

Interacções medicamentosas como causa de iatrogenia evitável

CARMEN MONTEIRO*, FRANCISCO BATEL MARQUES**, CARLOS FONTES RIBEIRO***

RESUMO

Introdução: A doença iatrogénica representa um dos aspectos críticos dos cuidados de saúde, constituindo um problema de saúde pública. De todos os tipos de iatrogenia, a de causa medicamentosa é a mais extensamente estudada. As interacções medicamentosas são uma das causas de iatrogenia evitável, pelo que o seu estudo, avaliação e conhecimento se constitui como um instrumento imprescindível na redução da morbi-mortalidade relacionada com a utilização de medicamentos.

Objectivo: Efectuar uma revisão baseada na evidência dos conceitos, factores de risco e principais mecanismos mais frequentemente envolvidos nas interacções medicamentosas com relevância iatrogénica.

Metodologia: Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados Medline, Pubmed e B-on e foram consultadas fontes documentais de referência. Foram também revistas as recomendações da European Medicines Evaluation Agency (EMA). Incluíram-se no estudo 97 artigos.

Conclusões: As interacções medicamentosas são um fenómeno frequente, mas pouco valorizado na prática clínica. Se algumas interacções são meramente «potenciais» e decorrem sem manifestações associadas, outras, no seu conjunto, constituem um problema de saúde pública. É, por isso, essencial que profissionais de saúde (médicos, farmacêuticos e enfermeiros) conheçam os conceitos e os mecanismos subjacentes às interacções medicamentosas e estejam sensibilizados para a possibilidade da sua ocorrência justificar manifestações clínicas detectadas num determinado momento. Este conhecimento e esta consciência permitirá escolher regimes terapêuticos que sejam simultaneamente mais eficazes, mais eficientes e mais seguros, conduzindo, assim, à melhoria da qualidade assistencial e a benefícios óbvios para os doentes.

Palavras-Chave: Interações Medicamentosas; Interações Medicamento-Medicamento; Reacções Adversas a Medicamentos; Iatrogenia Medicamentosa.

INTRODUÇÃO



O medicamento é uma tecnologia de saúde, cuja utilização se apoia na demonstração de favoráveis relações benefício/risco para a(s) indicação(s) terapêutica(s) reclamada(s), de acordo com os resultados obtidos pela investigação

clínica. Contudo, os estudos experimentais prospectivos, aleatorizados e controlados têm limitações que determinam que o perfil de segurança de um medicamento não seja, no momento da sua introdução no mercado, totalmente conhecido. A utilização dos medicamentos em grupos populacionais e em contextos de comorbilidade e polipragmasia, que não reflectem as condições da experimentação clínica, propicia a ocorrência de interacções medicamentosas, das quais podem resultar reacções adversas de natureza e gravidade variáveis. A iatrogenia medicamentosa constitui um dos aspectos críticos na utilização de medica-

mentos. As Reacções Adversas estão descritas como importante causa de morte, de admissão hospitalar e de prolongamento dos tempos de internamento nos EUA¹⁻³ e na Europa.⁴⁻¹⁰ Ainda que a sua epidemiologia não seja totalmente conhecida, estima-se que cerca de 17% das Reacções Adversas a Medicamentos (RAMs) sejam devidas a Interações Medicamentosas.⁶ Apesar da dificuldade em estabelecer comparações entre os diversos estudos,¹¹⁻¹⁶ é consensual que a iatrogenia por interacção medicamentosa representa uma parcela significativa da iatrogenia, potencialmente evitável pelo conhecimento das características cinéticas e dinâ-

* Farmacêutica. Aluna do Mestrado em Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

** Farmacêutico. Professor da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

*** Médico. Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

micas dos fármacos.¹⁷

Em ambulatório está descrita uma tendência para a subvalorização das interações medicamento-sas, sendo as suas manifestações clínicas frequentemente confundidas e abordadas como novas entidades nosológicas, não relacionadas com a exposição a medicamentos.^{18,19} É, por isso, essencial que profissionais de saúde (médicos, farmacêuticos e enfermeiros) conheçam os conceitos e os mecanismos subjacentes às interações medicamentosas e estejam sensibilizados para a possibilidade da sua ocorrência justificar manifestações clínicas detetadas num determinado momento.

OBJECTIVO

Efectuar uma revisão baseada na evidência dos conceitos, factores de risco e principais mecanismos mais frequentemente envolvidos nas interações medicamentosas com relevância iatrogénica.

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados Medline, Pubmed e B-on de artigos, artigos de revisão e meta-análises, até 2005, com enfoque especial nos últimos cinco anos.

Como motores de busca foram utilizadas as seguintes palavras-chave: Interações medicamentosas; Interações medicamento-medicamento; Reações adversas a medicamentos; Iatrogenia medicamentosa (*Drug interactions, Drug-Drug interactions, Adverse Drug Reactions, Iatrogenics*).

Foram seleccionados todos os artigos cujo título ou resumo foi considerado relevante no contexto da revisão em causa. Procedeu-se à

obtenção posterior dos artigos em texto integral.

Foi realizada pesquisa documental em obras de referência.²⁰⁻²³ Foram também pesquisadas as recomendações da EMEA.²⁴ Incluíram-se no estudo 96 artigos.

A INTERACÇÃO MEDICAMENTOSA

A interacção medicamentosa consiste na modulação da actividade farmacológica de um fármaco pela administração anterior ou concomitante de outro fármaco e traduz-se numa resposta farmacológica diferente da antecipada pelo conhecimento dos efeitos dos dois fármacos quando administrados isoladamente.^{25,26} Da interacção medicamentosa podem resultar efeitos benéficos, alterações sem qualquer manifestação clínica, comprometimento da efectividade terapêutica ou toxicidade. No que respeita ao impacto e às manifestações clínicas das interações, distinguem-se as interações «potenciais» das «efectivas».²⁷ Interações medicamentosas «potenciais» incluem todas as interações descritas, estejam ou não associadas a manifestações clínicas. Interações medicamentosas «efectivas» referem-se àquelas de cuja interacção resulte um efeito clínico ou laboratorial observável.

As interações medicamentosas são classificadas como farmacêuticas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas:

a) **interacções farmacêuticas** são fenómenos de natureza física, química ou físico-química. Podem resultar da reacção directa entre dois fármacos ou da adsorção ao material que os contém. Surgem com mais frequência como resultado de incompatibilidades de um fármaco com um veículo para ad-

ministração parentérica ou de dois fármacos adicionados simultaneamente a um mesmo veículo de administração.^{28, 29}

b) **interacções farmacocinéticas** ocorrem quando um fármaco altera a absorção, distribuição, metabolização ou a eliminação de outro fármaco e a sua consequente concentração na biofase. Enzimas metabólicas e transportadores estão frequentemente envolvidos neste processo e constituem o mecanismo mais frequente de interacção.³⁰

c) **interacções farmacodinâmicas** podem ocorrer ao nível celular ou ao nível dos processos fisiológicos e resultam na modificação, na biofase, da resposta farmacológica.³¹

FACTORES DE RISCO DE INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS

Para a ocorrência de interações medicamentosas contam-se factores de risco relacionados com o doente, factores de risco relacionados com os medicamentos e factores de risco relacionados com a prescrição (Quadro I).^{29,32-38}

Dos factores de risco relacionados com o doente, a polimedicação surge como o mais determinante. O aumento do risco de ocorrência de uma interacção medicamentosa com o aumento do número de medicamentos utilizados por um doente tem vindo a ser demonstrado.^{12,14,39} Doentes que utilizam cinco medicamentos têm 50% de probabilidade de ocorrência de uma interacção. Quando o número de medicamentos aumenta para sete, a probabilidade aumenta para 100%.³² Em doentes idosos, doentes crónicos e doentes com patologias graves (neoplasias, infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana, etc.) é frequente, e

QUADRO I

FACTORES DE RISCO DE INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS

Factores de risco relacionados com o doente:

Características genéticas (género, polimorfismos)
Idade
Patologias concomitantes
Polimedicação

Factores de risco relacionados com os medicamentos:

Potência como indutor/inibidor enzimático
Margem terapêutica
Extensão da ligação a proteínas plasmáticas
Dose
Novidade terapêutica

Factores de risco relacionados com a prescrição:

Prescrição em ambulatório ou no internamento
Múltiplas fontes de prescrição

na maioria dos casos mandatório, o recurso a mais do que dois medicamentos.^{14,33,34} O elevado número de medicamentos (que *per se* constitui um factor de risco *maior*) associado a alterações fisiológicas e fisiopatológicas, inerentes à idade e à doença, determinam uma farmacocinética mais complexa e um risco acrescido de interacções.⁴⁰⁻⁴⁷ Também a população pediátrica, pelas diferenças nas vias metabólicas e nas taxas de metabolização, constitui um grupo particular de risco para a ocorrência de interacções medicamentosas.⁴⁸⁻⁵¹

Os polimorfismos genéticos nas enzimas metabolizadoras e transportadores de fármacos constituem-se também um factor de risco para a ocorrência de interacções.⁵² Para iguais doses de um dado fármaco, existe um risco acrescido de toxicidade em metabolizadores lentos (indivíduos com níveis reduzidos de actividade enzimática) e de ineficácia terapêutica em metabolizadores ultra-rápidos (indivíduos que apresen-

tam mais do que um gene funcional que codifica uma determinada enzima).⁵³⁻⁵⁵ A ineficácia terapêutica associada aos metabolizadores ultra-rápidos pode, em alguns casos, ser confundida com fenómenos de «tolerância» ou mesmo de «dependência».

Enzimas do sistema do Citocromo P450 (CYP 2C9, CYP 2C19 e CYP 2D6) são exemplos que exibem polimorfismo genético com impacto funcional.^{20,56-59} Determinados fármacos têm a capacidade de induzir em indivíduos normais o fenótipo de metabolizador lento (inibição enzimática) ou de metabolizador ultra-rápido (indução enzimática). Esta capacidade pode estar na origem de interacções medicamentosas com expressão e significado clínico.

Quanto aos factores de risco relacionados com os medicamentos, destacam-se a potência como indutor/inibidor enzimático (determina o comportamento do fármaco como «precipitante» da interacção) e a margem terapêutica (determina o impacto clínico da alteração farmacocinética do fármaco «objecto»). Fármacos que se comportem como indutores/inibidores potentes e fármacos cuja margem terapêutica seja estreita são mais susceptíveis de estarem envolvidos em interacções medicamentosas.²⁹

A extensão da ligação às proteínas plasmáticas, ainda que importante do ponto de vista teórico, raramente está associada a interacções medicamentosas clinicamente relevantes. O deslocamento de um fármaco dos seus locais de ligação às proteínas plasmáticas por acção de outro fármaco causa, na maioria dos casos, um aumento meramente transitório da fracção livre, uma vez que um novo estado de equilíbrio é atingido. O tempo necessário para a reposição do equilíbrio constitui, nestes casos, o factor crítico, uma

vez que é durante esse intervalo que o doente está efectivamente exposto a concentrações mais elevadas.⁶⁰ Interacções clinicamente significativas podem ocorrer quando em presença de fármacos com elevada extensão de ligação a proteínas (Quadro II),⁶¹ com margens terapêuticas estreitas ou para os quais ocorra saturação dos processos de eliminação.⁶¹

Relativamente aos factores associados à prescrição, o internamento hospitalar tem vindo a ser associado a um aumento do risco de ocorrência de interacções medicamentosas, mais uma vez devido ao elevado número de medicamentos utilizados em simultâneo, à maior complexidade dos quadros clínicos a tratar e ao imperativo de urgência em muitas das intervenções.^{11,12}

MECANISMOS DE INTERACÇÃO FARMACOCINÉTICA

As interacções medicamentosas farmacocinéticas são normalmente

QUADRO II

FÁRMACOS EXTENSAMENTE LIGADOS ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Fármaco	Fracção Ligada (%)
Ácido. Valpróico	90
Amitriptilina	96
Cetoconazol	99
Clorpromazina	96
Diazepam	97
Furosemida	99
Fenitoína	89-93
Gliburida	95
Ibuprofeno	99
Imipramina	96
Indometacina	97
Naproxeno	99
Nifedipina	98
Varfarina	99,5

agrupadas em interacções de tipo directo e de tipo indirecto.⁶² Interacções de tipo directo são aquelas nas quais os fármacos concorrem em simultâneo para processos de absorção, distribuição, metabolização e eliminação e constituem o padrão mais frequente. Interacções de tipo indirecto resultam de alterações secundárias de parâmetros farmacocinéticos, como o comprometimento do metabolismo ou da eliminação de um fármaco devido a hepato ou nefrotoxicidade induzida por outros fármacos.

A maioria das interacções medicamentosas e, em particular, as clinicamente relevantes, ocorre ao nível da absorção/excreção e biotransformação de fármacos e resulta de processos de indução ou inibição das enzimas microssomais e de transportadores.^{33,63-76}

Numa interacção farmacocinética, um dos fármacos comporta-se como «precipitante» e o outro como «fármaco objecto». Fármaco «precipitante» é aquele que afecta a actividade de uma enzima ou proteína envolvida na distribuição, no transporte ou na metabolização do «fármaco objecto». A RAM é normalmente causada pelo fármaco «objecto».⁶³

Apesar de serem muitos os substratos, indutores e inibidores enzimáticos e transportadores, muitas das interacções medicamentosas são «potenciais», só assumindo rele-

vância clínica nos casos em que:⁷⁷⁻⁷⁹

- um dos fármacos se comporte como inibidor ou indutor potente,
- a isoenzima constitui a principal via de eliminação do fármaco afectado,
- o transportador seja determinante na absorção/distribuição/eliminação do fármaco objecto ou
- a magnitude da interacção implique uma alteração significativa da concentração plasmática do

fármaco objecto (margem terapêutica estreita).

As interacções medicamentosas envolvendo enzimas do CYP P450 e da Glicoproteína P (Gp-P) constituem o tipo de interacção mais frequente, com maior impacto clínico e melhor documentado. Revêem-se em seguida algumas das características das isoenzimas de maior relevância metabólica e dos transportadores que mais frequentemente estão envolvidos em interacções. Exemplos dos principais substratos, indutores e inibidores enzimáticos são apresentados nos Quadros III, IV, V e VI.^{61,80,81}

Citocromo 1A2. Representa 13% do total de citocromo hepático e metaboliza cerca de 15% dos fármacos utilizados na prática clínica.^{61,64} Comparativamente com outras isoformas, são poucas as interacções mediadas por alteração da actividade desta enzima mas o seu impacto clínico pode ser significativo no caso de fármacos com reduzida margem terapêutica.⁶³

Citocromo 2C9 e 2C19. A família do CYP 2C representa 20% do total de citocromo hepático.⁶⁴ A isoforma 2C9 conta-se entre as mais importantes no metabolismo de fármacos e das mais críticas em termos de interacções medicamentosas. Para além de estar sujeita a polimorfismo genético e de ter a sua actividade funcional afectada por processos de inibição e indução, diversos dos seus substratos são fármacos com reduzidas margens terapêuticas (S-varfarina, fenitoína).^{82,83} O

QUADRO IV

SUBSTRATOS, INIBIDORES E INDUTORES DO CYP2C

Citocromo 2C9		
Substratos	Inibidores	Indutores
AINES	Amiodarona	Antibióticos
Diclofenac	Fluconazol	Rifampicina
Ibuprofeno	Isoniazida	Antiepilépticos
Piroxicam	Fluoxetina	Carbamazepina
Celecoxibe		Fenitoína
Hipoglicemiantes		Fenobarbital
Glipizida		
Bloq. da Angiotensina II		
Irbesartan		
Losartan		
Anticoagulantes		
S-Varfarina		
Antiepilépticos		
Fenitoína		

Citocromo 2C19		
Substratos	Inibidores	Indutores
Inibidores da Bomba de Protões	Fluoxetina	
Omeprazol	Fluvoxamina	
Lansoprazol	Cetoconazol	
Pantoprazol	Omeprazol	
Antidepressivos	Lansoprazol	
Amitriptilina	Ticlodipina	
Clomipramina		
Escitalopram		
Outros		
Diazepam		
Fenitoína		
R-Varfarina		

Abreviaturas: AINES: Anti-inflamatórios não esteróides

QUADRO III

SUBSTRATOS, INIBIDORES E INDUTORES DO CYP1A2

Substratos	Inibidores	Indutores
Teofilina	Cimetidina	Carbamazepina
Clozapina	Eritromicina	Fenobarbital
Imipramina	Claritromicina	Rifampicina
Naproxeno	Fluvoxamina	Omeprazol
Ticlodipina	Ritonavir	

QUADRO V

SUBSTRATOS, INIBIDORES E INDUTORES DO CYP2D6

Substratos	Inibidores
Bloqueadores β	Amiodarona
Metoprolol	Cimetidina
Propafenona	Clomipramina
	Fluoxetina
Antidepressivos	Paroxetina
Amitriptilina	Haloperidol
Clomipramina	Metadona
Imipramina	Quinidina
Paroxetina	Ritonavir
Venlafaxina	
Antipsicóticos	
Haloperidol	
Risperidona	
Codeína	
Tamoxifeno	
Tramadol	

CYP 2C19 desempenha um papel importante no metabolismo de diversos fármacos, tais como os inibidores da bomba de prótons, benzodiazepinas e antidepressivos. No entanto, apesar dos polimorfismos genéticos e da susceptibilidade a processos de inibição e indução da sua actividade, são poucos os fármacos para os quais o CYP 2C19 contribui mais de 50% para o processo de eliminação e, portanto, o seu impacto é menos significativo.⁶³

Citocromo 2D6. Representa apenas 2% do total de citocromo hepático⁶⁴ mas desempenha um papel importante no metabolismo de fármacos de extensa utilização clínica (neurolepticos, antiarrítmicos, antidepressivos tricíclicos e bloqueadores β).^{61,64} Os polimorfismos genéticos representam um papel determinante na actividade desta isoenzima (fenótipo de metabolizador lento, intermédio, rápido e ultra-rápido) mas não são conhecidas interacções me-

QUADRO VI

SUBSTRATOS, INIBIDORES E INDUTORES DO CYP3A4

Substratos	Inibidores	Indutores
Antibióticos Macrólidos	Antibióticos Macrólidos	Antibióticos
Clarithromicina	Clarithromicina	Rifampicina
Eritromicina	Eritromicina	Antiepilépticos
Benzodiazepinas	Antifúngicos Azólicos	Carbamazepina
Alprazolam	Cetaconazol	Fenitoína
Diazepam	Itraconazol	Fenobarbital
Midazolam	BECs	
Triazolam	Verapamil	
BECs	Diltiazem	
Amlodipina	Outros	
Diltiazem	Ritonavir	
Verapamil	Fluvoxamina	
Inibidor HMG-CoA		
Atorvastatina		
Lovastatina		
Sinvastatina		
Outros		
Isoniazida		
Carbamazepina		
Tamoxifeno		
Ciclosporina		
Ritonavir		

Abreviaturas: BECs: Bloqueadores dos canais de cálcio; HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A

dicamentosas por indução desta isoforma.

Citocromo 3A4. A sua abundância (representa cerca de 30% de citocromo hepático), a sua reduzida especificidade para substratos (metaboliza 40-50% dos fármacos utilizados na prática clínica), a sua localização estratégica ao nível do tracto gastrointestinal, rim e fígado, a sua associação anatómica e funcional à Gp-P e a modulação da sua capacidade catalítica (inibição/indução) por diversos compostos, fazem desta isoforma um alvo preferencial de ocorrência de interacções medicamentosas.⁸⁵

Glicoproteína P. A Gp-P é uma proteína transmembranar das célu-

QUADRO VII

FÁRMACOS MAIS FREQUENTEMENTE ENVOLVIDOS EM INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS COM RELEVÂNCIA CLÍNICA

Ciclosporina
Eritromicina
Rifampicina
Fluconazol
Itraconazol
Cetaconazol
Inibidores da HMG-CoA (Sinvastatina e Lovastatina)
Inibidores da MAO
Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina
Fenitoína
Inibidores da Protease Viral (Ritonavir)
Teofilina
Varfarina

Abreviaturas: HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; MAO: Monoaminoxidase

QUADRO VIII

INTERACÇÕES FARMACOCINÉTICAS CLINICAMENTE SIGNIFICATIVAS

FÁRMACO OBJECTO	FÁRMACO PRECIPITANTE	MECANISMO DE INTERACÇÃO	REACÇÃO ADVERSA
Inibidores da Bomba de Protões Bloqueadores dos receptores H ₂ Antiácidos	Cetoconazol	Em meio ácido o cetoconazol (base fracamente solúvel) é convertido num sal. Fármacos que aumentem o pH gástrico comprometem a dissolução e consequente absorção do cetoconazol	Redução dos níveis plasmáticos do antifúngico com consequente fracasso terapêutico
Digoxina	Metoclopramida	Redução da absorção da digoxina por alteração da motilidade GI e estimulação da secreção biliar	Reduções dos níveis plasmáticos de digoxina com agravamento da insuficiência cardíaca
Digoxina	Colestiramina	Fenómenos de complexação com redução da absorção	Reduções dos níveis plasmáticos de digoxina com agravamento da insuficiência cardíaca
Hormonas da tiróide	Colestiramina	Fenómenos de complexação com redução da absorção	Hipotiroidismo
Varfarina	Colestiramina	Fenómenos de complexação com redução da absorção	Redução dos níveis plasmáticos de anticoagulante
Quinolonas	Antiácidos contendo Al ³⁺ , Mg ²⁺ , Fe ²⁺	Fenómenos de complexação com redução da absorção	Os quelatos formados são destituídos de propriedades antibacterianas
Tetraciclina	Antiácidos contendo Al ³⁺ , Mg ²⁺ , Fe ²⁺ , Produtos lácteos	Complexação das tetraciclina com Al ³⁺ , Mg ²⁺ , Fe ²⁺ e produtos lácteos formando quelatos fracamente solúveis, adsorção das tetraciclina à superfície do antiácido e redução da solubilidade do antibiótico por elevação do pH	Redução das concentrações plasmáticas do antibacteriano com fracasso terapêutico
Digoxina	Claritromicina	Inibição da Gp-P determina um aumento da absorção e uma redução da excreção da digoxina, bem como o comprometimento do metabolismo intestinal via CYP 3A4	Toxicidade por digoxina
Digoxina	Amiodarona	Inibição da Gp-P com aumento da absorção da digoxina	Toxicidade por digoxina
Digoxina	Verapamil	Redução da secreção tubular da digoxina por inibição da Gp-P	Toxicidade por digoxina
Digoxina	Ciclosporina	Redução da secreção renal da digoxina por inibição da Gp-P	Toxicidade por digoxina
Digoxina	Atorvastatina	Aumento da absorção de digoxina por inibição da Gp-P	Toxicidade por digoxina
Inibidores HMG-CoA (atorvastatina e sinvastatina)	Gemfibrozil	Redução da captação hepática e da secreção biliar da estatina por inibição do transportador OATP-C*	Rabdomiólise
Varfarina	Sulfonamidas (sulfametoxazol)	Deslocação da Varfarina dos seus locais de ligação às proteínas plasmáticas	Aumento das concentrações plasmáticas do anticoagulante e consequente risco de hemorragia
Varfarina	Fibratos	Fibratos deslocam a Varfarina dos seus locais de ligação às proteínas plasmáticas. Os fibratos também aumentam a afinidade do anticoagulante para os seus receptores	Aumento das concentrações plasmáticas do anticoagulante e consequente risco de hemorragia
Varfarina	Cimetidina	Inibição do metabolismo da R-Varfarina via CYP 1A2	Aumento das concentrações plasmáticas do anticoagulante e consequente risco de hemorragia
Varfarina	Fibratos (fenofibrato, gemfibrozil)	Deslocação da varfarina dos seus locais de ligação às proteínas plasmáticas; inibição do metabolismo da S-varfarina via CYP 2C9	Aumento das concentrações plasmáticas do anticoagulante e consequente risco de hemorragia
Varfarina	Antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital)	Indução do metabolismo do anticoagulante via CYP 2C9	Redução dos níveis plasmáticos do anticoagulante com comprometimento da eficácia
Varfarina	Amiodarona	Inibição do metabolismo do anticoagulante via CYP 2C9	Aumento das concentrações plasmáticas do anticoagulante e consequente risco de hemorragia
Varfarina	Inibidores HMG-CoA	Inibição do metabolismo da S-Varfarina via CYP 2C9	Aumento das concentrações plasmáticas do anticoagulante e consequente risco de hemorragia
Varfarina	Antifúngicos Azólicos (fluconazol, itraconazol, cetoconazol)	Inibição do metabolismo da S-Varfarina via CYP 2C9	Aumento das concentrações plasmáticas do anticoagulante e consequente risco de hemorragia

continua na página seguinte

QUADRO VIII

INTERACÇÕES FARMACOCINÉTICAS CLINICAMENTE SIGNIFICATIVAS (continuação)

FÁRMACO OBJECTO	FÁRMACO PRECIPITANTE	MECANISMO DE INTERACÇÃO	REACÇÃO ADVERSA
Varfarina	Inibidores HMG-CoA (sinvastatina)	Inibição do metabolismo da R-Varfarina via CYP 3A4	Aumento das concentrações plasmáticas do anticoagulante e consequente risco de hemorragia
Inibidores HMG-CoA (atorvastatina e sinvastatina)	Antibióticos Macrólidos (claritromicina e eritromicina)	Aumento das concentrações da estatina por inibição do metabolismo via CYP 3A4	Rabdomiólise
Inibidores HMG-CoA (atorvastatina e sinvastatina)	Inibidores da Protease do HIV	Aumento das concentrações da estatina por inibição do metabolismo via CYP 3A4	Rabdomiólise
Inibidores HMG-CoA (atorvastatina e sinvastatina)	Antifúngicos Azólicos	Aumento das concentrações da estatina por inibição do metabolismo via CYP 3A4	Rabdomiólise
Inibidores HMG-CoA (atorvastatina e sinvastatina)	Amiodarona	Aumento das concentrações da estatina por inibição do metabolismo via CYP 3A4	Rabdomiólise
Inibidores HMG-CoA (atorvastatina e sinvastatina)	Bloqueadores da Entrada de Cálcio (verapamil, diltiazem)	Aumento das concentrações da estatina por inibição do metabolismo via CYP 3A4	Rabdomiólise
Benzodiazepinas (alprazolam, triazolam)	Antifúngicos Azólicos	Aumento da concentração plasmática da benzodiazepina por inibição do metabolismo via CYP 3A4	Prolongamento da sedação, tonturas, confusão mental e depressão respiratória
Benzodiazepinas (midazolam, triazolam)	Antibióticos Macrólidos (claritromicina e eritromicina)	Aumento da concentração plasmática da benzodiazepina por inibição do metabolismo via CYP 3A4	Prolongamento da sedação, tonturas, confusão mental e depressão respiratória
Benzodiazepinas (midazolam, triazolam)	Diltiazem	Aumento da concentração plasmática da benzodiazepina por inibição do metabolismo via CYP 3A4	Prolongamento da sedação, tonturas, confusão mental e depressão respiratória
Ciclosporina	Rifampicina	Indução enzimática do CYP 3A4 conduz a uma redução da concentração plasmática do imunossupressor	Risco de rejeição de órgãos em doentes transplantados
Ciclosporina	Bloqueadores da Entrada de Cálcio (verapamil, diltiazem)	Inibição do metabolismo do imunossupressor via CYP 3A4, com aumento das concentrações plasmáticas	Nefrotoxicidade
Carbamazepina	Bloqueadores da Entrada de Cálcio (verapamil, diltiazem)	a) Redução do metabolismo hepático da carbamazepina por inibição do CYP 3A4 b) Indução do metabolismo do Bloqueadores da Entrada de Cálcio	Toxicidade por carbamazepina: sintomas de neurotoxicidade (tonturas, <i>nistagmus</i> e ataxia)
Carbamazepina	Claritromicina	Redução do metabolismo hepático por inibição do CYP 3A4	Toxicidade por carbamazepina: sintomas de neurotoxicidade (tonturas, <i>nistagmus</i> e ataxia)
Fenitoína	Amiodarona	a) Inibição do CYP 2C9 com aumento dos níveis de fenitoína b) Fenitoína é um indutor enzimático o que aumenta o metabolismo da amiodarona	a) Intoxicação por fenitoína: confusão mental, tonturas, letargia e ataxia
Fenitoína	Fluoxetina	Fluoxetina inibe o CYP 2C9 com aumento dos níveis de fenitoína	Confusão mental, tonturas, letargia e dificuldades de coordenação motora
Antiepilépticos (carbamazepina e Fenitoína)	Isoniazida	Inibição do CYP 2C9 com aumento dos níveis do antiepiléptico	Intoxicação por antiepiléptico: confusão mental, tonturas, letargia e ataxia
Contraceptivos Orais	Rifampicina	Indução enzimática do CYP 3A4 e 2C9 com redução concentração plasmática do contraceptivo	Risco de gravidez
Metotrexato	AINEs	AINEs reduzem a perfusão renal e competem para o transportador OAT para a excreção tubular	Toxicidade por metotrexato
Teofilina	Bloqueadores da Entrada de Cálcio (verapamil, diltiazem)	Os Bloqueadores da entrada de Cálcio podem alterar (indução ou inibição) o metabolismo da Teofilina via CYP 3A4	Toxicidade por teofilina: irritação gástrica, anorexia, ansiedade, irritabilidade, convulsões, taquicardia, hipotensão e arritmias
Teofilina	Ciprofloxacina	Inibição do CYP 1A2 com aumento dos níveis plasmáticos de teofilina	Toxicidade por teofilina: irritação gástrica, anorexia, ansiedade, irritabilidade, convulsões, taquicardia, hipotensão e arritmias

Abreviaturas: OATP-C – Transportador orgânico aniónico de polipeptídeos. Pertence à família dos transportadores de influxo e utiliza energia proveniente do gradiente iónico transmembranar para a translocação de Inibidores; HMG-CoA – 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; AINEs - Anti-inflamatórios não esteróides

las epiteliais, com elevadas concentrações no intestino delgado. Promove o efluxo de moléculas não estruturalmente relacionadas entre si, entre as quais fármacos. A sua indução ou inibição afecta principalmente a velocidade de absorção. A proximidade anatómica e funcional (localização e substratos comuns) da Gp-P e do CYP 3A4 faz com que este transportador seja também determinante no processo de metabolização.^{86,87}

RELEVÂNCIA CLÍNICA DAS INTERACÇÕES

A relevância clínica de uma interac-

ção é normalmente avaliada segundo duas dimensões distintas:^{12,88}

- a) a severidade da reacção física do doente decorrente da potencial interacção medicamentosa e
- b) a qualidade e robustez da evidência científica que suporta a interacção.

Está documentado que um reduzido número de medicamentos é responsável por um elevado número de interacções cujo impacto clínico é significativo.⁶¹

Os medicamentos, os pares interactivos e os mecanismos de interacção mais frequentemente associados a interacções medicamento-

sas clinicamente significativas são apresentados nos Quadros VII, VIII e IX.^{21-24,29,60,61,79,85,89-101}

CONCLUSÕES

O estudo da iatrogenia medicamentosa, potencialmente resultante de interacções entre medicamentos, assume-se, tal como ilustrado pelo presente trabalho, como um contributo para a salvaguarda da saúde pública.

A redução da iatrogenia medicamentosa evitável constitui um desafio tangível. Ainda que não possam

QUADRO IX

INTERACÇÕES FARMACODINÂMICAS CLINICAMENTE SIGNIFICATIVAS

FÁRMACO	FÁRMACO	MECANISMO DE INTERACÇÃO	REACÇÃO ADVERSA
Varfarina	Hormonas da Tiróide (levotiroxina, liotironina)	As hormonas da tiróide interferem com os factores de coagulação dependentes de vitamina K	Potenciação do efeito anticoagulante com risco de hemorragia
Varfarina	AINEs	Os AINEs inibem a síntese de prostaglandinas com risco de erosão gástrica; os AINEs interferem também com a função plaquetar	Aumento do risco de hemorragia gastrointestinal
Varfarina	Antibióticos Macrólidos (claritromicina e eritromicina)	Aumento dos efeitos da varfarina por redução da produção de vitamina K pela flora intestinal	Potenciação do efeito anticoagulante com risco de hemorragia
Varfarina	Quinolonas (ciprofloxacina)	Aumento dos efeitos da varfarina por redução da produção de vitamina K pela flora intestinal	Potenciação do efeito anticoagulante com risco de hemorragia
Varfarina	Sulfonamidas (sulfametoxazol)	Aumento dos efeitos da varfarina por redução da produção de vitamina K pela flora intestinal	Aumento das concentrações plasmáticas do anticoagulante e consequente risco de hemorragia
Digoxina	Diuréticos da Ansa Diuréticos Tiazídicos	Hipocalémia e hipomagnesémia induzida pelos diuréticos potencia a inibição da Na-K-ATPase promovida pela digoxina	Toxicidade secundária por digoxina
Digoxina	Bloqueadores β	Prolongamento aditivo do tempo de condução AV	Bradicardia potencialmente fatal
Suplementos de Potássio	iECAs (captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril)	Os iECA diminuem a produção de aldosterona e reduzem a excreção de potássio	Hipercalémia — tremores, fraqueza muscular, confusão mental, aumento da tensão arterial e anormalidades do ritmo cardíaco.
Amiodarona	Bloqueadores β	A amiodarona reduz o metabolismo de alguns Bloqueadores β , cujos efeitos em termos de bradicardia são aditivos aos da amiodarona	Bradicardia, hipotensão, assistolia
Anti-hipertensores	AINEs	AINEs reduzem a eficácia antihipertensiva	Aumento da tensão arterial
Bloqueadores da Entrada de Cálcio (verapamil, diltiazem)	Bloqueadores β	Efeitos inotrópicos negativos aditivos e comprometimento da condução AV	Hipotensão, bradicardia, bloqueio da condução e assistolia

Abreviaturas: iECA - Inibidor da enzima de conversão da angiotensina; AINEs - Anti-inflamatórios não esteróides.

ser conhecidas e previsíveis todas as interações, a difusão pelos profissionais de saúde de um conhecimento aprofundado dos mecanismos de interação, dos principais factores de risco que lhes estão associados e, simultaneamente, a caracterização das interações mais relevantes e mais frequentes na prática clínica, constitui o instrumento mais eficaz de intervenção para prevenir a iatrogenia evitável. Esta consciência permitirá escolher regimes terapêuticos que sejam simultaneamente mais eficazes, mais eficientes e mais seguros, conduzindo, assim, à melhoria da qualidade assistencial e a benefícios óbvios para os doentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lazarou J, Pomeranz B, Corey P. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998 Apr 15; 279(15):1200-5.
2. Chyka P. How many deaths occur annually from adverse drug reactions in the United States? *Am J Med* 2000 Aug 1; 109(2): 122-30.
3. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. *BMJ* 1998 Apr 25; 316(7140): 1295-8.
4. Muehlberger N, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring: cost and benefit considerations. Part I: frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997 Oct; 6 Suppl 3: S71-7.
5. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabilhe M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998 Mar; 45(3): 301-8.
6. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004 Jul 3; 329(7456): 15-9.
7. McDonnell P, Jacobs M. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002 Sep; 36(9): 1331-6.
8. Dormann H, Critee-Rieck M, Neubert A, Egger T, Geise A, Krebs S, et al. Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission: dimensions and consequences of a dilemma. *Drug Saf* 2003; 26(5):353-62.
9. Mjörndal T, Boman MD, Hägg S, Bäckström M, Wiholm BE, Wahlin A, et al. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002 Jan-Feb; 11(1): 65-72.
10. Fattinger K, Roos M, Vergeres P, Holenstein C, Kind B, Masche U, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2000 Feb; 49(2): 158-67.
11. Egger S, Drewe J, Schlienger R. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58(11): 773-8.
12. Kohler GI, Bode-Boger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Böger RH. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000 Nov; 38(11): 504-13.
13. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003 Apr 2; 289(13): 1652-8.
14. Gaeta TJ, Fiorini M, Ender K, Bove J, Diaz J. Potential drug-drug interactions in elderly patients presenting with syncope. *J Emerg Med* 2002 Feb; 22(2): 159-62.
15. Bjorkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernstein CB. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother* 2002 Nov; 36(11): 1675-81.
16. van Puijenbroek EP, Egberts AC, Heerdink ER, Leufkens HG. Detecting drug-drug interactions using a database for spontaneous adverse drug reactions: an example with diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2000 Dec; 56(9-10): 733-8.
17. Doucet J, Jegou A, Noel D, Geffroy CE, Capet C, Coquard A, et al. Preventable and non-preventable risk factors for adverse drug events related to hospital admission in the elderly. *Clin Drug Invest* 2002 Apr; 22(6): 385-92.
18. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ* Oct 25; 1997; 315(7115): 1096-9.
19. Preskorn SH. How drug-drug interactions can impact managed care. *Am J Manag Care* 2004 Jul; 10(6 Suppl): S186-98.
20. Relling M, Giacomini K. Pharmacogenetics. In: Bruton L, Laso J, Parker K, editor. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 93-115.
21. Sweetman SC, editor. *Martindale: the complete drug reference*. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.
22. Stockley I. *Drug Interactions*. 5th ed. London: Pharmaceutical Press; 1999.
23. *AHFS Drug Information*, 2005. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2005.
24. EMEA. The European Agency for Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for Guidance on the Investigation of Drug Interactions. 1997. Disponível em: URL: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/056095en.pdf> [acedido a 04/02/2006].
25. Brown CH. Overview of Drug Interactions. *US Pharmacist* 2000. Disponível em: URL: <http://www.uspharmacist.com/oldformat.asp?url=newlook/files/feat/mar00druginteractions.htm> [acedido a 02/02/2006].
26. Peng CC, Glassman PA, Marks IR, Fowler C, Castiglione B, Good CB. Retrospective drug utilization review: incidence of clinically relevant potential drug-drug interactions in a large ambulatory population. *J Manag Care Pharm* 2003 Nov-Dec; 9(6): 513-22.
27. Yu DT, Peterson JF, Seger DL, Gerth WC, Bates DW. Frequency of potential azole drug-drug interactions and consequences of potential fluconazole drug interactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005 Nov; 14(11): 755-67.
28. Bovill JG. Adverse drug interactions in anesthesia. *J Clin Anesth* 1997 Sep 9; 9(6 Suppl): 3S-13S.
29. Grahame-Smith D. Interações Medicamentosas. In: Aronson J, editor. *Tratado de Farmacologia Clínica e Farmacoterapia*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan; 2002. p. 98-109.
30. Beijnen J, Schellens J. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol* 2004 Aug; 5(8): 489-96.
31. Glass PS, Gan TJ, Howell S, Ginsberg B. Drug interactions: volatile anesthetics and opioids. *J Clin Anesth* 1997 Sep; 9(6 Suppl): 18S-22S.
32. Delafuente JC. Understanding and

preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003 Nov; 48 (2): 133-43.

33. Shapiro LE, Shear NH. Drug interactions: proteins, pumps, and P-450s. *J Am Acad Dermatol* 2002 Oct; 47 (4): 467-84.

34. Goldberg RM, Mabey J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med* 1996 Sep; 14 (5): 447-50.

35. Anderson GD. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? *Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. J Womens Health (Larchmt)* 2005 Jan-Feb; 14 (1): 19-29.

36. Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, Pearce GL, Mann RD. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 1998 Nov; 46 (5): 505-11.

37. Wolbold R, Klein K, Burk O, Nüssler AK, Neuhaus P, Eichelbaum M, et al. Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. *Hepatology* 2003 Oct; 38 (4): 978-88.

38. Olson MK. Are novel drugs more risky for patients than less novel drugs? *Journal Health Econ* 2004 Nov; 23 (6): 1135-58.

39. Aronson JK. In defence of polypharmacy. *Br J Clin Pharmacol* 2004 Feb; 57 (2): 119-20.

40. Herrlinger C, Klotz U. Drug metabolism and drug interactions in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001 Dec; 15 (6): 897-918.

41. Malhotra S, Karan RS, Pandhi P, Jain S. Drug related medical emergencies in the elderly: role of adverse drug reactions and non-compliance. *Postgrad Med J* 2001 Nov; 77 (913): 703-7.

42. Routledge P, O'Mahony M, Woodhouse K. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 2004 Feb; 57 (2): 121-6.

43. Burgess CL, Holman CD, Satti AG. Adverse drug reactions in older Australians, 1981-2002. *Medical J Aust* 2005 Mar 21; 182 (6): 267-70.

44. Hajjar ER, Hanlon JT, Artz MB, Lindblad CI, Pieper CF, Sloane RJ, et al. Adverse drug reaction risk factors in older outpatients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2003 Dec; 1 (2): 82-9.

45. Manneke CK, Derckx FH, de Ridder MA, Man in 't Veld AJ, van der Cammen TJ. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age*

Ageing 2000 Jan; 29 (1): 35-9.

46. Peyriere H, Cassan S, Floutard E, Riviere S, Blayac JP, Hillaire-Buys D, et al. Adverse drug events associated with hospital admission. *Ann Pharmacother* 2003 Jan; 37 (1): 5-11.

47. Egger T, Dormann H, Ahne G, Runge U, Neubert A, Criegee-Rieck M, et al. Identification of adverse drug reactions in geriatric inpatients using a computerised drug database. *Drugs Aging* 2003; 20 (10): 769-76.

48. Johnson TN. The development of drug metabolising enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. *Toxicology* 2003 Oct 1; 192(1):37-48.

49. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology: drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003 Sep 18; 349 (12): 1157-67.

50. Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. *Adv Drug Deliv Rev* 2003 Apr 29; 55 (5): 667-86.

51. Graeter LJ, Mortensen ME. Kids are different: developmental variability in toxicology. *Toxicology* 1996 Jul 17; 111 (1-3):15-20.

52. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics: drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003 Feb 6; 348 (6): 538-49.

53. Hasler JA, Estabrook R, Murray M, Pikuleva I, Waterman M, Capdevila J, et al. Human cytochromes P450. *Mol Aspects Med* 1999 Feb-Apr; 20 (1-2): 1-137.

54. Rogers JF, Nafziger AN, Bertino JS Jr. Pharmacogenetics affects dosing, efficacy, and toxicity of cytochrome P450-metabolized drugs. *Am J Med* 2002 Dec 15; 113(9):746-50.

55. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends Pharmacol Sci* 2004 Apr; 25 (4): 193-200.

56. Xie HG, Kim RB, Wood AJ, Stein CM. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 815-50.

57. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005 May 26; 352 (21): 2211-21.

58. Hiratsuka M, Mizugaki M. Genetic polymorphisms in drug-metabolizing enzymes and drug targets. *Mol Genetics Metab* 2001 Aug; 73 (4): 298-305.

59. Kirchheiner J, Brockmoller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 2005 Jan; 77 (1): 1-16.

60. Brater DC. Drug-drug and drug-disease interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1986 Jan 17; 80 (1A): 62-77.

61. Manzi SF, Shannon M. Drug Interactions - A Review. *Clin Pediatr Emerg Med* 2005 Jun; 6 (2): 93-102.

62. Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M. Drug-drug interactions in oncology: why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol* 2005 Aug; 55 (2): 117-42.

63. Obach RS. Drug-drug interactions: an important negative attribute in drugs. *Drugs Today (Barc)* 2003 May; 39 (5): 301-38.

64. Lin J, Lu AY. Interindividual variability in inhibition and induction of cytochrome P450 enzymes. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 535-67.

65. Ding X, Kaminsky L. Human extrahepatic cytochromes P450: function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2003; 43: 149-73.

66. Shipkova M, Wieland E. Glucuronidation in therapeutic drug monitoring. *Clin Chim Acta* 2005 Aug; 358 (1-2): 2-23.

67. Kiang TK, Ensom MH, Chang TK. UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. *Pharmacol Ther* 2005 Apr; 106 (1): 97-132.

68. Grancharov K, Naydenova Z, Lozeva S, Golovinsky E. Natural and synthetic inhibitors of UDP-glucuronosyltransferase. *Pharmacol Ther* 2001; 89 (2): 171-86.

69. Faber KN, Muller M, Jansen PL. Drug transport proteins in the liver. *Adv Drug Deliv Rev* 2003 Jan 21; 55 (1): 107-24.

70. Kunta JR, Sinko PJ. Intestinal drug transporters: in vivo function and clinical importance. *Curr Drug Metab* 2004 Feb; 5 (1): 109-24.

71. Lee W, Kim RB. Transporters and renal drug elimination. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44: 137-66.

72. Mizuno N, Sugiyama Y. Drug transporters: their role and importance in the selection and development of new drugs. *Drug Metab Pharmacokinet* 2002; 17 (2): 93-108.

73. Verschraagen M, Koks CH, Schellens JH, Beijnen JH. P-glycoprotein system as a determinant of drug interactions: the case of digoxin-verapamil. *Pharmacol Res* 1999 Oct; 40 (4): 301-6.

74. Masereeuw R, Russel F. Screening for the role of transporters in hepatic and renal drug handling. *Drug Discov Today: Technol* 2004 Dec; 1 (4): 357-64.
75. DuBuske L. The role of P-glycoprotein and organic anion-transporting polypeptides in drug interactions. *Drug Saf* 2005; 28 (9): 789-801.
76. Shitara Y, Sato H, Sugiyama Y. Evaluation of drug-drug interaction in the hepatobiliary and renal transport of drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 689-723.
77. Zhou S, Chan E, Lim LY, Boelsterli UA, Li SC, Wang J, et al. Therapeutic drugs that behave as mechanism-based inhibitors of cytochrome P450 3A4. *Curr Drug Metab* 2004 Oct; 5 (5): 415-42.
78. Brösen K, Naranjo CA. Review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction studies with citalopram. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001 Aug; 11(4):275-83.
79. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003 Aug; 2 (8): 473-81.
80. Cupp MJ, Tracy TS. Cytochrome P450: new nomenclature and clinical implications. *Am Fam Physician* 1998 Jan 1; 57 (1): 107-16.
81. Brown CH. Overview of drug interactions modulated by cytochrome P450. *US Pharmacist* 2001. Disponível em: URL: http://www.uspharmacist.com/oldformat.asp?url=newlook/files/Feat/druginteractions.cfm&pub_id=8&article_id=704 [accedido a 04/02/2006].
82. Rettie AE, Jones JP. Clinical and toxicological relevance of CYP2C9: drug-drug interactions and pharmacogenetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 477-94.
83. Miners JO, Birkett DJ. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1998 Jun; 45 (6): 525-38.
84. Crewe HK, Lennard MS, Tucker GT, Woods FR, Haddock RE. The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P4502D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004 Dec; 58 (7): S744-7.
85. Thummel KE, Wilkinson GR. In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 389-430.
86. Balayssac D, Authier N, Cayre A, Coudore F. Does inhibition of P-glycoprotein lead to drug-drug interactions? *Toxicol Lett* 2005 Apr 18; 156 (3): 319-29.
87. Lin JH. Drug-drug interaction mediated by inhibition and induction of P-glycoprotein. *Adv Drug Deliv Rev* 2003 Jan 21; 55 (1): 53-81.
88. Merlo J, Liedholm H, Lindblad U, Björck-Linne A, Falt J, Lindberg G, et al. Prescriptions with potential drug interactions dispensed at Swedish pharmacies in January 1999: cross sectional study. *BMJ* 2001 Aug 25; 323 (7310): 427-8.
89. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1999 Nov 4; 341 (19): 1447-57.
90. Ratz Bravo AE, Tchambaz L, Krahenbuhl-Melcher A, Hess L, Schlienger RG, Krahenbuhl S. Prevalence of potentially severe drug-drug interactions in ambulatory patients with dyslipidaemia receiving HMG-CoA reductase inhibitor therapy. *Drug Saf* 2005; 28 (3): 263-75.
91. Baker GB, Fang J, Sinha S, Coutts R. Metabolic drug interactions with selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants. *Neurosci Biobehav Rev* 1998 Mar; 22 (2): 325-33.
92. Corsini A, Bellosa S, Davidson MH. Pharmacokinetic interactions between statins and fibrates. *Am J Cardiol* 2005 Nov 7; 96 (9A): 44K-49K.
93. Hanlon JT, Schmader KE. Drug-drug interactions in older adults: which ones matter? *Am J Geriatr Pharmacother* 2005 Jun; 3 (2): 61-3.
94. Harrigan RA, Nathan MS, Beattie P. Oral agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus: pharmacology, toxicity, and treatment. *Ann Emerg Med* 2001 Jul; 38 (1):68-78.
95. Polk R. Drug-drug interactions with ciprofloxacin and other fluoroquinolones. *Am J Med* 1989 Nov 30; 87 (5A): 76S-81S.
96. Roden D. Mechanisms underlying variability in response to drug therapy: implications for amiodarone use. *Am J Cardiol* 1999 Nov 4; 84 (9A): 29R-36R.
97. Rubinstein E. Comparative safety of the different macrolides. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18 Suppl 1: S71-6.
98. Scheen AJ. Drug interactions of clinical importance with antihyperglycaemic agents: an update. *Drug Saf* 2005; 28 (7): 601-31.
99. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency Committee on Safety of Medicines. Statins and Cytochrome P450 Interactions. *Curr Probl Pharmacovigil* 2004; 30: 1-2.
100. Schneck DW, Birmingham BK, Zalikowski JA, Mitchell PD, Wang Y, Martin PD, et al. The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2004 May; 75 (5): 455-63.
101. Westphal JF. Macrolide-induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *Br J Clin Pharmacol* 2000 Oct; 50 (4): 285-95.

Endereço para correspondência

Francisco Batel Marques
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
Rua do Norte, 3000 - Coimbra.
E-mail: fbatel@ff.uc.pt

Artigo recebido em 22/03/2006
Artigo aceite para publicação 23/01/2007

ABSTRACT

Introduction: This review considers the basic principles of drug-drug interactions, risk factors and most common mechanisms underlying drug-drug interactions. Specific examples of drug-drug interactions described as clinically relevant are also presented.

Methods: We searched Medline, Pubmed and B-on for research articles, reviews and meta-analysis. Reference works and the European Medicines Evaluation Agency (EMA) Note for Guidance were also considered. Overall 97 articles were included.

Conclusion: Adverse drug-drug interactions are a major cause of morbidity and mortality. Not all drug-drug interactions can be predicted. However, an increased awareness of the potential for these interactions to occur and the possibility that signs and symptoms can result from a drug-drug interaction, may allow healthcare providers to minimize the risk, improve medical assistance and overall contribute to patient safety.

Keywords: Drug-Drug Interactions; Drug Interactions; Adverse Drug Reactions; Iatrogenics.