

A metabolização no sistema do citocromo P450 e a sua importância em Clínica Geral

LUÍS MIGUEL SANTIAGO*

Objectivo: Conhecer a frequência e o tipo de interações no metabolismo de medicamentos pelo sistema citocromo e saber da sua notificação para o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF).

Tipo de estudo: Estudo observacional post-hoc efectuado em 45 dias úteis de consulta.

Local: Extensão de Saúde de Marco dos Pereiros, Subregião de Saúde de Coimbra.

População: Utentes de uma lista de Clínica Geral.

Metodologia: Base de dados elaborada por registo sistemático de toda a medicação efectuada por paciente em período limitado de tempo. Tabela actualizada de interações medicamentosas e estatística descritiva.

Resultados: Prescrição em 661 (75% do total) consultas havendo 114 casos (17,2%) de interações sendo 82 (12,4%) de metabolização pela mesma isoforma e 32 (4,8%) de inibição. Aumento do número de casos de 2001 (n=15; 4,6%) para 2002 (n=17; 5%). Média de 4,2 DCIs nos casos de interacção contra 2,7 nos casos sem interacção. Sexo feminino mais afectado. Notificação para o SNF em quatro casos.

Discussão: Havendo ainda insuficiente informação acerca da isoforma de metabolização, as interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, com significado clínico passíveis de ocorrer em co-prescrição parecem ter valor mais importante que o relatado em outros países e contextos.

Conclusões: Interação medicamentosa em 17,2% das consultas, aumentando de 2001 para 2002 e baixa taxa de notificação (4 em 82), implica ampla difusão desta temática, nomeadamente nos Resumos de Características do Medicamento.

Palavras-Chave: Medicamento; Citocromo; Metabolização; Farmacovigilância.

ca, mediante estudos que levaram à cada vez mais apurada síntese de princípios activos para actuação em determinado processo metabólico que estará em causa numa doença, resta saber qual o risco trazido por tal terapêutica.

Para efeitos práticos será tido por medicamento quer o nome químico da substância (DCI) quer a forma de apresentação para administração ao homem.

A segurança da utilização de um determinado princípio activo é apenas parcial aquando do seu lançamento para o mercado pois apenas poucos milhares de pacientes lhe foram expostos e, mesmo estes, serão modelos especiais de exposição – ausência de outras patologias, não ocorrência de outras medicações e conhecimento do seu estado metabólico^{1,2}.

No contexto actual da medicina, muitas linhas de orientação com objectivos terapêuticos definidos, população revelando um cada vez maior interesse pelo seu bem estar além de cada vez mais idosa e mais medicada, será cada vez mais importante o conhecimento de possíveis interações medicamentosas, motivadas por interacção ao nível da metabolização hepática^{3,4,5,6}.

Sendo certo que cerca de dois terços das consultas resultam em prescrição,

INTRODUÇÃO

A prescrição de terapêutica farmacológica a qualquer paciente deve ter por base o raciocínio relativo ao risco inerente à actuação do preparado terapêutico. O binómio risco pela evolução da doença/risco pela medicação deverá, em grande medida orientar a actuação médica.

Sendo sabido qual o ganho por uma determinada terapêutica farmacológi-

*Consultor de Clínica Geral
Extensão de Marco dos Pereiros,
Subregião de Saúde de Coimbra.

sendo certo que cada vez há mais recurso a consultas em ambientes vários, como a da urgência, em que o conhecimento do perfil terapêutico do indivíduo é pior conhecido, sendo certo que haverá outras situações que o médico não poderá conhecer, como o regime alimentar ou a auto-medicação através de medicamentos não sujeitos a receita médica obrigatória, mais importante se torna a função da farmacovigilância para a criação de um bom conhecimento sobre o perfil de segurança de um determinado medicamento^{7,8,9}. Paralelamente o uso de cada vez mais medicamentos num mesmo indivíduo poderá ser fonte de problemas⁷ correspondendo às Reações Adversas a Medicamentos (RAM's) o quarto lugar como causa de mortalidade^{10,11}. A implicação etiológica das interações medicamentosas na RAM estima-se hoje em 3-5% em ambiente hospitalar não se conhecendo ao certo a sua prevalência e importância em ambulatório, sendo certo que a afluência a serviços de urgência médica, por problemas devidos a medicamentos e, particularmente a interações medicamentosas, é importante^{12,13} e que as RAM's são uma das mais importantes causas de morte nos Estados Unidos da América¹⁰.

Após absorção e distribuição no organismo humano, inicia-se um duplo trabalho que consiste, por um lado, nas acções que o medicamento vai desencadear nos efectores e, por outro, na metabolização que o organismo realiza para eliminação das substâncias. A farmacocinética – trabalho metabólico de eliminação - de um determinado DCI é um trabalho fundamentalmente hepático e que envolve duas fases¹⁴:

Fase I de exposição do grupo funcional terapêutico e que determina, em geral, a perda de actividade, exceptuando-se as pró-drogas; pode ser de redução ou de oxidação.

Fase II de conjugação, em que se dá

ligação a veículos de eliminação para o exterior do organismo, tornando os compostos solúveis em água quer por conjugação com glutatião, açúcar ou grupo sulfúrico.

A fase I é usualmente realizada por enzimas do citocromo P450. Citocromo refere-se à coloração do tecido hepático, que se torna avermelhado devido ao conteúdo em ferro e «450» advém da característica absorção do comprimento do onda 450 da luz ultravioleta quando expostos ao monóxido de carbono. É constituído por um conjunto de proteínas contendo um grupo heme que se localiza na parede do sistema reticular endoplásmico, responsável pela fase final da oxidação, transferindo electrões do oxigénio molecular para os medicamentos oxidados. Com transmissão autosómica recessiva, estas enzimas estão acopladas a um NADPH-citocromo P450 reductase, na proporção de 10 P450 para 1 citocromo P450 reductase. A síntese destas proteínas enzimáticas é induzida pelo consumo de novas substâncias, julgando-se que terão aparecido no humano há cerca de dois milhões de anos. Há também substâncias capazes de inibir a sua síntese ou a sua função. Do mesmo modo, alguns medicamentos, ou DCI's, podem estimular ou inibir a actividade de algumas isoformas, que não a de sua metabolização.

Sendo um conjunto de doze famílias, são, no entanto, as famílias 1, 2 e 3 as implicadas no metabolismo dos medicamentos, com particular relevo para 6 isoformas.

Das duas fases do metabolismo esta é a única que tem marca passo, pois as células hepáticas, quando normalmente alimentadas contêm abundantes quantidades das substâncias necessárias à fase 2.

A terminologia usada para denominar as várias isoformas tem a ver com a similaridade estrutural na composição aminoácídica¹⁵. A nomen-

clatura que define os vários elementos das famílias não reflecte qualquer aspecto funcional. Como exemplo refere-se que em CYP3A4, CYP diz respeito a citocromo P450, 3 à família genética, A à sub-família genética e 4 ao gene específico. Qualquer pequena alteração na sequência de aminoácidos pode ser de consequências incalculáveis para o metabolismo. A transmissão de alterações é habitualmente autosómica recessiva. O CYP2C19 metaboliza o omeprazole, mas o CYP2C9 não tem tal capacidade. Em termos de quantidade de função poder-se-à dizer que a ordem decrescente será 3A4, 2D6, 2C9, 2C10, 2C18, 2C19, 1A2 e 2E1, estes com igual importância. O 2D6 representa cerca de 2% do total das isoenzimas e, no entanto, é de grande responsabilidade neste processo metabólico em função do grande número de princípios activos que metaboliza. Factor importante para a actividade enzimática é a quantidade e/ou a qualidade da cópia DNA, assim podendo haver indivíduos fracos metabolizadores quando há falta de iso-enzima (em qualidade ou quantidade) e nestes indivíduos os níveis de medicamento tendem a ser mais elevados com hipótese de toxicidade, havendo no extremo oposto aqueles que tendo várias cópias de do gene são os ultrametabolizadores ou supermetabolizadores, indivíduos nos quais é menor o efeito terapêutico¹⁶.

A transmissão genética é feita de acordo com o Quadro I.

Com o intuito de colectar toda a informação disponível sobre a metabo-

lização no sistema do citocromo, surgiu nos anos 90 uma tabela editada pela Universidade do Arizona e com fácil pesquisa (www.drug-interactions.com). Reconhecidas as suas características de contínua actualização bem como que a informação sobre a metabolização não está ainda hoje disponível sobre um grande número de DCI's, parece, mesmo assim, que esta é uma boa base de trabalho para o estudo da segurança pela utilização dos medicamentos, podendo vir a desencadear, no futuro, critérios de qualidade de prescrição. Do ponto de vista clínico é de particular importância o estudo das associações medicamentosas que desencadeiem a inibição da metabolização de um dos DCI's assim resultando maior quantidade de substância em circulação com eventuais problemas tóxicos¹⁷. Tal mecanismo de inibição pode surgir por especificidade de medicamentos para o local catalítico de um determinado enzima, por três tipos de situações^{18,19}:

- a) inibição competitiva em que há actividade de dois medicamentos para o mesmo local da enzima (ex: diltiazem/ciclosporina – CYP3A4);
- b) inibição não competitiva em que um metabolito desmetilado forma um composto com o CYP (ex: eritromicina com midazolam, ciclosporina e carbamazepina por «lesão» no CYP 3A induzida pela eritromicina) e,
- c) inibição não competitiva por ligação ao heme do CYP de uma substância, assim afectando a metabolização de outros medicamentos que continuam a fixar-se normalmente ao seu

QUADRO I

ISOFORMAS DE CITOCROMO, CROMOSOMA DE TRANSMISSÃO E POLIMORFISMO

Família	1A2	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4,5,7
Cromosoma	15	10	10	22	10	7
Polimorfismo	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não

local catalítico (ex: cimetidina e es-tradiol).

A título de exemplo referem-se a associação de sumo de toranja com a simvastatina, com aumento da simvastatinémia, do chá de hipericão com a simvastatina com redução da simvastatinémia e o uso de DCI's tais como cimetidina, eritromicina, ketoconazole e quinidina, todos inibidores do CYP3A4, dos inibidores da recaptação da serotonina bem como de antiretrovirais, em várias isoformas do CYP, bem como da necessidade de doses menores de ciclosporina pela associação de dil-tiazem que é inibidor de CYP3A4^{17,18}.

Igualmente a capacidade de induzir a síntese de uma isoforma, aumentando assim a metabolização de um DCI pode levar a ineficácia terapêutica. De particular importância neste aspecto são aspectos ligados a alimentação, como o álcool e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos existentes nas carnes grelhadas muito bem passadas, bem como com o tabaco. Todos eles podem induzir a síntese de CYP 1A2, que interferem na metabolização de teofilina e muitos beta-bloqueantes. A rifampicina está implicada na indução de CYP3A4 e de CYP2C, reduzindo a semi-vida de fenobarbital, carbamazepina e fenitoína^{17,18}.

Não há registo em Portugal de trabalhos efectuados sobre esta área ou que reflectam este aspecto das interacções medicamentosas.

Dado este quadro em que a qualidade da prescrição e a segurança do medicamento estarão em causa, haverá lugar ao estudo de possíveis interacções medicamentosas, pelo que foi elaborado estudo tendente a conhecer tal realidade numa Consulta de Clínica Geral.

OBJECTIVOS

Conhecer a frequência e o tipo de possíveis interacções medicamentosas em

função do metabolismo no sistema citocromo, bem como do seu conhecimento em função da notificação para o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), via Núcleo de Farmacovigilância do Centro (NFC).

MÉTODOS

Efectuou-se um estudo observacional transversal *post-hoc*, através da análise sistemática e sequencial de possível concorrência para metabolização na mesma isoforma do Citocromo P450 entre medicamentos simultaneamente prescritos aos utentes. Estudo de possíveis interacções por inibição ou estimulação do Citocromo segundo «*Drug Interaction Reference Card*», permanentemente actualizada pelo autor.

Para efeitos práticos deste estudo considerou-se medicamento como DCI.

Foram estudadas prescrições, por paciente, efectuadas na consulta de um médico de Clínica Geral/Medicina Familiar entre 4 de Junho e 12 de Julho de 2001 e 14 de Janeiro e 11 de Fevereiro de 2002, ambos inclusivé, num total de 45 dias úteis de consulta no consultório e de 8 períodos de 6 horas de Consulta alargada na Sede do Centro de Saúde, aqui apenas sendo consideradas as prescrições em utentes da lista. A informação obtida foi organizada numa base de dados *Access*. Utilizou-se ainda a tabela de interacções medicamentosas «*Drug Interaction Reference Card*». Os dados obtidos foram submetidos a análise estatística inferencial.

RESULTADOS

Nos períodos considerados foram realizadas 661 consultas com prescrição farmacológica. Estas representam 75% das consultas realizadas. Por grupos etários, é fornecida no Quadro II a dis-

QUADRO II

DOENTES OBSERVADOS POR GÉNERO E GRUPO ETÁRIO E SEGUNDO CODIFICAÇÃO COM OU SEM PATOLOGIA CARDIOVASCULAR

	Patologias de risco cardiovascular n (%)	Outras patologias n (%)	Total n (%)
Nº total de doentes observados	86 (13,0)	576 (87,0)	662 (100,0%)
Estratificação etária			
≤16	2 (2,3)	79 (13,7)	81 (12,2)
17-45	11 (12,8)	123 (21,4)	134 (20,2)
46-55	12 (14,0)	72 (12,5)	84 (12,7)
56-63	27 (31,4)	69 (12,0)	96 (14,5)
≥64	34 (39,5)	233 (40,5)	267 (40,3)
	U=21103,0; p≤0,05		
Género			
Feminino	56 (21,0)	211 (79,0)	267 (100,0)
Masculino	30 (7,6)	365 (92,4)	395 (100,0)
	χ ² =25,228; p≤0,05		

QUADRO III

RESULTADOS GERAIS QUANTO A CÓDIGOS DIAGNÓSTICO E DCI'S NA AMOSTRA

Relação	Média ± SD	Máximo	Mínimo
Nº de códigos de diagnóstico por doente	2,2±1,3	7	1
Nº de DCI's por doente	2,7±1,6	10	1
Nº de DCI's por interação	4,2±1,7	10	2

tribuição das consultas com prescrição e no Quadro III o número médio de diagnósticos por doente, de DCIs por diagnóstico e de DCIs por doente. Foi utilizado um total de 469 diferentes DCIs, correspondendo a 854 diferentes nomes comerciais.

Em 114 utentes (17,2%) a quem foi feita prescrição, encontraram-se medicamentos com metabolização no mesmo citocromo (n=82, 12,4%) ou medicamentos inibidores da metabolização (n=32 ou 4,8%), sendo exemplos as referidas nos Quadros IV e V.

A variação na distribuição de possíveis interações entre 2001 e 2002 é de referida no Quadro VI, sendo de referir parecer haver um aumento quer das interações quer das inibições de

CYP entre 2001 e 2002.

O número médio de co-prescrições por paciente naqueles em que houve possível interacção na metabolização ou na inibição de citocromo foi de 4,2 DCIs, bem acima do número média geral de 2,7 sendo 27 casos (65%) no sexo feminino.

De todas estas prescrições resultaram apenas quatro notificações de RAM para o Núcleo da Farmacovigilância do Centro, de acordo com os registos de notificação do NFC.

DISCUSSÃO

Este estudo resulta de um outro efectuado com a finalidade de determi-

QUADRO IV

ALGUMAS INTERACÇÕES DETECTADAS

DCI	DCI	Citocromo
Omeprazole	Estradiol	3A4
Omeprazole	Claritromicina	3A4
Amlodipina	Mexazolam	3A4
Losartan	Estradiol	3A4
Alprazolam	Estradiol	3A4
Alprazolam	Isradipina	3A4
Isradipina	Atorvastatina	3A4
Estradiol	Nifedipina	3A4
Amlodipina	Lisinopril	3A4
Isradipina	Lovastatina	3A4
Atorvastatina	Omeprazole	3A4
Felodipina	Lovastatina	3A4
Buspirona	Felodipina	3A4
Estradiol	Felodipina	3A4
Loratadina	Etinilestradiol	3A4
Venlafaxina	Propranolol	2D6
Celecoxibe	Paroxetina	2D6
Amitriptilina	Diclofenac	2D6
Fluoxetina	Atenolol	2D6
Venlafaxina	Propranolol	2D6
Tenoxicam	Cotrimoxazole	2C9
Ibuprofeno	Amitriptilina	2C9
Ibuprofeno	Acenocumarol	2C9

nar o custo da terapêutica por patologia, no âmbito da Clínica Geral/Medicina Familiar e que foi realizado em dois períodos separados (Junho/Julho de 2001 e Janeiro/Fevereiro de 2002) para aquilatar de diferenças quer em prescrição quer em patologias, sempre acompanhado por aluno do sexto ano da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, com a responsabilidade de efectuar contínua lembrança à necessidade do apontamento da terapêutica prescrita.

Optou-se metodologicamente por fazer um estudo de uma base de dados de prescrições efectuada há já algum tempo para evitar vieses de tipo receio da prescrição ou alterações de modelo de prescrição em função de o observador ser o observado. Aquando da reco-

QUADRO V

EXEMPLOS DE INTERACÇÃO COM INIBIÇÃO DE ISOFORMA DO CITOCROMO

DCI Inibidor	Citocromo	Resultado
Amiodarona	3A4	↑ Amlodipina
Omeprazole	3A4	↑ Claritromicina
Cimetidina	3A4	↑ Amlodipina
Diltiazem	3A4	↑ Alprazolam
Fluoxetina	2D6	↑ Atenolol
Fluoxetina	2D6	↑ Tramadol
Fluvastatina	2C9	↑ Amitriptilina
Fluvastatina	2C9	↑ Irbesartan
Cotrimoxazole	2C9	Nimesulide
Omeprazole	2C9	↑ Flurbiprofeno
Fluoxetina	2C9	↑ Flurbiprofeno
Omeprazole	2C9	↑ Ibuprofeno
Fluvoxamina	2C9	↑ Nabumetona
Omeprazole	2C19	↑ Amitriptilina
Paroxetina	2D6	↑ Venlafaxina
Paroxetina	2D6	↑ Propranolol
Paroxetina	2D6	↑ Celecoxibe
Amiodarona	3A4	↑ Amlodipina

lha da base de dados, este tipo de trabalho não fora sequer equacionado, apesar de, à altura, se falar já desta temática.

A co-prescrição (número médio de 2,7±1,7 medicamentos por paciente), poderá significar a necessidade de uma importante reflexão sobre a terapêutica, estando ainda por saber se a percentagem global de 22% de interações medicamentosas/interacções de inibição, estará dentro de bons critérios de

QUADRO VI

VARIAÇÃO EM INTERACÇÃO NO MESMO CITOCROMO E EM INIBIÇÃO 2001/2002

Ano	Interacções		Inibição	
	n	%	n	%
2001	48	14,9	15	4,6
2002	66	19,4	17	5,0
Total	114	17,2	32	4,8

qualidade de prescrição, dado não ter sido encontrada literatura que reflectisse esta temática.

Sendo impossível conhecer todas as interações medicamentosas – até porque ainda não divulgadas – é importante que os médicos e todos aqueles que de perto lidam com esta temática, desenvolvam critérios de prescrição e se preocupem cada vez mais com a temática da prescrição farmacológica. A importância do CYP na metabolização dos medicamentos fica bem expressa neste trabalho, mesmo se deixarmos de lado medicamentos como os Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) cuja metabolização se julga efectuada pelo CYP 3A4¹⁹.

Há várias estratégias possíveis para evitar este tipo de interações. Assim:

É importante uma boa história medicamentosa;

É fundamental ter em mente qual ou quais os quadros patológicos que devem ser tratados. A valorização das queixas e dos diagnósticos é ética e deontologicamente muito importante. Quanto mais medicamentos prescritos e a serem tomados, maior o risco de interações;

Em caso de dúvidas consultar instrumentos de decisão ou falar com colegas eventualmente mais conhecedores da matéria e, infelizmente, os Médicos de Clínica Geral/Medicina Familiar estão mais expostos;

É de realçar ser mais elevado o número de co-prescrições nos casos de possíveis interações. Tal está de acordo com vários estudos^{7,8} bem como que, neste estudo, também apenas cerca de dois terços das consultas resultaram em prescrição⁷.

A prescrição de grande número de DCIs é um factor a ter em conta pois tal poderá impedir um bom conhecimento dos medicamentos, particularmente no que diz respeito a interações na metabolização e na inibição⁷.

Facto igualmente importante é o da

inexistência de informação facilmente acessível sobre esta temática, particularmente nos principais e mais acessíveis livros de consulta sobre terapêutica o que reflectirá, por certo, insuficiência de tal conhecimento nos Resumos de Características dos Medicamentos (RCM) da responsabilidade do Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED).

O conhecimento da segurança pela utilização dos medicamentos é claramente insuficiente quando analisado através da sua notificação para o SNF, o que coloca as seguintes questões:

De tais interações resultaram sinais e /ou sintomas clinicamente relevantes?

Se tal aconteceu terão sido alvo de preocupação pelo paciente ou pelo seu médico?

Dado o tipo de DCIs em causa será que foram analisados os resultados obtidos pela intervenção terapêutica?

Este trabalho permite, para já, levantar a importante questão do conhecimento desta realidade em Clínica Geral. O facto de em Portugal a taxa de notificação ser ainda baixa, apesar de elevados índices de prescrição²⁰, poderá, ou não, significar que um grande esforço informativo e formativo deve ser feito?

Não bastará apenas medicar barato. Será também necessário medicar correctamente.

Na verdade desconhece-se, para Portugal, qual a realidade das RAMs graves que chegam aos bancos dos hospitais, aos Serviços de Atendimento Permanente (SAP) dos Centros de Saúde e às consultas de Clínica Geral e que podem ser devidas à matéria aqui versada.

Este estudo, ao permitir levantar a dimensão do problema, coloca, no entanto, a questão da sua real importância prática, o que permitirá vir a averiguar da qualidade da terapêutica efectuada em ido tempo, caso outros

trabalhos venham a permitir definir critérios objectivos para a qualidade neste campo.

Em conclusão, numa consulta de Clínica Geral foram analisadas as prescrições realizadas em pacientes de uma lista de utentes em 661 consultas (75% das realizadas) num período de 45 dias úteis de consulta e oito períodos de seis horas. Verificou-se que, em 22% de tais prescrições, havia a possibilidade de aparecimento de problemas devidos à interacção de medicamentos na metabolização hepática pela cadeia dos citocromos. Em 32 casos (4,8%) de medicação, correspondendo a 30 indivíduos, houve interacção por inibição por um medicamento do citocromo de metabolização por outro.

Foi mais afectado o sexo feminino, representando 65% dos casos. É mais elevado o número médio de DCIs prescritos por paciente nas situações de possível interacção (4,2 contra 2,7 na amostra geral).

Houve quatro notificações de Reações Adversas a Medicamentos provocadas por estas situações de interacção, o que poderá revelar *déficit* nesta actividade de notificação.

É necessário que a comunidade médica, em particular a de Clínica Geral/Medicina Familiar, comece a preocupar-se com este problema que é já real em outros contextos da prática médica, carecendo os resultados agora conhecidos de infirmação, ou contradição, por outros estudos a realizar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rawlins MD. Pharmacovigilance: paradise lost, regained or postponed? The William Withering Lecture 1994. *J R Coll Phys Lond* 1995; 29(1): 41-9.
2. Gruer PJK. Post-marketing surveillance. In: Drug safety: a shared responsibility. London, Churchill Livingstone, 1991: 27-36.
3. Task Force Report. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1998; 19:1434-1503.
4. National Institutes of Health. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-46.
5. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of Hypertension. *Journal of Hypertension* 1999; 17:151-83.
6. Bottorf M, Hansten P. Long-term safety of hepatic hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitors: the role of metabolism – monograph for physicians. *Arch Intern Med*. 2000; 160:2273-80.
7. Schappert SM. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatients departments and emergency departments: United States, 1997. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 13. 1999;(143):i-iv, 1-39.
8. Montastruc P, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Puget C, Damase L, Hurstel JF, Graille V. A prospective intensive study of adverse drug reactions in urban general practice. *Clin Drug Invest* 1995; 10:117-22.
9. Rossi AC, Bosco L, Faich GA, Tanner A, Temple R. The importance of adverse reaction reporting by physicians. *JAMA* 26; 259:1203-4.
10. Lazarou J, Pomeranz B, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A metaanalysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279:1200-5.
11. Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med*; 109:87-94.
12. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, et al. Systems analysis of adverse drug events. APE Prevention Study Group. *JAMA* 1995; 274:35-43.
13. Rascheti R, Morgutti M, Meniti-Ipolito F, Belisari A, Rossignoli A, Longhini P, et al. Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54:959-63.
14. Tanaka E. Clinically important pharmacokinetic drug-drug interactions of cytochrome P450 enzymes. *J Clin Pharmacol Therap* 2000; 23:403-16.
15. McKinon RA. Cytochrome P450 mul-

tiplicity and function. *Aus J Hosp Pharm* 2000; 30:54-6.

16. Tanaka E. Update: genetic polymorphism of drug metabolizing enzymes in humans. *J Clin Pharmacol Therap* 2001; 24:323-9.

17. Tanaka E. Clinically important pharmacokinetic drug-drug interactions: role of cytochrome P450 enzymes. *J Clin Pharm Therap* 2001; 23:403-16.

18. McKinon RA, Evans AM. Cytochrome P450 Clinically significant drug interactions. *Aust J Hosp Pharm* 2000; 30:146-9.

19. Anderson JR, Nawarskas JJ. Cardiovascular Drug-Drug Interactions. *Cardiol*

Clinics 2001; 19:215-34.

20. Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. *Estatísticas do Medicamento* 2001. Lisboa: INFARMED; 2002.

Endereço para correspondência:

Luís Miguel Santiago
Quinta de Voimarães, Lote 12 – 5º Dto
3000-377 Coimbra

Recebido para publicação em: 02/10/02
Aceite para publicação em: 03/02/03

CYTOCHROME P450 SYSTEM METABOLISM AND ITS RELEVANCE IN GENERAL PRACTICE

ABSTRACT

Objective: To describe the frequency and type of interactions between the cytochrome system and drug metabolism, as well as the corresponding reports to the National Pharmacovigilance System (NPS).

Type of Study: Post-hoc observational study carried out on 45 consultation days.

Setting: Marco dos Pereiros Health Centre Outpost, Coimbra Health Authority.

Population: Patients from one GP roster.

Methodology: Database elaborated from a systematic record of all the medicines taken by each patient during a given time period. An up-to-date chart of drug interactions and descriptive statistical methods were used.

Results: A prescription was given in 661 (75%) consultations with 114 cases (17.2%) of drug interactions, of which 82 (12.4%) associated with metabolism and 32 (4.8%) with inhibition by the same isoform. The number of cases increased from 2001 (n=15; 4.6%) to 2002 (n=17; 5%). A mean of 4.2 different active ingredients were recorded in interaction cases against 2.7 for cases in which no interaction was identified. Females were predominantly affected. Reports were sent to the NPS in four cases.

Discussion: Although not sufficient data are available concerning the metabolism of involved isoforms, pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of clinical significance that may occur when multiple drugs are prescribed seem to be more frequent when compared with reports from other countries and contexts.

Conclusions: Drug interactions were identified in 17.2% of consultations. They increased from 2001 to 2002. Reporting rates were low (4 out of 82). This problem should be more vigorously highlighted, namely in the Summaries of Products' Characteristics.

Key-Words: Medicine; Drug Interaction; Cytochrome; Metabolism; Pharmacovigilance.