

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM DERMATOLOGIA

Autor:

George Barros Leal Jr -

dermlist@dermlist.med.br

Fortaleza, Brasil; formado pela UFC (1982); membro da SBD e da AAD

INTRODUÇÃO

À medida que o avanço da medicina nos disponibiliza um número crescente de medicamentos, passamos também a observar um aumento cada vez mais expressivo de eventos adversos produzidos pelos mesmos. O uso de remédios prescritos anualmente nos Estados Unidos envolve mais de 3 bilhões de receitas de mais de 60.000 medicamentos, os quais contêm mais de 2.000 diferentes princípios ativos. Reações a drogas, interações medicamentosas, implicações ecológicas, entre outras, passam a ser cada vez mais registradas nas estatísticas da prática médica.

Em 1992, Pereira, GC et cols., em trabalho publicado nos Anais Brasileiros de Dermatologia, referiram que existiam mais de 1.000 drogas comumente usadas, sendo que aproximadamente 500 causavam erupção cutânea. Mais recentemente, a literatura médica de referência estima que entre 5 a 15% de pacientes tratados com algum medicamento podem desenvolver reações cutâneas medicamentosas, sob a forma de quadros clínicos diversos, incluindo as interações entre

produtos farmacêuticos. No campo destas interações medicamentosas (IM) ficamos diante de um universo cada vez mais complexo, pois além das drogas alopáticas não podemos deixar de incluir substâncias tidas como "inocentes", como ervas populares, e até substâncias de uso tópico ou mesmo o fumo, produzindo interações importantes.

Apesar de existirem milhares de interações medicamentosas listadas em computadores e manuais médicos, tão profusos hoje em dia, felizmente apenas 10% destas associações são clinicamente significativas. Não devem portanto as 90% que não preencheram as condições rigorosamente necessárias para serem classificadas como IM fidedignas causar pânico no médico e no farmacêutico. Ao contrário das reações adversas a drogas, que são imprevisíveis em qualquer paciente, as IM são por demais conhecidas, podendo ser prevenidas, o que aumenta a responsabilidade dos profissionais envolvidos no cuidado de doentes.

O QUE É UMA DROGA

Uma droga é uma substância química que é utilizada para a investigação diagnóstica, para a prevenção ou para o tratamento de doenças ou sintomas de diversas naturezas. Pode ser um elemento unitário ou uma composição de varias substancias químicas. Infelizmente, sua benfazeja ação apresenta a contrapartida de ocasionar reações adversas, inesperadas ou não, com repercussões importantes em um ou mais órgãos, culminando até com resultados fatais.

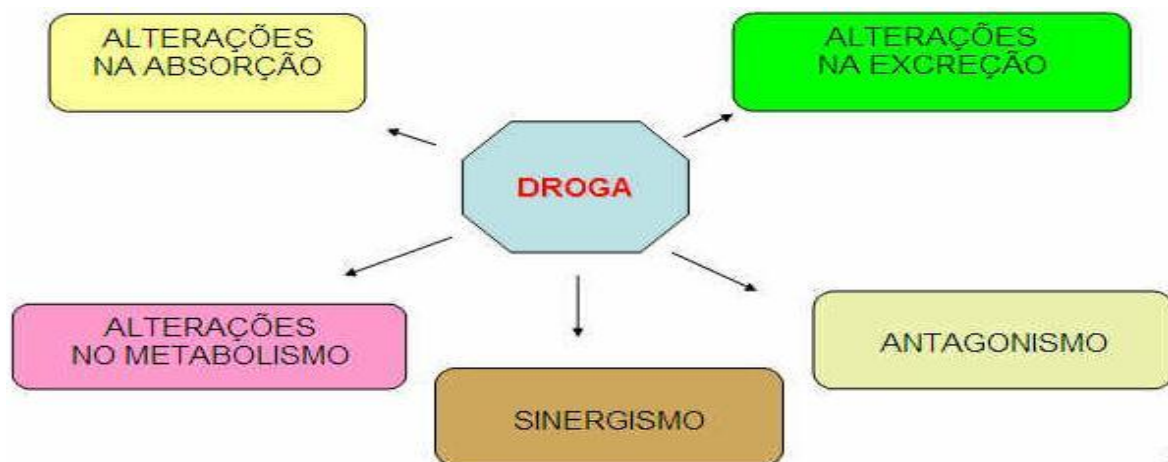
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uma interação é a influência recíproca de dois ou mais elementos colocados em contato. Se um paciente faz uso de um certo medicamento e, intencionalmente ou não, sofre a exposição de outra ou mais drogas, pode ocorrer uma **interação medicamentosa**, a qual poderá acarretar alterações farmacológicas com diversos tipos de

conseqüências. Esta interação pode incrementar ou reduzir os efeitos das drogas ou agravar suas reações adversas.

As interações entre duas ou mais substâncias administradas ao mesmo tempo, ou até em horários diferentes, podem ocorrer mesmo em um catéter inserido num vaso (antes de entrar na circulação), no intestino, no sangue e nos tecidos-alvo ou podem ocorrer indiretamente através da aceleração ou diminuição da taxa de metabolismo da droga ou da excreção desta.

Estas reações indesejáveis (e as vezes terapeuticamente desejáveis) são produzidas por mecanismos diversos, apesar da grande maioria dever-se às alterações na metabolização enzimática, com a importante participação do sistema do citocromo P-450. Outros mecanismos são: alterações na absorção e excreção das drogas, bem como efeitos decorrentes de sinergismo e antagonismo entre uma ou mais substâncias.



Os efeitos positivos e negativos para com uma droga a partir de sua concentração no sitio de ação normalmente se correlacionam tanto à quantidade administrada do fármaco (ou seja, sua dose) ou devido à concentração sanguínea final, que é influenciada pela absorção, distribuição, metabolização e/ou excreção. A eliminação de uma droga ou de seus metabólitos se dá tanto pelo metabolismo, usualmente pelo fígado ou pela mucosa intestinal, ou através da excreção, usualmente pelos rins e fígado. Adicionalmente, medicamentos à base de proteínas podem ser eliminados através de uma interação específica com receptores da superfície da célula, o que é seguido por uma internalização e degradação lipossomal dentro

da célula-alvo. A eliminação hepática ocorre primordialmente pela família do citocromo P-450 de enzimas localizadas no retículo endoplasmático hepático, mas também pode ocorrer através de sistemas enzimáticos não citocromo-P450, como os da N-acetil ou glucuronosil transferases. Muitos fatores podem alterar o metabolismo hepático e intestinal de droga, entre estes, a idade do paciente, a presença ou ausência de doença de base e/ou medicamentos concomitantes. Enquanto a maior parte destes fatores são normalmente estáveis por períodos prolongados, o uso de medicação concomitante pode alterar o metabolismo abruptamente, o que se reveste de grande importância. A influência de medicação concomitante no metabolismo hepático e intestinal torna-se mais complicado ainda quando uma droga, incluindo uma **prodroga**, é metabolizada em um ou mais metabólitos ativos. Neste caso, a segurança e eficácia da droga/prodroga são firmadas não apenas pela exposição à droga de base, mas também pela exposição aos seus metabólitos ativos, o que por sua vez envolve adicionalmente os fatores correlacionados com a formação destes, sua distribuição e eliminação.

A interação entre drogas pode ser benéfica (por exemplo, o isoflurano aumenta a eficiência de relaxantes musculares) ou maléfica (por exemplo, meperidina e I-MAO). Faz-se mister portanto o reconhecimento desta possibilidade antes que interações medicamentosas clinicamente significativas ocorram. Predizê-las não é tarefa fácil, devido aos múltiplos fatores participantes, incluindo a duração da exposição a uma droga, doença de base, idade, peso, condição sistêmica do paciente, genética, nível de indução enzimática, dieta, etc.

EPIDEMIOLOGIA

É notório o aumento da longevidade e qualidade de vida principalmente após as últimas décadas do século XX, mais marcadamente ainda no final da primeira década do século XXI. Isto é um fenômeno amplo, que se observa tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento. No censo do **IBGE** (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) de 2004, o Brasil se destaca com um número superior a 34 milhões de pessoas com 60 anos de idade ou mais. A partir deste limite etário, a polifarmácia e o uso de

medicamentos inadequados ganham mais relevância ainda, o que é agravado com o progredir da idade, e diretamente proporcional ao estado de saúde destas populações. Muito se tem falado sobre **Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM)** e a representatividade deste quadro enquanto fator de risco a interferir na morbidade e mortalidade.

Cada vez mais os serviços médicos estão diante de interações medicamentosas como motivo de consultas de emergência.

Em um estudo espanhol de 2003, Parejo et cols. mostraram que 1 em cada 3 pacientes que vão às emergências são atendidos para tratar problemas relacionados com o uso de medicamentos. De extrema importância é enfatizar que para estes pacientes, 73,13% destas reações poderiam ter sido evitadas. A ocorrência de reações adversas em idosos figura em torno de 50,1 para cada 1.000 pessoas por ano. 27,6% destas ocorrências poderiam ser evitadas. O custo estimado total dos PRM fica na faixa de 177,4 bilhões de dólares por ano, apenas nos Estados Unidos.

A ocorrência das IM depende também da quantidade de remédios utilizados, das características que algumas drogas têm para interagir e da quantidade de medicamento ingerida, além dos outros fatores já referidos. E este risco de interações sérias aumenta quando não existe coordenação entre a expedição de receitas médicas e o fornecimento de medicamentos, e com a falta ou a exiguidade de esclarecimentos ao destinatário final tanto por parte do médico assistente como dos outros profissionais envolvidos no processo da distribuição.

CLASSIFICAÇÃO

No estudo de C.S.Correr et cols., de 2007, onde foram avaliados os riscos de PRM, incluiu-se o parâmetro **Interações Medicamentosas**, que foram classificadas segundo a **escala de significância clínica** proposta por **Tatro** (2003). Segundo este autor, as interações podem ser classificadas de acordo com um grau de significância, que vai de **1 a 5**:

- 1- Maior severidade, evidência de suspeita ou maior;
- 2- Severidade moderada, evidência de suspeita ou maior;
- 3- Severidade menor, evidência de suspeita ou maior;
- 4- Severidade maior/moderada, evidência aponta possibilidade de ocorrência;

5- Menor ou alguma severidade, evidências apontam possibilidade ou ocorrência improvável.

O CITOCROMO P-450

A biotransformação de uma droga pelas enzimas do citocromo P-450 constitui-se num dos mais importantes meios para o metabolismo das substâncias. Este sistema pode sofrer alteração por vários mecanismos, como por indução e inibição, o que varia muito entre diferentes indivíduos. Esta distinção é o fenômeno responsável por um número importante de interações entre drogas, quer sejam clinicamente relevantes ou não.

A grande maioria das IM constitui-se de expressões da inibição ou indução das enzimas hepáticas do citocromo P-450.

A denominação de cada enzima desse sistema envolve as letras CYP seguidas de um número arábico, uma letra e outro número arábico. Os subtipos enzimáticos mais envolvidos nas interações medicamentosas são CYP3A4 (50% das interações) e CYP 2D6 (20 a 50%). Os inibidores do CYP-450 podem potencializar toxicidade, já que tornam mais lenta a metabolização de outras substâncias.

O metabolismo das drogas tem um papel crítico na atividade e toxicidade das mesmas. As interações entre as drogas e as enzimas que as metabolizam é em grande parte o fator determinante se uma droga ou um agente administrado ao mesmo tempo será ineficaz, ativo, tóxico ou carcinogênico. As drogas são metabolizadas principalmente pelas enzimas no fígado, rins, trato gastrointestinal, pele e pulmão. As enzimas metabolizadoras de drogas encontram-se nos retículos endoplasmáticos das células nestes tecidos e são classificadas como enzimas microssomais. Há dois tipos de enzimas metabolizadoras de drogas: Enzimas da Fase I (ou citocromo - P450 2D6 (CYP 2D6)), ou oxidases de função mista, que catalizam principalmente através de oxidação, redução e hidrólise. E as enzimas da Fase II, que catalizam via glucuronidação, sulfação ou acetilação.

Já é de pleno conhecimento que a eritromicina e o cetoconazol são fortes inibidores da enzima CYP 3A4. Já a terbinafina inibe a enzima CYP 2D6, o que pode causar problemas se for tomada simultaneamente com beta-bloqueadores como o propranolol. O

fluconazol é potente inibidor da CYP 2C9, além de reduzir moderadamente a atividade da CYP 3A . As estatinas, com exceção da pravastatina, que não é metabolizada por intermédio do sistema enzimático do citocromo P 450, são fortes inibidores. (Azulay).

Sampaio, em Dermatologia, refere que um estudo recente analisou reações adversas relacionadas às enzimas da subfamília do citocromo P-450. A enzima CYP3A da subfamília do citocromo P-450 metaboliza a maioria dos medicamentos bloqueadores dos canais de cálcio, diazepínicos, inibidores da protease, inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas), ciclosporina , cisaprida, e anti-histamínicos não-sedantes. Esta enzima específica é inibida por derivados azólicos, cimetidina, antibióticos macrolídeos, e até pelo suco da *grapefruit*. No referido estudo viu-se que a exposição simultânea destas drogas determinou reações graves, o que levou à conclusão de ser imprescindível, na prescrição de qualquer medicamento, a exclusão da possibilidade de interações com outros fármacos que já estejam sendo utilizados.



grapefruit ou toronja

Do ponto de vista prático, Azulay coloca que:

* os azólicos inibidores classificam-se, de acordo com a potência e em ordem decrescente: cetoconazol, fluconazol, itraconazol (que tem a menor ação inibidora). As interações mais importantes se dão quando estes antifúngicos são administrados concomitantemente com **fenitoína, varfarina e ciclosporina**. Também relevantes são as interações destas drogas com **midazolam, estatinas, tacrolimus, indinavir e digoxina**.

* os macrolídeos inibidores, pela ordem decrescente de potência são: eritromicina, claritromicina e azitromicina. É importante evitar a prescrição destes se o paciente usa **varfarina e carbamazepina**.

Em relação aos indutores do citocromo P-450, que podem levar à perda lenta de eficácia do fármaco de base, pois este passa a ser metabolizado mais rapidamente e torna-se menos ativo, temos como bom exemplo a **rifampicina**, que é um dos indutores mais potentes, com sua conhecida ação de diminuir a eficácia dos contraceptivos. **Anticonvulsivantes e griseofulvina** também são outros indutores.

FISIOPATOLOGIA

As **IM** são frutos de mecanismos não-imunológicos, enquanto que outras reações envolvem os mecanismos imunológicos tipo I, II, III e IV de Coombs e Gell em sua mediação. Outros exemplos de fenômenos relacionados a mecanismo não-imunológico são a superdosagem, a toxicidade cumulativa, os distúrbios ecológicos, as alterações metabólicas, entre outros.

A vasta maioria das IM clinicamente relevantes envolve o metabolismo alterado de substâncias. O metabolismo de uma droga é necessário para mudar os compostos lipossolúveis em hidrossolúveis, a fim de facilitar sua excreção. Isto é controlado pelas isoenzimas do citocromo P-450. Tais isoenzimas tanto aumentam como diminuem o metabolismo das drogas. Se elas aumentam o metabolismo de uma droga, o nível plasmático da outra que esteja em uso é diminuído. Por outro lado, se elas diminuem o metabolismo de uma droga, o nível plasmático de uma segunda droga torna-se aumentado. Pelo menos **16 drogas** tão frequentemente interferem no metabolismo de substâncias que chegou ao ponto de merecerem atenção especial, revestindo-se de grande importância didática. Em um estudo de Vincent P. Barranco (JAAD, 2006), as alterações metabólicas

envolvendo algumas destas 16 drogas foram responsabilizáveis por 56 interações relatadas num universo de 70 interações medicamentosas no total. Apenas 3 destas 16 drogas, a saber, os agentes antifúngicos azólicos, os antibióticos macrolídeos e os inibidores da recaptação de serotonina, foram as causadoras de 41 do total das 70 interações medicamentosas clinicamente relevantes. E estas drogas têm sido as principais causadoras de IM durante o período de vários anos seguidos. **O fato do metabolismo alterado de drogas ser o mecanismo mais comum levando às IM, e envolvendo primariamente aquelas 16 drogas de maior interesse, tranquiliza muito o profissional assistente, que pode então focar sua atenção onde o problema é mais frequente.** Outro dado reconfortante é que apesar de novas interações clinicamente relevantes serem registradas trimestralmente, a porcentagem destas drogas mais frequentemente causadoras de interações tem permanecido constante desde 1998.

O mecanismo fisiopatológico da interação medicamentosa pode ser dividido em 3 categorias:

1. **Interações Farmacêuticas**, que ocorrem devido a incompatibilidades químicas e físicas (por exemplo, barbitúricos e relaxantes musculares precipitam quando são misturados)
2. **Interações Farmacocinéticas**, que afetam a absorção, distribuição, biotransformação e excreção de drogas, e
3. **Interações Farmacodinâmicas**, que ocorrem devido a ações aditivas, sinérgicas ou antagonísticas nos sítios de ação.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Do ponto de vista dermatológico devemos considerar:

1. droga ou drogas que um dado paciente já toma (ou usa topicamente ou por outras vias), que sofrerão exposição àquela ou àquelas que vamos prescrever para os quadros dermatológicos consultados.
2. o reconhecimento das interações mais comuns com as drogas mais usadas em dermatologia, com foco dentro das 16 drogas mais relevantes já referidas, de forma que possamos alertar nosso paciente preventivamente (com foco especial nos antifúngicos azólicos, e parte dos derivados macrolídeos)

Na prática, Barranco considera um uso mais frequente na área dermatológica de:

aciclovir, agentes antifúngicos azólicos, antibióticos macrolídeos excluindo-se a azitromicina, antidepressivos tricíclicos, contraceptivos orais, corticóides sistêmicos, ciclosporina, fenotiazinas, hidroxicloroquina, inibidores da recaptação da serotonina, metotrexate, penicilinas, quinolonas, retinóides orais, rifamicina, terbinafina, tetraciclina, valaciclovir.

As 16 drogas que, de uma maneira geral, merecem especial atenção (denominadas por Barranco “*drogas bandeira-vermelha*”, em sinal de alerta), são: **amiodarona, agentes antifúngicos azólicos, carbamazepina, contraceptivos orais, ciclosporina, doxiciclina, eritromicina, fenobarbital, fenitoína, griseofulvina, inibidores de recaptação da serotonina, quinidina, rifampicina, sulfonamidas, verapamil e varfarina.**

Barranco também lista em seu trabalho drogas com tendência a produzir toxicidade devido a um **índice terapêutico estreito**: carbamazepina, ciclosporina, digoxina, lítio, fenitoína, teofilina, varfarina. O autor adicionalmente enumera drogas que podem prolongar o intervalo QT do eletrocardiograma, com risco de produzir “*torsades de pointes*” associadas com overdose, interação medicamentosa ou intervalo QT prolongado hereditário: amiodarona, bepridil, claritromicina, disopiramide, dofetilide, eritromicina, aloperidol, isradipine, levometadil, metadona, fenotiazinas, pimizide, procainamida, quinidina, quinolonas, inibidores da recaptação da serotonina, sotalol, tacrolimus, antidepressivos tricíclicos, trimetoprim-sulfametoxazole e ziprasidona.

A seguir, a partir da excelente tabela de Barranco, JAAD (2006), montamos uma adaptação que nos pareceu mais adequada para o presente texto, a fim de ressaltar as situações de maior importância para o dermatologista (vide legenda relativa aos símbolos usados, logo abaixo da tabela):

AGENTE DERMATOLÓGICO	+ DROGA INTERATIVA	= EFEITO	MECANISMO DE AÇÃO
Aciclovir	+ Probenecid	↗ Elevação do aciclovir plasmático	Excreção renal di
Agentes Antifúngicos	+ Ciclosporina 1	↗ Aumento da ciclosporina plasmática 1	Metabolismo dimi

Azólicos *#			
Agentes Antifúngicos Azólicos *#	+ Eplerenona	⚠ Aumento da eplerenona plasmática com risco de hiperpotassemia e arritmias cardíacas fatais	Metabolismo dimi
Agentes Antifúngicos Azólicos *#	+ Levometadil 2	⚠ Aumento de levometadil plasmático e risco de TdP 2	Metabolismo dimi
Agentes Antifúngicos Azólicos *#	+ Pimozida 2	⚠ Aumento de pimozida plasmática com risco de TdP 2	Metabolismo dimi
Agentes Antifúngicos Azólicos *#	+ Taxóides #	⚠ Aumento de taxóides plasmáticos	Metabolismo dimi
Agentes Antifúngicos Azólicos *#	+ Alcalóides da vinca #	⚠ Aumento de alcalóides da vinca plasmáticos	Metabolismo dimi
Agentes Antifúngicos Azólicos *#	+ Varfarina 1	⚠ Aumento de varfarina plasmática 1	Metabolismo dimi
Agentes Antifúngicos Azólicos *#	+ Aripipazol	⚠ Aumento de aripipazol plasmático	Metabolismo dimi
Agentes Antifúngicos Azólicos *#	+ Busulfan	⚠ Aumento de busulfan plasmático	Metabolismo dimi
Agentes Antifúngicos Azólicos *#	+ Ciclofosfamida	⚠ Aumento de ciclofosfamida plasmática	Metabolismo dimi
Agentes Antifúngicos Azólicos *#	+ Digoxina 1	⚠ Aumento de digoxina plasmática	Metabolismo dimi
Agentes Antifúngicos Azólicos *#	+ Inibidores da fosfo diesterase tipo 5 #	⚠ Aumento de Inibidores da fosfodiesterase tipo 5 plasmática	Metabolismo dimi
Agentes Antifúngicos Azólicos *#	+ Inibidores de protease #	⚠ Aumento de Inibidores de protease plasmáticos	Metabolismo dimi
Agentes Antifúngicos Azólicos *#	+ Inibidores da bomba de proton #	⚠ Agentes Antifúngicos Azólicos diminuídos no plasma	Absorção diminuída na presença de pH a
Agentes	+ Agonistas	⚠ Aumento no plasma de	Metabolismo dimi

Antifúngicos Azólicos *#	seletivos de receptor 5-HT 1 #	Agonistas seletivos de receptor 5-HT 1	
Agentes Antifúngicos Azólicos *#	+ Solifenacina	à Aumento de Solifenacina plasmática	Metabolismo dimi
Contraceptivos Oraís *#	+ Barbitúricos *#	à Diminuição do contraceptivo oral plasmático	Metabolismo aum
Contraceptivos Oraís *#	+ Carbamazepin a*	à Diminuição do contraceptivo oral plasmático	Metabolismo aum
Contraceptivos Oraís *#	+ Rifamicinas* #	à Diminuição do contraceptivo oral plasmático	Metabolismo aum
Contraceptivos Oraís *#	+ Erva de São João *#	à Diminuição do contraceptivo oral plasmático	Metabolismo aum
Corticosteróides Sistemicos #	+ Apreptant	à Aumento do corticosteroide sistêmico plasmático	Metabolismo dimi
Corticosteróides Sistemicos #	+ Inibidores da recaptção da Serotonina *#	à Aumento do corticosteroide sistêmico plasmático	Metabolismo dimi
Corticosteróides Sistemicos #	+ Tacrolimus	à Diminuição do tacrolimus plasmático	desconhecido
Ciclosporina * 1	+ Agentes Antifúngicos Azólicos *#	à Aumento da ciclosporina * 1 plasmática	Metabolismo dimi
Ciclosporina *	+ Metotrexate	à Aumento do metotrexate plasmático	Metabolismo dimi
Ciclosporina * 1	+ Inibidores da recaptção da Serotonina *#	à Aumento da ciclosporina plasmática * 1	Metabolismo dimi
Ciclosporina * 1	+ Ticlopidina	à Diminuição da ticlopidina plasmática	Metabolismo aum
Hidroxicloroquina	+ Nenhuma	à Nenhuma	Nenhuma
Antibióticos Macrolídeos EXCLUINDO Azitromicina #* 2	+ Agentes Antiarrítmicos 2	à Arritmias cardíacas potencialmente letais incluindo Torsades de Pointes 2	Efeito farmacodin (aditivo)
Antibióticos Macrolídeos EXCLUINDO Azitromicina #* 2	+ Digoxina 1	à Digoxina 1 plasmática aumentada	Absorção gastro-i aumentada por a Claritromicina po Glicoproteína-P

			Tubular renal
Antibióticos Macrolídeos EXCLUINDO Azitromicina #* 2	+ Eplerenona	⚠ Eplerenona plasmática aumentada com risco de hiperpotassemia e arritmias cardíacas fatais 2	Metabolismo dimi
Antibióticos Macrolídeos EXCLUINDO Azitromicina #* 2	+ Derivados do Ergot #	⚠ Derivados do Ergot plasmáticos aumentados	Metabolismo dimi
Antibióticos Macrolídeos EXCLUINDO Azitromicina #* 2	+ Suco de "Grapefruit"	⚠ Aumento plasmático de eritromicina e claritromicina com risco de TdP 2	Metabolismo dimi
Antibióticos Macrolídeos EXCLUINDO Azitromicina	+ Inibidores da HMG-CoA redutase # (estatinas)	⚠ Aumento plasmático dos Inibidores da HMG-CoA redutase com miosite e rabdomiolise	Metabolismo dimi
Antibióticos Macrolídeos EXCLUINDO Azitromicina #* 2	+ Quinolonas #	⚠ Arritmias cardíacas potencialmente letais e Torsades de Pointes 2	Provável efeito fa (aditivo)
Antibióticos Macrolídeos EXCLUINDO Azitromicina #*	+ Varfarina * 1	⚠ Varfarina *1 plasmática aumentada	Metabolismo dimi
Antibióticos Macrolídeos EXCLUINDO Azitromicina	+ Felodipina	⚠ Felodipina plasmática aumentada	Metabolismo dimi
Antibióticos Macrolídeos EXCLUINDO Azitromicina #* 2	+ Verapamil *	⚠ Antibióticos macrolídeos aumentados no plasma com risco aumentado de cardio-toxicidade e TdP 2	Metabolismo dimi inibição da Glicop
Metotrexate	+ Retinóides Orais #	⚠ Risco aumentado de hepatite	Provável efeito fa (aditivo)
Metotrexate	+ Ciclosporina *	⚠ Metotrexate plasmático aumentado	Metabolismo dimi
Penicilinas #	+ Nifedipina	⚠ Nifedipina plasmática diminuída	Metabolismo aum
Phenothiazines # 2	+ Quinolonas #2	⚠ Arritmias cardíacas potencialmente letais e risco de TdP 2	Provável efeito fa (aditivo)
Phenothiazines # 2	+ Antidepressivos Tricíclicos #	⚠ Antidepressivos Tricíclicos aumentados no plasma 2	Metabolismo dimi

	2		
Quinolonas # 2	+ Agentes antiarrítmicos #2	⚠ Arritmias cardíacas potencialmente letais incluindo TdP 2	Prolongamento si intervalo QT
Quinolonas # 2	+ Antibióticos Macrolídeos EXCLUINDO Azitromicina * #2	⚠ Arritmias cardíacas potencialmente letais e risco de TdP 2	Provável efeito fa (aditivo)
Quinolonas # 2	+ Fenotizinas #2	⚠ Arritmias cardíacas potencialmente letais e risco de TdP 2	Provável efeito fa (aditivo)
Quinolonas #2	+ Antidepressivos Tricíclicos #2	⚠ Arritmias cardíacas potencialmente letais e risco de TdP 2	Provável efeito fa (aditivo)
Quinolonas #	+ Varfarina *1	⚠ Aumento do efeito anti-coagulante da Varfarina 1	Desconhecido
Quinolonas #	+ Sais de ferro #	⚠ Diminuição das quinolonas plasmáticas	Absorção gastro-i Diminuída
Quinolonas #	+ Sevelamar	⚠ Diminuição das quinolonas plasmáticas	Absorção gastro-i Diminuída
Quinolonas #	+ Tizanidina	⚠ Tizanidina plasmática aumentada	Metabolismo dimi
Retinóides Orais #	+ Metotrexate	⚠ Risco aumentado de hepatite	Provável efeito fa (aditivo)
Retinóides Orais #	+ Tetraciclina #	⚠ Risco aumentado de pseudo-tumor cerebral	Efeito aditivo ou s
Rifamicinas *#	+ Contraceptivos Orais *#	⚠ Diminuição do contraceptivo oral plasmático	Metabolismo aum
Rifamicinas *#	+ Ritonavir	⚠ Ritonavir plasmático diminuído, aumento de rifamicinas plasmáticas	Metabolismo aum ritonavir, metaboli de rifamicinas
Rifamicinas *#	+ Erlotinibe	⚠ Erlotinibe plasmático diminuído	Metabolismo aum
Rifamicinas *#	+ Imatinibe	⚠ Imatinibe plasmático diminuído	Metabolismo aum
Rifamicinas *#	+ Inibidores da Protease #	⚠ Inibidores da protease plasmáticos diminuídos e aumento de rifamicinas plasmáticas	Rifamicinas aume metabolismo do i protease Inibidores da prot o metabolismo da
Inibidores da recaptção da	+ Clozapina	⚠ Clozapina plasmática aumentada	Metabolismo dimi

Serotonina *#			
Inibidores da recaptção da Serotonina *#	+ Eplerenona	⚠ Aumento da eplerenona plasmática com risco de hiperpotassemia e arritmias cardiacas fatais	Metabolismo dimi
Inibidores da recaptção da Serotonina *#	+ Inibidores da HMG-CoA redutase # (estatinas)	⚠ Aumento plasmático dos Inibidores da HMG-CoA redutase com miosite e rabdomiolise	Metabolismo dimi
Inibidores da recaptção da Serotonina *#	+ Pimozida 2	⚠ Pimozida plasmática aumentada e risco de TpD 2	Metabolismo dimi
Inibidores da recaptção da Serotonina *#	+ Risperidona	⚠ Risperidona plasmática aumentada e Síndrome da Serotonina	Metabolismo dimi
Inibidores da recaptção da Serotonina *#	+ Simpatomimeticos	⚠ Simpatomimeticos plasmáticos aumentados e risco aumentado de Síndrome da Serotonina	Metabolismo dimi
Inibidores da recaptção da Serotonina *#	+ Carbamazepina *	⚠ Inibidores da recaptção da serotonina plasmáticos diminuídos	Metabolismo aum
Inibidores da recaptção da Serotonina *#	+ Corticosteróides sistemicos #	⚠ Corticosteróides sistemicos Plasmáticos aumentados	Metabolismo dimi
Inibidores da recaptção da Serotonina *#	+ Ciclosporina # 1	⚠ Ciclosporina# plasmática aumentada 1	Metabolismo dimi
Inibidores da recaptção da Serotonina *#	+ Hidantoinas *# 1	⚠ Hidantoinas plasmáticas aumentadas 1	Metabolismo dimi
Inibidores da recaptção da Serotonina *#	+ Antiinflamatórios Não-Esteróides #	⚠ Riscos aumentados de efeitos gastro-intestinais adversos	desconhecido
Inibidores da recaptção da Serotonina *#	+ Agonistas de receptor 5-HT 1 seletivos	⚠ Síndrome da Serotonina com irritabilidade do SNC e alteração de consciencia	Rapido aumento no SNC
Inibidores da recaptção da Serotonina *#	+ Erva de São João	⚠ Efeito sedativo-hipnotico aumentado	efeito farmacodin
Inibidores da recaptção da Serotonina *#	+ Tizanidina	⚠ Tizanidina plasmática aumentada	Metabolismo dimi
Inibidores da recaptção da Serotonina *#	+ Tramadol	⚠ Síndrome da Serotonina com instabilidade do SNC,	Efeitos serotonin

Serotonina *#			mioclonus e alteração de consciencia	
Terbinafina	+	Antidepressivos Tricíclicos #2	⚠ Antidepressivos Tricíclicos plasmáticos aumentados	Metabolismo dimi
Tetraciclina #	+	Retinóides Oraís #	⚠ Risco aumentado de pseudo-tumor cerebral	Efeito aditivo ou s
Tetraciclina #, sendo a Doxiciclina o mais provavel ofensor	+	Varfarina 1	⚠ Eliminação das bactérias intestinais produtoras de Vitamina K	Varfarina 1 plasm aumentada
Antidepressivos Tricíclicos #2	+	Quinolonas #2	⚠ Arritmias cardiacas potencialmente letais e risco de TdP 2	Provável efeito fa (aditivo)
Antidepressivos Tricíclicos # 2	+	Terbinafina	⚠ Aumento dos Antidepressivos Tricíclicos plasmáticos 2	Metabolismo dimi
Antidepressivos Tricíclicos #2	+	Fenotiazina #2	⚠ Aumento dos Antidepressivos Tricíclicos plasmáticos 2	Metabolismo dimi
Valaciclovir	+	Probenecide	⚠ Valaciclovir plasmático aumentado	Excreção renal di

NOTA – a tabela acima é uma adaptação da tabela original de Barranco, V.

O autor utilizou em sua tabela, e aqui reproduzimos também, o símbolo * (asterisco) para caracterizar “*droga de bandeira vermelha*” (as 16 drogas de máximo risco de interação). O símbolo #, também do original, significa *relato recente envolvendo uma droga específica dentro de uma família de drogas* – com o tempo outra ou todas as drogas dentro de uma mesma família podem estar envolvidas em interação

Na presente adaptação da tabela de Barranco, usaremos os símbolos **1** e **2** com o significado de **1** : “**Índice Estreito Terapêutico**” (ou seja, “DROGA DE INDICE TERAPÊUTICO ESTREITO” e’ uma droga para a qual existe uma diferença de menos do dobro entre a dose media efetiva e a dose media letal, ou para a qual há uma diferença de menos do que o dobro entre a concentração efetiva mínima e a concentração efetiva tóxica, tornando as drogas nestas categorias motivos para cuidados especiais em relação a monitorização do paciente e ajuste de doses.

2 : Intervalo QT prolongado com TdP (Torsades de Pointes).

O Grau de Significância, colocado na última coluna à direita, baseia-se na classificação de Tatro. Refere-se ao grau de severidade/qualidade da documentação, que dá suporte a uma interação suspeita, referida.

É de grande relevância assinalarmos a exclusão da azitromicina da lista de maior risco, contrariamente à eritromicina, claritromicina e telitromicina. A explicação é que a **azitromicina** deriva da eritromicina, mas há uma diferença estrutural que leva à ausência de efeito nas isoenzimas do citocromo P-450. Esta diferença crucial reside na adição de um átomo de nitrogênio metil-substituído no anel de lactona, tendo como consequência a formação de um azideo, que é uma subclasse do antibiótico macrolídeo com a qual não ocorre a interferência com o citocromo P-450. Existem controvérsias sobre a interação da azitromicina com lovastatina e varfarina, cuja evidência ainda não se comprovou de acordo com estudos recentes.

As reações decorrentes das interações medicamentosas, algumas das quais devastadoras, geralmente são do tipo: **hiperpotassemia e arritmias cardíacas, torsades de pointes, miosite, rabdomiólise, hepatite, pseudo-tumor cerebral, síndrome da serotonina (caracterizada por irritabilidade do Sistema Nervoso Central, mioclônus, alteração de consciência).**

Deve ser lembrada também a possibilidade de interação entre alguns produtos de **uso tópico** com agentes de uso sistêmico. Por exemplo, alguns anestésicos locais com lidocaína e prilocaína. A exposição de algum paciente mais susceptível fazendo uso desta preparação tópica a agentes como sulfonamidas pode desencadear **metemoglobinemia**. Adicionalmente, o uso abusivo deste anestésico tópico associado com outros anestésicos locais ou substâncias estruturalmente relacionadas como drogas antiarrítmicas pode levar a efeito tóxico sistêmico.

Em relação a ervas, devemos lembrar os relatos de interação entre Erva de São João (*hypericum perforatum*) e isotretinoína, indinavir e outros retrovirais, etc.

CONCLUSÃO

É da máxima importância o dermatologista praticante ter em mente não um rol completo de drogas e interrogáveis interações mal documentadas, mas sim ter **pleno conhecimento das substâncias básicas que mais usa**, com especial destaque para com aquelas que produziram reações medicamentosas clinicamente relevantes, já bem documentadas em estudos sérios. É portanto imprescindível ficarmos sempre alertas ao se usar os antifúngicos azólicos, a eritromicina e alguns de seus derivados, e os agentes inibidores da recaptção da serotonina. Em segundo lugar, também devemos ficar atento às outras drogas com menor índice de interações, mas não menos importantes, listadas.

Deve-se levar em conta, suplementarmente, o uso terapêutico cada vez maior de agentes tido como não-medicamentosos, como Erva de São João, “ervas chinesas, suco de *grapefruit*, e mesmo agentes tópicos como os anestésicos locais, também incriminados no desencadeamento de interações que podem ser importantes.

Existem várias ferramentas com o propósito de ajudar o dermatologista a se antecipar a uma interação importante. O *site* DRUG DIGEST

(<http://www.drugdigest.org/wps/portal/ddigest>),

pertencente à Express Scripts, Inc. (ESI), que é o maior "independent pharmacy benefit manager (PBM)" dos Estados Unidos, disponibiliza um software on-line que checa imediatamente a possibilidade de interação entre dois ou mais fármacos, e até entre fármacos e alimentos e álcool, além de outras funções interessantes que a página oferece.

O **DRUG ERUPTION REACTIONS MANUAL**, do Prof. Jerome Litt, além de fornecer um bom número de reações cutâneas a medicamentos sistêmicos, também possibilita checar as possíveis interações com a droga que se analisa.

REFERÊNCIAS

* SAMPAIO, DERMATOLOGIA, 3ª. Edição, 2008

* AZULAY, DERMATOLOGIA, 5ª. Edicao, 2008

* Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas

Rev. Bras. Cienc. Farm. v.43 n.1 São Paulo jan./mar. 2007
Riscos de problemas relacionados com medicamentos em
pacientes de uma instituição geriátrica

* Harrison's Online/ Harrison's Principles of Internal Medicine,
17th Edition

* UPDATE ON CLINICALLY SIGNIFICANT DRUG
INTERACTONS IN DERMATOLOGY

Vincent P. Barranco, MD (JAAD 2006;54:676-84)

* Infect Med 13(6):452,459,463-464,523, 1996. c 1996

Drug Biotransformation by The Cytochrome P-450 Enzyme
System

* MANUAL MERCK – 2007

* FDA -

<http://www.fda.gov/cder/drug/drugInteractions/default.htm>