a eficácia de um fármaco, podendo ser tão nociva quanto o aumento de sua toxicidade. Há interações que podem ser benéficas e úteis, o que justificaria a coprescrição deliberada de dois medicamentos.¹

A incidência de reações adversas causadas por interações medicamentosas é desconhecida e varia de estudo para estudo dependendo de seu desenho, da população avaliada (idosos, crianças) e de os pacientes serem ambulatoriais ou internados – quando, habitualmente, fazem uso de maior número de medicamento. Contribui para esse desconhecimento o fato de não se saber o número de pacientes aos quais foram e são prescritas as combinações de medicamentos com potencial para interações.

Um estudo farmacoepidemiológico² de interações medicamentosas realizado em um hospital universitário brasileiro avaliou 1.785 prescrições de enfermagem de adultos e encontrou que: cada paciente recebeu em média sete medicamentos

Recebido em 22/1/2010. Aprovado após revisão em 14/1/2011. Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

Serviço de Reumatologia – Departamento de Clínica Médica – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás – HC-FM-UFG, Brasil.

1. Professora Adjunta de Farmacologia da UFG; Mestre em Fisiologia pela Universidade Federal de Minas Gerais; Doutora em Ciências da Saúde pela UFG.

2. Professor Titular de Reumatologia; Serviço de Reumatologia; Departamento de Clínica Médica – HC-FM-UFG; Doutor em Reumatologia pela Universidade de São Paulo.

Correspondência para: Luiza Cristina Lacerda Jacomini. Rua 12, nº 703, Setor Oeste. Goiânia, Goiás, Brasil. CEP: 74140-040. Tel.: 55 62 32515339 / 55 62 99759923. E-mail: lunalacerda@uol.com.br.

(variando de 2 a 26); 49,7% das prescrições continham interações medicamentosas, sendo 23,6% consideradas moderadas e 5%, graves; em 17,9% das prescrições foi encontrada mais de uma interação medicamentosa. O estudo avaliou 33 prontuários que continham prescrições com interações medicamentosas graves e observou a presença de reações adversas decorrentes da interação em 51,5% dos pacientes. Os autores compararam seus resultados com os de outros três estudos, também realizados no Brasil, que avaliaram prescrições para pacientes psiquiátricos (22% de prescrições com interações medicamentosas), pacientes pediátricos (33% de prescrições com interações medicamentosas) e pacientes em ambiente hospitalar (38% de prescrições com interações medicamentosas).²

Não é possível distinguir claramente quem irá ou não experimentar uma interação medicamentosa adversa. Possivelmente, pacientes com múltiplas doenças, com disfunção renal ou hepática e aqueles que fazem uso de muitos medicamentos são os mais suscetíveis. A população idosa frequentemente se enquadra nessa descrição; portanto, muitos casos relatados envolvem indivíduos idosos em uso de vários medicamentos.¹

A magnitude do problema das interações medicamentosas aumenta significativamente em certas populações em paralelo ao aumento do número de medicamentos usados. As interações que podem ser de menor significado clínico em pacientes com formas menos severas de uma doença podem causar significativa piora da condição clínica de pacientes com formas mais severas da doença. De acordo com Brown,³ as seguintes condições colocam os pacientes em alto risco para interações medicamentosas:

1. Alto risco associado com o estado de severidade da doença que está sendo tratada: anemia aplástica, asma, arritmia cardíaca, diabetes, epilepsia, doença hepática, hipotireoidismo ou terapia intensiva.
2. Alto risco associado com o potencial de interações medicamentosas de terapia relacionada: doenças autoimunes, doenças cardiovasculares, doenças gastrointestinais, infecções, desordens psiquiátricas, doenças respiratórias e convulsões.

Portadores de doenças reumáticas geralmente têm maior número de comorbidades e costumam ser submetidos a regimes terapêuticos complexos. Parece lógica a hipótese de que o uso de grande número de medicamentos se relacione à idade avançada desses pacientes, à longa duração da doença, à atividade da doença, ao déficit funcional e ao grande número de comorbidades. Treharne e colaboradores⁴ avaliaram 348 pacientes em tratamento para artrite reumatoide (AR) e encontraram que o número total de medicamentos prescritos a cada um era, em

média, 5,39, chegando ao máximo de 16 medicamentos para um mesmo paciente. Dos medicamentos prescritos, apenas 2,4 eram para o tratamento específico da doença. Maior duração da doença e idade mais avançada dos pacientes foram preditores de maior número total de medicamentos, o que foi explicado pelo número elevado de comorbidades nos pacientes mais idosos e com maior tempo de doença. Os autores recomendam revisão regular do plano de tratamento dos indivíduos com AR por profissionais de saúde especializados em reumatologia para avaliar a relação risco/benefício de cada medicamento e suas interações.

Além de apresentarem um risco para o paciente e um insucesso para o profissional da saúde, as interações medicamentosas podem aumentar muito os custos da saúde, tanto pelo aumento do número de dias de internação hospitalar como pela maior necessidade de testes laboratoriais para monitorar os desfechos das interações.⁵

Uma revisão nas bases de dados PUBMED (1998-2008) buscando artigos de revisão em inglês, francês e espanhol com as palavras-chave *drug interactions and DMARDs* (interações medicamentosas e DMARDs – drogas modificadoras do curso da doença), em seres humanos, mostrou 568 referências. Optamos pela busca de artigos de revisão porque na busca sem esse refinamento encontramos 3.224 artigos que mostravam estudos isolados para cada droga ou ainda estudos relacionados à prescrição destas pelo dermatologista, pelo nefrologista ou pelo oncologista. Outros estudos mostraram o uso de imunossuppressores em pacientes transplantados que, ao fazerem uso de doses diferentes de alguns imunossuppressores utilizados no tratamento de doenças reumáticas, se expõem a condições diferentes para o potencial de interações.

O objetivo desta revisão é abordar as interações clinicamente importantes das drogas mais usadas em reumatologia (exceto os anti-inflamatórios não esteroides e corticosteroides) com o intuito de auxiliar os prescritores reumatologistas no desafio de intervir farmacologicamente nos processos de doença, buscando melhores desfechos para os pacientes e menores gastos com a complexa terapêutica das doenças crônicas sob sua responsabilidade. Neste artigo são abordadas as potenciais interações medicamentosas dos medicamentos: azatioprina, cloroquina/hidroxicloroquina, ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato de mofetila, adalimumabe, etanercept e infliximabe. As interações medicamentosas relatadas neste trabalho referem-se àquelas citadas nas seguintes fontes bibliográficas:

Formulário Terapêutico Nacional – 2008⁶

Micromedex® Drugdex® – consulta em dezembro/2008⁷

Livro-texto: Stockley Drug Interactions – 2006⁸

Livro-texto: Tatoo, D S – Drug interaction facts – 2007⁹
 Haagsma CJ. Clinically important drug interactions with
 Disease Modifying Antirheumatic Drugs – 1998¹⁰
 Lacaille D. Rheumatology: 8. Advanced Therapy – 2000¹¹
 UpToDate – www.uptodate.com – consulta em
 dezembro/2008¹²

Observamos que não há unanimidade nas fontes bibliográficas com relação às drogas que interagem com cada uma das drogas antirreumáticas, tampouco quanto ao grau de gravidade da interação. Nesta revisão buscamos relatar o maior número de possibilidades de interações ao consultar as fontes supracitadas.

A combinação intencional de fármacos na busca de efeitos sinérgicos benéficos não faz parte do escopo desta revisão, e também não são aqui tratadas as interações dos medicamentos com vacinas. São revisadas aquelas interações que reduzem a eficácia ou aumentam a toxicidade de um ou ambos os medicamentos. São selecionadas as interações de maior relevância clínica. A ordem de apresentação das drogas não obedeceu a uma ordem específica de preferência, mas a uma ordem alfabética/grupo: DMARDS não biológicos e agentes biológicos. As drogas e suas possíveis interações são apresentadas na forma dos Quadros 1, 2, 3, 4 e 5.

AZATIOPRINA

Quadro 1

Medicamentos com interação com a azatioprina*

Aumentam o efeito da azatioprina	Reduzem o efeito da azatioprina	Efeito alterado pela azatioprina
Alopurinol ^{6,11} B	Varfarina ⁶ I	Atracúrio ^{8,9} E
Captopril ^{6,7,11} A		Ciclofosfamida ⁸ F
Enalapril ^{6,7,11} A		Ciclosporina ^{6,7,9} G
Leflunomida ⁸ BC		Clozapina ⁶ H
Mercaptopurina ⁷ CD		Pancurônio ^{8,9} E
Metotrexato ^{7,9} B		Varfarina ^{6,9} I
Micofenolato de mofetila ^{7,8} C		
Sulfasalazina ^{8,9}		
Trimetoprima ^{6,8}		
Drogas mielossupressoras ¹¹		

*As referências acima relacionam-se às fontes bibliográficas onde é mencionada a possibilidade de interação da droga com a azatioprina.

A) aumento do risco de mielossupressão: anemia e leucopenia – há relatos de aumento do risco de mielossupressão, anemia e leucopenia, para outros inibidores da enzima conversora de angiotensina como benazepril, cilazapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril e ramipril (contraindicado);⁷ B) uso associado não recomendado; C) aumento do risco de toxicidade hepática e hematológica com mielossupressão; D) aumento do risco de disfunção renal; E) redução ou reversão do efeito bloqueador neuromuscular; F) aumento da toxicidade hepática (necrose hepática) da ciclofosfamida; G) redução do efeito farmacológico da ciclosporina e aumento do risco de infecções e neoplasias da ciclosporina; H) aumento do risco de agranulocitose da clozapina; I) redução do efeito do anticoagulante da varfarina.

CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA

Se o intervalo QT no eletrocardiograma (ECG) se torna excessivamente prolongado, podem se desenvolver arritmias ventriculares, particularmente do tipo taquicardia polimórfica, conhecida como *torsades de pointes*. No ECG essa arritmia pode aparecer como séries intermitentes de *spikes*, durante as quais o coração falha na ejeção, a pressão arterial cai e o paciente se sente tonto e pode perder a consciência. Geralmente é uma condição autolimitante, porém podendo degenerar em fibrilação ventricular que pode causar morte súbita. Há inúmeras razões pelas quais pode ocorrer prolongamento do intervalo QT, incluindo condições congênitas, doença cardíaca, alguns distúrbios metabólicos (hipocalemia, hipomagnesemia), mas, provavelmente, para produzir essas alterações a causa mais importante seja o uso de drogas. O risco para a ocorrência do prolongamento de QT é incerto e imprevisível e, por isso, muitos laboratórios farmacêuticos e as agências reguladoras, atualmente, contraindicam o uso concomitante de drogas com conhecido potencial para prolongar o intervalo QT pelo potencial aditivo dessa propriedade. A *University of Arizona*, compreendendo a relevância do assunto, fornece listas atualizadas de drogas com potencial para prolongar o intervalo QT (<http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm>)¹³ e classifica as drogas com potencial para, individualmente, causar prolongamento do intervalo QT em:

RISCO: drogas que são geralmente aceitas como substâncias que têm risco de causar *torsades de pointes*: amiodarona,^{7,8} amitriptilina,⁷ claritromicina,^{7,8} clorpromazina,^{7,8} disopiramida,⁷ eritromicina,^{7,8} haloperidol,^{7,8} imipramina,^{7,8} nortriptilina,⁷ pentamidina,^{7,8} pimozida,^{7,8} quinidina,^{7,8} sotalol,^{7,8} tioridazina.⁷

POSSÍVEL RISCO: drogas que podem prolongar o intervalo QT, mas ainda não há evidência substancial de que causem *torsades de pointes*: dolasetron,⁷ gatifloxacino,⁸ isradipina,⁷ moxifloxacino,⁸ octreotida,⁷ quetiapina,⁷ risperidona,⁷ tacrolimus,⁸ tamoxifeno,⁸ telitromicina,⁷ ziprasidona.⁷

RISCO CONDICIONAL: drogas cujo uso deve ser evitado em pacientes com diagnóstico ou suspeita de síndrome congênita do QT prolongado: fluconazol,⁷ fluoxetina,⁷ trimetoprima.⁷

As drogas que não são assim classificadas, mas são assinaladas pelas fontes de referência desta revisão como drogas com possível interação com a cloroquina com aumento do seu risco de prolongamento do intervalo QT, foram agrupadas sob a classificação **RISCO INDETERMINADO**: enflurano,⁷ espiramicina,^{7,8} halotano,⁷ isoflurano,⁷ propafenona,⁷ trifluoperazina,⁷ vasopressina,^{7,8} zolmitriptano.⁷

A cloroquina é uma droga aceita pelo QTdrugs.org Advisory Board of the Arizona CERT como droga com risco para causar *torsades de pointes* e, portanto, tem seu uso

não recomendado em associação com outras drogas com potencial para a mesma alteração, elevando, assim, de forma imprevisível sua cardiotoxicidade. As outras interações medicamentosas da cloroquina são mostradas no Quadro 2.

Quadro 2

Medicamentos com interação com a cloroquina e a hidroxicloroquina*

Aumentam o efeito da Cloroquina	Reduzem o efeito da Cloroquina	Efeito alterado pela Cloroquina
Ampicilina ⁶	Caolim ^{6,8,9} D	Ampicilina ⁸ D
Cimetidina ^{6-8,10} A	Carbonato de cálcio ⁸	Carbamazepina ⁶ F
Hidroxizina ⁸ B	Colestiramina ⁸	Ciclosporina ⁶⁻⁹ G
Ranitidina ¹⁰ C	Praziquantel ⁶	Ciprofloxacino ⁷
Antiarrítmicos ⁶	Sais de alumínio ⁹ D	Clorpromazina ^{7,8} H
	Sais de magnésio ⁷⁻⁹ E	Clozapina ⁸ I
	Antiácidos ⁶	Digoxina ^{6,8,10} J
		Hidroxizina ⁸ B
		Leflunomida ⁸ K
		Levotiroxina ⁷ L
		Metotrexato ^{8,10} M
		Praziquantel ^{7,8} N
		Valproato de sódio ¹ O
		Anticolinesterásicos ⁸ P
		Bloqueadores neuromusculares ⁸
Aumentam o efeito da hidroxicloroquina	Reduzem o efeito da hidroxicloroquina	Efeito alterado pela hidroxicloroquina
Leflunomida ⁸ K	Rifampicina ⁸ R	Carvedilol ⁷⁻⁹ S
AINES ⁶		Digoxina ⁶⁻¹⁰ T
		Leflunomida ⁸
		Labetalol ⁹ S
		Metoprolol ⁶⁻⁹ S
		Metotrexato ⁸ U
		Propranolol ^{8,9} S
		Timolol ⁴ S
		Betabloqueadores ⁶⁻⁹ S

*As referências acima relacionam-se às fontes bibliográficas onde é mencionada a possibilidade de interação da droga com a cloroquina e a hidroxicloroquina.

A) podem ocorrer: agitação, convulsões, parada cardíaca (contraindicado);⁷ B) em altas doses pode causar alterações do ECG, que se soma ao potencial de cardiotoxicidade da cloroquina = potencial de arritmias e parada cardíaca; C) no uso concomitante, reduzir a dose de cloroquina; D) separar a administração dos medicamentos por 2-4 horas; E) uso associado é contraindicado;⁷ F) redução dos efeitos antiepilépticos; G) aumento dos efeitos farmacológicos e tóxicos da ciclosporina = parestesia, colestase, nefrotoxicidade (disfunção renal mesmo com baixas doses de ambos); H) aumento da concentração plasmática de clorpromazina por vários dias = aumento da sedação (contraindicado);⁸ I) aumento do risco de mielossupressão; J) aumento da concentração plasmática da digoxina; K) aumento do risco de hemo e hepatotoxicidade (contraindicado);⁸ L) aumento dos níveis de tiroxina e redução da eficácia da levotiroxina; M) redução do pico de concentração plasmática e da biodisponibilidade do metotrexato; N) redução da biodisponibilidade do praziquantel; O) redução do efeito do valproato; P) redução dos efeitos dos anticolinesterásicos no tratamento da *miastenia gravis*; Q) aumento do risco de hemato e hepatotoxicidade (não recomendado);⁸ R) pode resultar em descontrolo da doença; S) pode resultar em aumento da concentração plasmática

do betabloqueador – no caso do metoprolol pode ocorrer bradicardia; T) aumento dos níveis séricos da digoxina; U) aumento da biodisponibilidade do metotrexato e redução de seu pico de concentração plasmática = aumento da eficácia e redução da toxicidade hepática aguda.

CICLOFOSFAMIDA

Quadro 3

Medicamentos com interação com a ciclofosfamida*

Aumentam o efeito da ciclofosfamida	Reduzem o efeito da ciclofosfamida	Efeito alterado pela ciclofosfamida
Alopurinol ⁶⁻¹⁰ A	Ciclosporina ⁶	Amiodarona ⁸ B
Amiodarona ⁸ B	Cloranfenicol ⁶⁻⁸	Carbamazepina ⁸ H
Bendroflumetazida ⁹ C	Nevirapina ^{6,7} F	Ciclosporina ^{7,8} I
Cetoconazol ⁹ D	Ondansetrona ⁶⁻⁹	Ciprofloxacino ^{8,9} J
Cimetidina ^{8,10}	Prednisolona ^{8,9} E	Dexametasona ⁸ K
Clortalidona ⁹ C	Prednisona ^{8,9} E	Digoxina ⁷⁻⁹ L
Dexametasona ⁸ D	Rifampicina ⁸ G	Esparfloxacino ⁹ J
Drogas mielossupressoras ¹²	Trimetoprima ⁸	Etanercept ^{6,7} M
Fenitoína ^{8,9}		Fenitoína ⁸ H
Fluconazol ^{8,9} D		Indometacina ^{7,8} N
Indapamida ⁹ C		Insulina ⁸ O
Itraconazol ^{8,9} D		Levofloxacino ⁹ J
Hidroclorotiazida ^{7,9} C		Metronidazol ⁸ P
Prednisolona ^{8,9} E		Ofloxacino ^{8,9} J
Prednisona ^{8,9} E		Paclitaxel ⁸ Q
Rifampicina ⁸		Propofol ⁸ R
		Suxametônio ⁷⁻⁹ S
		Tamoxifeno ⁶⁻⁸ T
		Trastuzumabe ^{6,7} U
		Varfarina ⁷⁻⁹ V
		Verapamil ⁸ W

*As referências citadas relacionam-se às fontes bibliográficas onde é mencionada a possibilidade de interação da droga com a ciclofosfamida.

A) aumento do efeito e da toxicidade da ciclofosfamida (náuseas, vômitos e mielossupressão), aumento do risco de sangramento, aumento do risco de infecção, redução da hematopoiese (contraindicado);⁷ B) aumento do efeito pulmonar tóxico das duas substâncias; C) prolongamento da leucopenia induzida pela ciclofosfamida; D) aumento da concentração plasmática de metabólito ativo da ciclofosfamida = efeitos adversos; E) dados conflitantes: redução ou aumento relacionados à ativação metabólica da ciclofosfamida na presença de corticoides; F) não recomendado;⁷ G) alteração do metabolismo tanto na formação do metabólito ativo quanto na do inativo da ciclofosfamida com efeito clínico imprevisível; H) redução da concentração sérica do anticonvulsivante = perda do controle das convulsões; I) aumento da concentração sérica da ciclosporina = convulsões; J) redução do efeito da quinolona VO; K) aumento da concentração sérica de dexametasona; L) redução da absorção da digoxina na forma de comprimido, mas não na forma líquida = deterioração da função cardíaca, perda do controle do ritmo ventricular (aumentar dose da digoxina comprimido); M) aumento da incidência de tumores sólidos não cutâneos (contraindicado);⁷ N) aumento da retenção de fluidos = intoxicação aquosa; O) hipoglicemia ou desenvolvimento de diabetes; P) relato de caso: encefalopatia; Q) a ordem de administração parece influenciar a incidência de efeitos tóxicos (neutropenia e trombocitopenia), que seria maior quando a ciclofosfamida é administrada após o paclitaxel; R) aumento da dor = congestão venosa na administração de propofol em pacientes que receberam administração prévia de ciclofosfamida; S) aumenta e prolonga efeito do suxametônio (reduzir dose do suxametônio); T) aumento do risco de tromboembolia (usar anticoagulantes profilaticamente) (contraindicado);⁷ U) aumento do risco de disfunção cardíaca (contraindicado);⁷ V) aumento do INR e aumento do risco de sangramento com doses elevadas de ciclofosfamida combinada com antineoplásicos (contraindicado);⁷ W) pode haver redução da absorção de verapamil.

METOTREXATO

Quadro 4

Medicamentos com interação com o metotrexato*

Aumentam o efeito do metotrexato	Reduzem o efeito do metotrexato	Efeito alterado pelo metotrexato
Acido mefenâmico ^{7,9} A	Acetazolamida ⁸	Adapaleno ⁷ B
AINES ^{6,8-10} Y	Alcalinizantes urinários ⁸	Carbamazepina ⁸ P
Adapaleno ⁷ B	Aminofilina ⁸	Digoxina ^{8,9} Q
Amiodarona ⁷⁻⁹ C	Aminoglicosídeos ^{8,9} X	Fenitoína ^{7,9} P
Amoxicilina ⁷⁻⁹ D	Cafeína ⁹	Fluorouracila ⁸ R
Ampicilina ⁹	Carbamazepina ⁸ O	Isotretinoína ⁷ B
Anfotericina ⁸ B	Carvão ativado ⁹	Mercaptopurina ⁷⁻⁹ S
Aspirina ⁷⁻¹⁰ E	Cloranfenicol ⁷	Propofol ⁸ T
Azatioprina ⁷ B	Cloroquina ^{9,10}	Tamoxifeno ⁶⁻⁸ U
Benzilpenicilina ⁸ C	Colestiramina ^{7,8,10}	Teofilina ⁷ V
Carbenicilina ^{8,9} F	Nistatina ¹⁰	Valproato de sódio ⁸ P
Cetoprofeno ⁷⁻⁹ G	Polimixina B ¹⁰	Varfarina ^{7,8} W
Cetorolaco ^{7,9} A	Potássio (citrato e acetato) ⁹	
Ciclosporina ⁷⁻¹⁰ C	Sais de sódio ⁹	
Ciprofloxacina ⁷ C	Teofilina ⁸	
Cisplatina ⁸ C	Trometamina ⁹	
Clortalidona ⁹ H		
Dexametasona ⁸ I		
Diclofenaco ⁷⁻⁹ A		
Dicloxicilina ⁸ C		
Diuréticos tiazídicos ⁹ H		
Doxiciclina ⁶⁻⁹ A		
Etodolaco ⁷⁻⁹ G		
Fenitoína ^{6,7,9,11} G		
Fenoprofeno ^{7,9} A		
Flurbiprofeno ⁷⁻⁹ G		
Haloperidol ⁹ J		
Hidroclorotiazida ⁹ H		
Ibuprofeno ⁷⁻⁹ A		
Indapamida ⁹ H		
Indometacina ⁷⁻⁹ A		
Isotretinoína ⁷ B		
Lansoprazol ⁸		
Leflunomida ^{6,7} K		
Meticilina ⁹		
Naproxeno ⁷⁻⁹ A		
Nimesulida ⁷ A		
Omeprazol ⁶⁻⁹ D		

Oxacilina ^{8,9} L
Óxido nítrico ⁸
Pantoprazol ⁷⁻⁹
Penicilinas ⁶⁻⁹
Piperacilina ⁷⁻⁹ G
Primetamina ⁶
Piroxicam ⁷
Prednisolona ⁸
Probenecida ⁶⁻¹¹ GN
Sulfadiazina ⁹
Sulfametoxazol + trimetoprima ⁶⁻¹⁰ M
Tenoxicam ⁷ G
Tetraciclina ⁷⁻⁹ N
Ticarcilina ^{8,9}
Tolbutamida ⁸
Triantereno ⁶⁻⁸ G
Vancomicina ⁸⁻¹⁰ N

* As referências citadas relacionam-se às fontes bibliográficas onde é mencionada a possibilidade de interação da droga com o metotrexato.

A) aumento da toxicidade do metotrexato em doses altas e em doses usadas no tratamento de AR e de outras doenças inflamatórias: leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade e úlceras mucosas (contraindicado);^{7,9} B) aumento dos efeitos hepatotóxicos; C) aumento do risco de toxicidade do metotrexato: leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade e úlceras mucosas; D) contraindicado;⁷ E) aumento do risco de toxicidade do metotrexato: leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade e úlceras mucosas (usar leucovorin associado) – contraindicado;^{7,9} F) aumento do risco de toxicidade do metotrexato, substituir a carbenicilina por ceftazidima;⁹ G) aumento do risco de toxicidade do metotrexato em doses altas: leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade e úlceras mucosas (contraindicado);⁷ H) pode prolongar leucopenia induzida por metotrexato; I) pode aumentar a toxicidade de doses altas do metotrexato (contraindicado);⁸ J) aumento do risco de toxicidade dermatológica do metotrexato; K) aumento do risco de mielotoxicidade, pancitopenia e hepatotoxicidade (contraindicado);⁷ L) relato de caso: aumento de 53 vezes do nível plasmático do metotrexato = falência renal + anemia aplásica + morte (contraindicado);⁸ M) aumento do risco de toxicidade do metotrexato mesmo em pequenas doses pela trimetoprima = mielotoxicidade e pancitopenia (contraindicado);⁹ N) contraindicado;⁸ O) aumento da excreção do metotrexato em doses altas – doses baixas parecem não ser afetadas; P) redução dos níveis plasmáticos do anticonvulsivante; Q) redução da absorção da digoxina na forma de comprimido, mas não na forma líquida; R) reações adversas tóxicas no uso da associação tópica; S) aumento dos efeitos farmacológicos e tóxicos da mercaptopurina = náuseas, vômitos e leucopenia tardia (redução da dose da mercaptopurina); T) aumento da dor pela injeção do propofol; U) aumento do risco de tromboembolia (usar anticoagulantes profilaticamente) (contraindicado);⁷ V) aumento da toxicidade da teofilina; W) aumento do efeito da varfarina, aumento do risco de sangramento = aumento do INR (contraindicado);⁷ X) redução da absorção do metotrexato, usar metotrexato parenteral; Y) não há interação farmacocinética com metotrexato usado em doses baixas, mas os efeitos devem ser monitorados na disfunção renal, hipovolemia, doença cardiovascular ou no uso concomitante de diuréticos = redução da excreção de metotrexato.

MICOFENOLATO DE MOFETILA

Quadro 5

Medicamentos com interação com o micofenolato de mofetila*

Aumentam o efeito do micofenolato de mofetila	Reduzem o efeito do micofenolato de mofetila	Efeito alterado pelo micofenolato de mofetila
Azatioprina ⁸ A	Antiácidos ⁸	Aciclovir ⁷⁻⁹ F
	Carvão ativado ⁷	Azatioprina ⁸ G

Ciclosporina ^{7,9}	Contraceptivos orais ⁶⁻⁸ H
Colestiramina ^{7,8} B	Ganciclovir ^{7,8} F
Contraceptivos orais ⁶⁻⁸	Valaciclovir ^{7,9} F
Metronidazol ^{7,9} C	Valganciclovir ⁸ F
Norfloxacin ^{7,9} B	
Rifampicina ⁷ B	
Sais de alumínio ⁶⁻⁸ BD	
Sais de ferro ⁶⁻⁹ DE	
Sais de magnésio ⁶⁻⁸ D	

* As referências acima relacionam-se às fontes bibliográficas onde é mencionada a possibilidade de interação da droga com o micofenolato de mofetila.

A) aumento do potencial para mielossupressão (contraindicado);⁸ B) contraindicado;⁸ C) redução do efeito do micofenolato quando também está associado o norfloxacin (contraindicado);⁷ D) redução da eficácia do micofenolato de mofetila (não usar simultaneamente);⁸ E) contraindicado;⁹ F) aumento dos efeitos terapêuticos e tóxicos do antiviral = significativo apenas na disfunção renal; G) aumento do potencial para mielossupressão (contraindicado);⁸ H) redução da eficácia do contraceptivo = usar método adicional pela teratogenicidade do micofenolato.

BIOLÓGICOS (ADALIMUMABE, ETANERCEPT E INFLIXIMABE)

As interações medicamentosas relacionadas ao uso dos agentes biológicos adalimumabe, etanercept e infliximabe podem ser vistas numa abordagem comum uma vez que ocorre um aumento do risco de infecções severas desses agentes terapêuticos quando administrados em associação com abatacept,^{7,12} anakinra^{7,12} ou rilonacept.^{7,12} Com base nessas interações, o uso associado de tais medicamentos não é recomendado. Também há relatos de que o uso concomitante de etanercept e ciclofosfamida está associado a um aumento do risco para o desenvolvimento de tumores sólidos não cutâneos, contraindicando o uso simultâneo desses medicamentos. Embora não esteja ainda bem avaliado o significado clínico da interação, há relatos de que o risco para ocorrência de neutropenia como efeito adverso do etanercept está aumentado quando usado ao mesmo tempo que a sulfassalazina.¹²

MEDICAMENTOS QUE NÃO ALTERAM O EFEITO DOS MEDICAMENTOS ANTIRREUMÁTICOS E QUE NÃO TÊM SEU EFEITO ALTERADO POR ELES

São escassos os relatos de segurança para a administração simultânea de medicamentos. Em sua maioria, estudos farmacocinéticos, com pequeno número de pacientes, avaliam se há alteração do perfil de segurança de cada uma das drogas quando usadas de forma concomitante. As fontes consultadas sugerem o uso concomitante das seguintes drogas como seguro:

- *Cloroquina*: contraceptivos orais;⁸ hipoglicemiantes,⁸ ranitidina.⁸
- *Ciclofosfamida*: barbituratos,⁸ benzodiazepínicos,⁸ docetaxel,⁸ etoposídeo,⁸ famotidina,⁸ megestrol,⁸ ranitidina,^{8,10} sulfonamidas,⁹ sulfadiazina,⁹ sulfametoxazol.⁹
- *Metotrexato*: acetaminofeno,⁸ celecoxib,⁸ etoposídeo,⁸ meloxicam.⁸
- Micofenolato de mofetila: alopurinol,⁸ ganciclovir (o uso simultâneo do micofenolato de mofetila e ganciclovir não é seguro na presença de disfunção renal),⁷ metotrexato,⁸ voriconazol.⁸
- *Etanercept*: digoxina.⁸

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

É quase impossível lembrar todas as interações medicamentosas conhecidas, mesmo quando se referem àqueles medicamentos usados dentro de uma especialidade, como a reumatologia, por exemplo. Segundo as orientações da OMS – Guia para a Boa Prescrição Médica¹⁴ – a escolha de um tratamento a ser aplicado deve ter por base a eficácia, a segurança, a aplicabilidade e o custo. O referido manual ensina como escolher, e não o que escolher. Neste trabalho, tratamos não da eficácia dos medicamentos, mas do segundo critério para a escolha de medicamentos: a segurança. Na verdade, tratamos da segurança da combinação de medicamentos. É impossível evitar todos os danos causados por medicamentos ou pela combinação de medicamentos, mas, como muitos dos danos são causados pela seleção inadequada de associações, podem ser evitados. Para muitas associações inadequadas, é possível distinguir grupos de alto risco. Muitas vezes estes são exatamente os grupos de pacientes com os quais sempre se deve ter cuidado: idosos, crianças, mulheres grávidas e pessoas com doença renal ou hepática. Tais pacientes podem ter alteradas tanto a farmacodinâmica como a farmacocinética dos medicamentos a ele administrados.

Faz parte das orientações do guia para a boa prescrição médica, passo 5: fornecer informações, instruções e recomendações ao paciente. Na situação em foco neste trabalho, é fundamental a informação a respeito dos sinais e sintomas de possíveis interações dos medicamentos em uso, uma vez que não se pode prever se uma interação medicamentosa vai ou não ocorrer naquele paciente quando a ele são prescritos dois medicamentos com potencial de interação. Uma solução prática seria escolher uma alternativa sem interação, mas, se nenhuma está disponível ou é possível, muitas vezes podem ser

prescritas drogas que interagem entre si quando são tomadas as precauções adequadas. Se os efeitos das interações são bem monitorados, elas podem frequentemente ser permitidas, em geral com algum ajuste de dose. Muitas interações são dose-relacionadas, como se pode observar com as drogas abordadas neste trabalho, situação em que faz a diferença o emprego da mesma droga para fins oncológicos ou seu uso em doses reduzidas por seu efeito antirreumático. Por exemplo, a dipirona pode aumentar a toxicidade de doses elevadas de metotrexato e não parece fazê-lo nas doses usadas nas doenças reumáticas. Doses baixas de metotrexato não parecem sofrer interação com a carbamazepina, enquanto doses elevadas parecem sofrê-la.⁸

Algumas interações podem ser evitadas usando-se outro membro do mesmo grupo de drogas, como é o caso da cloroquina e hidroxiclороquina, cujo potencial da primeira em prolongar o intervalo QT do ECG, causando conseqüente arritmias muitas vezes ameaçadoras à vida, não recomenda seu uso em associação com outras drogas com o mesmo potencial (drogas antiarrítmicas, agentes anti-infecciosos – antifúngicos azólicos, quinolonas, aminoglicosídeos – antidepressivos tricíclicos e SSRI, antipsicóticos, dentre outros).¹³ A cimetidina e a ranitidina, ambas antagonistas de receptores H₂, possuem um perfil de interação bem diferente.

É preciso ter em mente que os imunossupressores são medicamentos com baixo índice terapêutico, que vários medicamentos de uso frequente são indutores ou inibidores enzimáticos – e, portanto, com potencial para alterar a concentração plasmática de outras substâncias ou metabólitos (ativo-tóxicos) – e, por fim, que pacientes idosos, com disfunção cardíaca, hepática ou renal e aqueles submetidos a polifarmácia são mais susceptíveis às interações medicamentosas.

Assim, um grande número de drogas com potencial de interação pode ser administrado com segurança se forem tomadas precauções. Este é o passo 6 do guia da boa prescrição: monitoração. O passo seguinte é: mantenha-se informado!

Na prevenção das reações adversas conseqüentes às interações medicamentosas, propõe-se:

- Conhecer o potencial de interação das drogas (seja com outras drogas, com alimentos, tabaco ou álcool) mais correntemente prescritas dentro da especialidade.
- Instituir uma forma de se inteirar, rotineiramente, dos medicamentos que o paciente usa (prescritos por outros profissionais ou usados na forma de automedicação). Seria funcional se cada paciente fosse educado para portar um cartão de prescrição que seria apresentado e seu preenchimento fosse solicitado a cada profissional envolvido com seu cuidado?

Nosso estudo tem suas limitações no número de fontes pesquisadas e não pretende esgotar o tema, mas oferecer uma contribuição ao profissional da reumatologia envolvido no cuidado responsável da saúde desses pacientes com doenças crônicas que exigem terapêuticas complexas.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Hoefler R. Interações medicamentosas: Formulário Terapêutico Nacional 2008. Série B. Textos Básicos de Saúde. Brasília (Brasil). Ministério da Saúde, 2008. 30-3 p. Disponível em <http://www.opas.org.br/medicamentos/> [Acesso em 05 de dezembro de 2008].
2. Cruciol-Souza JM, Thompson JC. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. *Clinics* 2006; 61(6):515-20.
3. Brown CH. Overview of drug interactions. *US Pharm.* 2000; 25(5):HS3-HS30.
4. Treharne GJ, Douglas KM, Iwaszko J, Panoulas VF, Hale ED, Mitton DL *et al.* Polypharmacy among people with rheumatoid arthritis: the role of age, disease duration and comorbidity. *Musculoskeletal Care* 2007; 5(4):175-90.
5. Jankel CA, McMillan JA, Martin BC. Effect of drug interactions on outcomes of patients receiving warfarin or theophylline. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51(5):661-6.
6. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2008: Rename 2006 Série B. Textos Básicos de Saúde. Brasília (Brasil). Ministério da Saúde, 2008. 897 p. Disponível em <http://www.opas.org.br/medicamentos/> [Acesso em 05 de dezembro de 2008].
7. Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. Disponível em <https://www.thomsonhc.com/> [Acesso em 03 de dezembro de 2008].
8. Baxter K, ed. *Stockley's Drug Interactions: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management.* 7th ed. London: Pharmaceutical Press; 2006.
9. Tatoo DS, ed. *Drug interaction facts™ 2007.* St Louis: Wolters Kluwer Health; 2007.
10. Haagsma CJ. Clinically important drug interactions with Disease Modifying Antirheumatic Drugs. *Drugs Aging* 1998;13(4):281-9.
11. Lacaille D. Rheumatology: 8. Advanced Therapy. *Can Med Assoc J* 2000; 163(6):721-8.
12. UpToDate, Inc. Wolters Kluwer Health. Wolters Kluwer. Disponível em www.uptodate.com [Acesso em 05 de dezembro de 2008].
13. Center for Education and Research on Therapeutics. Arizona CERT. Disponível em <http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm> [Acesso em 10 de dezembro de 2008].
14. Organização Mundial de Saúde. *Guide to good prescribing: a practical manual – Guia para a Boa Prescrição Médica.* Buchweitz C, tradutora. Porto Alegre: Artmed; 1998. Apr. 124 p.