





apresentam

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

GISELE DAMIAN ANTONIO

Farmacêutica-homeopata, acupunturista e doutora em Saúde Coletiva

Conceitos básicos

Fármaco

Substância química conhecida e de estrutura química definida dotada de propriedade farmacológica. Sinônimo de **princípio ativo**.

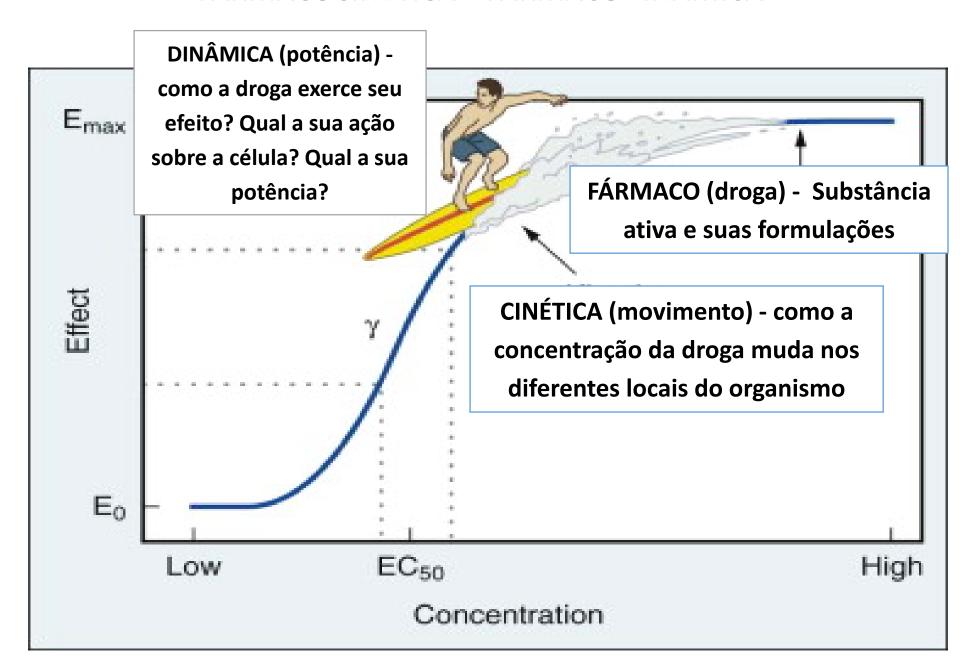


Medicamento

Produto farmacêutico, uma **forma farmacêutica** que contém o fármaco, geralmente em associação com adjuvantes farmacotécnicos.



FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

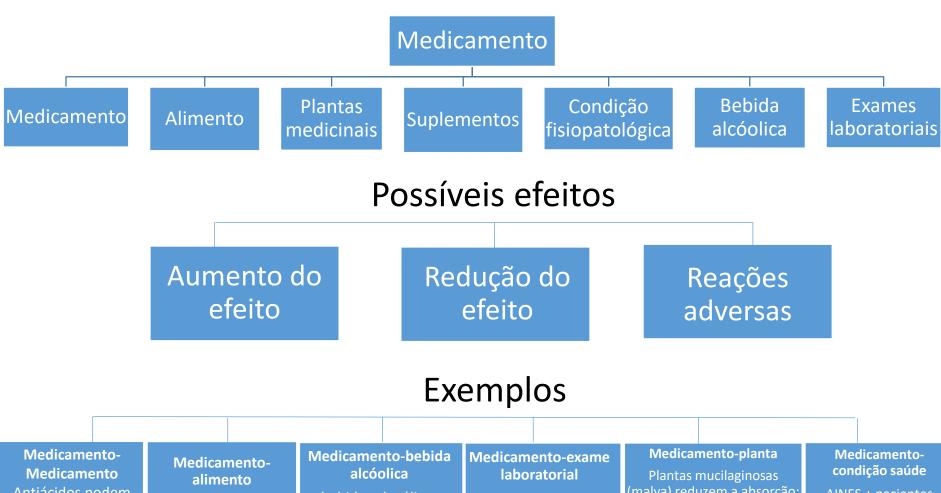


O que é a interação medicamentosa?

• É um evento clínico em que os efeitos de um **fármaco** são alterados pela presença de outro fármaco, alimento, planta, bebida ou algum agente químico ambiental, ou seja, eles podem interagir entre si, com aumento ou diminuição de efeito terapêutico ou tóxico de um ou de outro.

Constitui causa comum de efeitos adversos.

Interação medicamentosa



Antiácidos podem diminuir a absorção dos antiinflamatórios, reduzindo o seu

efeito terapêutico

leite e os alimentos lácteos podem reduzir a absorção das tetraciclinas, diminuir o seu efeito terapêutico. bebidas alcoólicas podem aumentar a toxicidade hepática do paracetamol, provocando problemas no fígado do paciente. Tratamento com amoxicilina pode alterar o exame de urina, indicando uma falsa presença de glicose na urina.

Plantas mucilaginosas (malva) reduzem a absorção; laxativas ou diuréticas aumentam a eliminação; plantas indutoras do CYP aumentam a velocidade de biotransformação hepática dos fármacos (hiperico)

AINES + pacientes asmáticos (aumenta sintomas asma), descongestionantes nasais + hipertensão (aumenta PA)

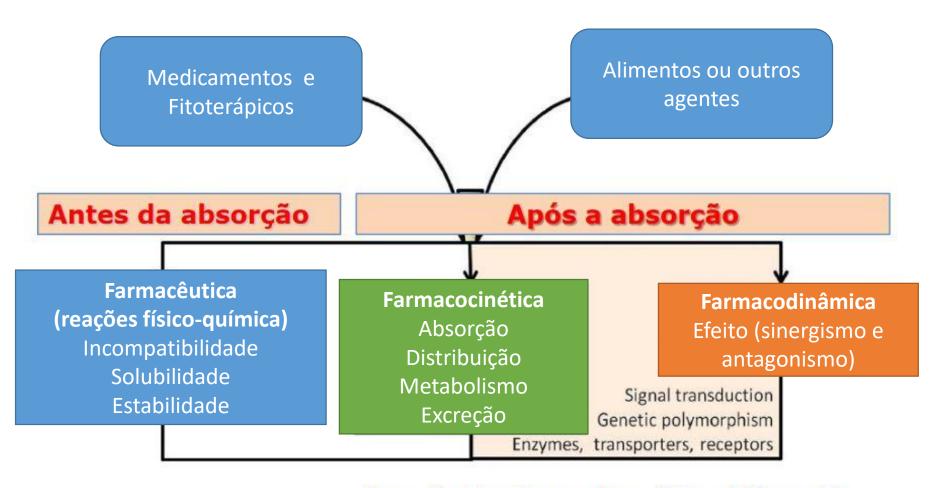
Gravidade da interação medicamentosa

Tipo	
Contraindicado	Quando os fármacos não podem ser administrados concomitantemente (risco de morte)
Grave	A interação pode ameaçar a vida do paciente
Moderado	A interação pode resultar em um aumento da condição patológica do paciente
Mínimo	A interação pode limitar o efeito clínico

Informação sobre interação medicamentosa?



TIPO DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

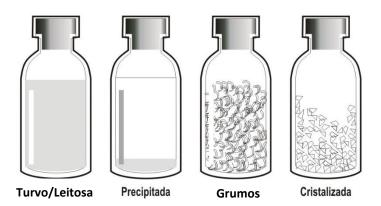


Drug-Nutrient Interactions: A Broad View with Implications for Practice, 2012.

Interações farmacêuticas

- Interação farmacêutica, também chamadas de incompatibilidade medicamentosa, ocorrem antes da administração dos fármacos no organismo, quando se misturam dois ou mais deles numa mesma seringa, equipo de soro ou outro recipiente.
- Devem-se a reações físico-químicas que resultam em:
 - Alterações organolépticas evidenciadas como mudanças de cor, consistência (sólidos), opalescência, turvação, formação de cristais, floculação, precipitação, associadas ou não a mudança de atividade farmacológica.
 - Diminuição da atividade de um ou mais dos fármacos originais.
 - Inativação de um ou mais fármacos originais.
 - Formação de novo composto (ativo, inócuo, tóxico).
 - Aumento da toxicidade de um ou mais dos fármacos originais. A ausência de alterações macroscópicas não garante a inexistência de interação medicamentosa.

- Podem ocorrer:
 - própria fórmula,
 - materiais (seringa, cateteres, vidro ou plástico)
 - Diluentes
 - estocagem



Exemplo de Incompatibilidade:

DIAZEPAN + SOLUÇÕES FISIOLÓGICAS:

PRECIPITAÇÃO

HEPARINA + HIDROCORTIZONA:
INATIVA HEPARINA

PENICILINA + HIDROCORTISONA: INATIVA PENICILINA

INSULINA MESMO FRASCO OU SERINGA: **PRECIPITAÇÃO E INATIVAÇÃO**

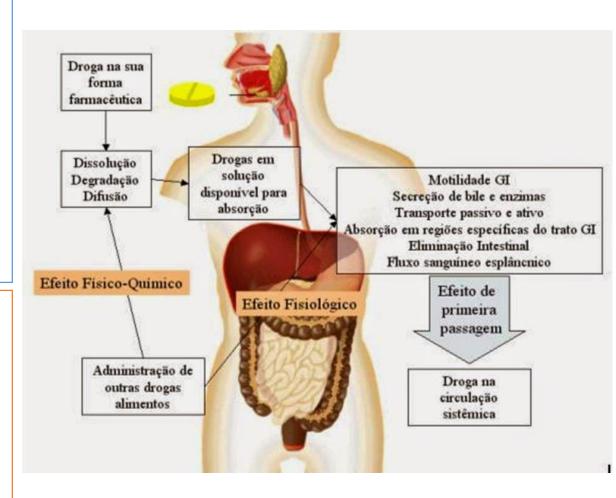
Interações farmacocinética e farmacodinâmica



INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICA

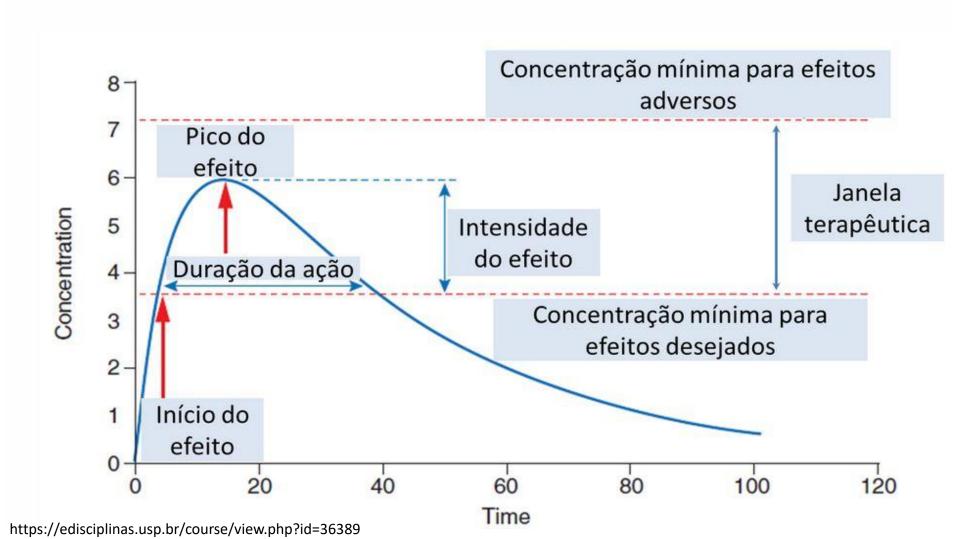
As interações
farmacocinéticas são
aquelas em que o fármaco
altera a velocidade ou a
extensão de absorção,
distribuição,
biotransformação e excreção
dos fármacos, alterando da
concentração do fármaco
local de ação.

Os parâmetros cinéticos mais comumente mensurado são: concentração sérica máxima, área sob a curva, concentração-tempo, meiavida, quantidade total do fármaco excretado na urina etc.



Ocorrem após da administração dos fármacos no organismo.

Perfil farmacocinético: concentração do fármaco x tempo



Absorção

- A absorção é a passagem do fármaco do meio externo para a corrente sanguínea.
- Refere-se a velocidade com que um fármaco deixa o seu local de administração e a extensão com que isso ocorre.

Interações farmacocinética podem ocorrer :

- Alteração no pH gastrintestinal.
- Quelação entre fármacos e cátions (Ca, Mg, Al, Fe e Zn) e outros mecanismos de complexação.
- Alteração na motilidade gastrintestinal.
- Alteração na função da mucosa
- Alteração na Flora bacteriana

Regra

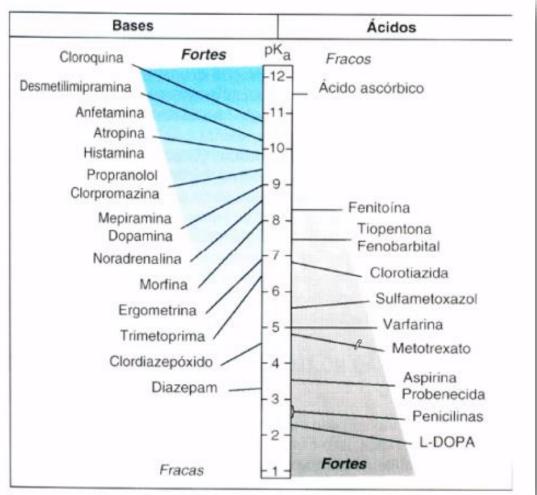
Fármacos ácidos tornam-se não ionizado (forma de absorção) em ph ácido.

Fármacos básicos – tornam-se não ionizados (forma de absorção) em ph básico/alcalino





Ambiente ácido



Fármacos básicos	Fármacos ácidos
Não ionizado (melhor absorvido)	
	Não ionizado (melhor absorvido)

Exemplos de interação farmacocinética

Antiácidos	Ação	Vantagem	Desvantagem
Bicarbonato de sódio	Neutralização do HCI	Grande poder antiácido, paladar agradável	Prova alcalose sistêmica, produz CO ₂ no estomago
Hidróxido de Aluminio	Neutralização do HCI, adsorvente	Não altera o equilíbrio ácido/básico nem a motilidade intestinal	Constipante, impede a absorção de fosfatos
Hidróxido de Magnésio	Neutralização do HCI	Insolúvel, não forma CO ₂ , antiácido potente	Laxante, possibilita a absorção de íon magnésio, sabor desagradável
Carbonato de sódio	Neutralização do HCI	Bom poder antiácido	Constipante, produz cálculos renais, CO ₂



Exemplos de interação farmacocinética

Processo	Agente precipitante	Agente afetado	Mecanismo proposto
Absorção	Sais de alumínio, cálcio, magnésio e ferro Sais de ferro Sais de zinco	tetraciclina micofenolato mofetila vitamina A	quelação, diminuição da ação antimicrobiana (não determinado) (não determinado)
	Metoclopramida Rifampicina, ampicilina, tetraciclina, sulfas, cefalotina e cefalexina	paracetamol contraceptivos orais	aceleração do esvaziamento gástrico alteração de flora e menor absorção, com falha na contracepção

A maioria das interações clinicamente significativas ocorrem no processo de absorção.

Distribuição

- Distribuição é a passagem do fármaco do sangue para os órgãos. Dentro de cada compartimento aquoso, as moléculas existem sob duas formas: Ligada ou Livre.
- O fármaco circula ligado às proteínas plasmáticas: Albumina (ácidos) e α 1 glicoproteína ácida (bases).
- O grau de ligação proteica das drogas depende de: afinidade entre droga e proteínas; concentração sanguínea da droga; concentração sanguínea das proteínas.

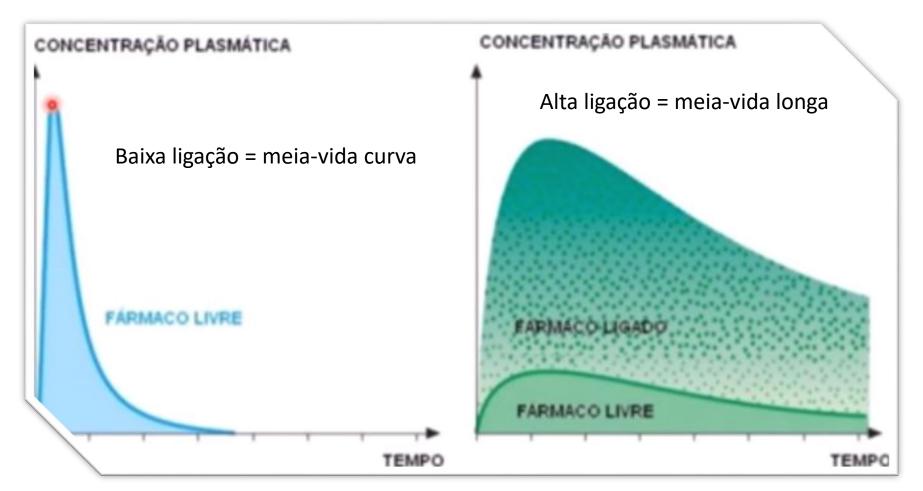
Interações farmacocinética podem ocorrer :

- Competição na ligação a proteínas plasmáticas.
- Hemodiluição com diminuição de proteínas plasmáticas.



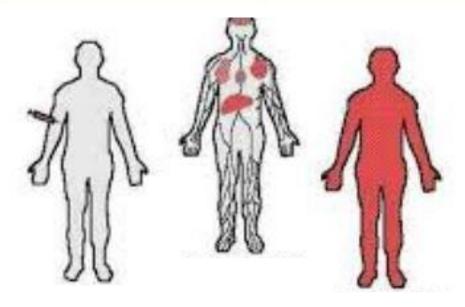
Pequenas alterações na fração de medicamento ligada podem temporariamente dobrar ou triplicar a concentração de droga livre no sangue, aumentando a atividade farmacológica até que o reequilíbrio ocorra.

A amplitude desta compensação vai depender da biotransformação da droga e/ou sua eliminação.



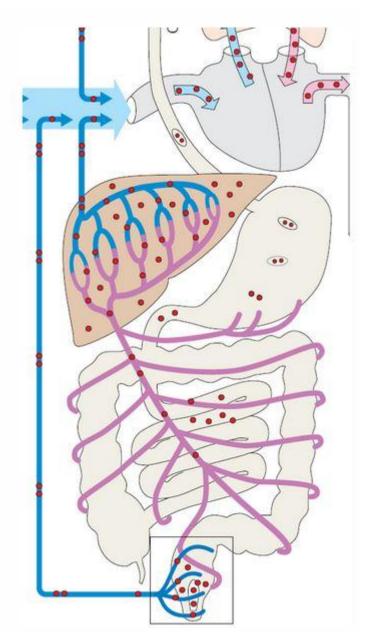
Exemplos de interação farmacocinética

Processo	Agente precipitante	Agente afetado	Mecanismo proposto
Distribuição	Ácido acetilsalicílico Sulfonamidas Epinefrina	naproxeno tolbutamida anestésicos locais	competição pelas proteínas plasmáticas vasoconstrição, preservação anestésica



Metabolismo

- É a biotransformação que ocorre no fígado.
- É uma reação química catalizada por enzimas que transformam o fármaco em ATIVO, ou INATIVO
- A fração ativa, circulará livre ou ligada as proteínas plasmáticas até o receptor para fazer seu efeito
- O principal sistema enzimático envolvido no metabolismo dos fármacos é uma hemoproteína oxidativa (isoforma do citocromo P450) localizada no fígado.

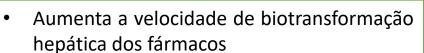


https://edisciplinas.usp.br/course/view.php?id =36389

METABOLISMO

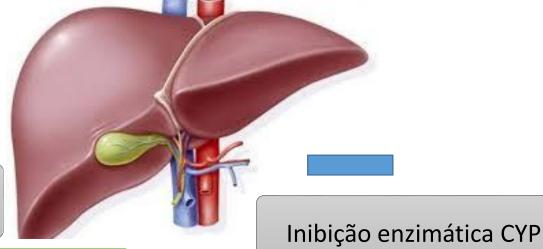


Indução enzimática CYP



- Aumenta a velocidade de produção de metabólitos
- Aumenta a depuração hepática
- Diminui a meia-vida sérica
- Diminui as concentração séricas livres e total
- Diminui os efeitos farmacológicos, se os metabólitos forem inativos.
- Exemplo: barbitúricos (fenobarbital), hidrocarboneto da fumaça do cigarro, carbamazepina, ingestão crônica e excessiva de álcool, rifampicina, hiperico.

Aumento do metabolismo



- Diminui a velocidade de produção de metabólitos
- Diminuição de depuração total
- Aumenta ameia vida do fármaco no soro
- Aumenta a concentração sérica dos fármacos livres e total
- Aumenta os efeitos farmacológicos se metabólitos forem inativos
- Exemplo: ingesta aguda de etanol, uso de alopurinol, cimetidina, ciprofloxacino, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, cetoconazol, metronidazol, verapamil.

Acumulação

Exemplos de interação farmacocinética

Processo	Agente precipitante	Agente afetado	Mecanismo proposto
	Barbitúricos Suco de pomelo (grapefruit)	varfarina, antidepressivos albendazol, antagonistas do cálcio, ciclosporina, hipolipemiantes, sildenafila, benzodiazepínicos	Indução Enzimática Indução Enzimática
Biotransformação	Carbamazepina Tabaco Alopurinol Dissulfiram	fenitoína teofilina azatioprina álcool etílico, metadona, claritromicina	indução enzimática indução enzimática inibição enzimática metabolismo diminuído
	Metronidazol Isoniazida Cimetidina	álcool contraceptivos orais propranolol, quinidina, teofilina, fenobarbital, carbamazepina, varfarina imipramina, triptanas	metabolismo diminuído indução enzimática indução enzimática

Exemplos de interação farmacocinética

Processo	Agente precipitante	Agente afetado	Mecanismo proposto
Biotransformação	Propofol Ciprofloxacino Nefazodona Rifampicina, rifabutina	alfentanila glibenclamida, teofilina loratadina varfarina, contraceptivos orais, ciclosporina, teofilina, glicocorticoides, cetoconazol, itraconazol, quinidina, nifedipino, midazolam, digoxina, digitoxina, verapamil, inibidores de protease, zidovudina	retardo na depuração Inibição enzimática inibição enzimática indução enzimática (para todos)



H. perforatum

- Indutor enzimático (CYP1A2, CYP3A2 e CYP3A4)
- Efeito sobre a glicoproteina-P

digoxina
indinavir
varfarina
Teofilina
midazolam
nifedipino

AOC (Desogestrel, etinilestradiol e noretisterona) carbamazepina Amitriptilina ciclosporina

- Aumenta a velocidade de biotransformação hepática dos fármacos
- Diminui a meia-vida sérica
- Diminui os efeitos farmacológicos, se os metabólitos forem inativos.



Hiperico + digoxina

- Aumento da atividade da glicoproteina-P intestinal
 - ◆ biodisponibilidade da digoxina
- Redução de 1/3 a 1/4 da [] de digoxina observada em 5 diferentes estudos clínicos

• ** monitoramento e aumento da dose



Gingko biloba

- Indutor enzimático:
- Inibidor enzimático:
 - Nifedipino (CYP3A4): ↑ 30 a 50% da [] plasmática = cefaléia, rubor, edema, aumento da frequência cardíaca
 - Omeprazol: Aumenta a concentração do omeprazol (hemorragia)

Ginkgolídeo B → antagonista do fator ativador de plaquetas

aumento da fluidez sanguínea

15 relatos de caso:

- 8 casos de hemorragia intracraniana (warfarina, AAS e ibuprofeno)
- 4 casos de hemorragia vítrea (AAS)
- 3 casos de hemorragia pós-operatória

Plantas ricas em quercetina (flavonoide) + ciclosporina

- 300 mg ciclosporina + 5 mg/kg quercetina
- 16% [] ciclosporina quando administrada <u>com uma</u> <u>dose única</u> de quercetina
 - ↑ 36% [] <u>após uma dose única</u> de quercetina
 - ↑ 46% [] <u>após doses múltiplas</u> de quercetina



Quercetina – chás preto e verde, brócolis, cebolas, vinho (antioxidante, neuroprotetor, redução do risco de doenças cardiovasculares)

Inibidor CYP3A4 e glicoproteína-P

Excreção

- Excreção é a saída do fármaco biotransformado (mais hidrossoluveis) ou sem alteração ou na forma polar, do meio interno para o meio externo.
- A excreção renal é um dos principais mecanismos de eliminação de 25-30% dos fármacos.
- As fezes eliminam fármacos ingeridos por via oral que não foram absorvidos ou metabólitos excretados pela bile ou secretados diretamente no trato gastrointestinal.
- Alguns fármacos são excretados pelo leite materno ou excreção pulmonar (gases anestésicos);

Interações farmacocinética podem ocorrer :

- Alteração no pH urinário.
- Alteração na excreção ativa tubular renal.
- Alteração no fluxo sanguíneo renal.
- Alteração na excreção biliar e ciclo êntero-hepático.

Exemplos de interação farmacocinética

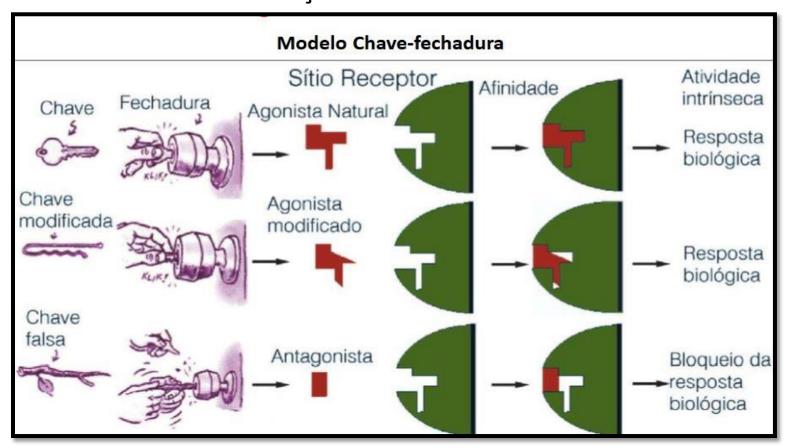
Processo	Agente precipitante	Agente afetado	Mecanismo proposto
	Bicarbonato de sódio	barbitúricos, ácido acetilsalicílico	aumento de excreção por alcalinização urinária
Excreção	Diuréticos osmóticos	lítio	aumento de excreção
Pi	Probenecida	penicilinas	retardo na excreção
	Tiazidas	lítio	redução de excreção
	Inibidores da ECA	lítio	aumento na reabsorção tubular

Plantas medicinais-medicamentos

Alcachofra + diuréticos – aumenta o efeito diurético e diminui a pressão arterial

INTERAÇÕES FARMACODINÂMICAS

 São as interações que ocorrem no sítio receptor, pré-receptor e pós-receptor, sendo conhecidas como interações agonistas e antagonistas, embora se desconheça o real mecanismo desencadeante da interação na maioria dos casos.



Interações farmacodinâmicas

Fármaco podem aumentar o efeito de um agonista (sinergismo)

- Quando as ações e relações entre os membros de um mesmo grupo farmacológico ou entre grupos farmacológicos diferentes se processam na mesma direção.
- Exemplo: Dipirona + AAS

 (adição); AAS + Codeína
 (somação); IMAO +Tiramina
 (potencialização)

Fármaco pode diminuir o efeito (antagonismo)

 Quando as ações e relações entre os membros de um mesmo grupo farmacológico ou entre grupos farmacológicos diferentes se processam em direções contrárias, ocasionado a redução do efeito de um fármaco pela ação de outro

Exemplo de interação farmacodinâmica

- Redução da eficácia via efeito antagônico
- Varfarina + vitamina K (Cumarínicos = guaco)
- Kawa-kawa (Kavalactonas) → Inibição in vitro de diversas isoformas CYP450;
 - Ensaios clínicos → CYP2E1 (clorzoxazona, álcool)
- Potencialização via sinergismo:
- Guaco + antibiótico: potencializa ação dos antibióticos
- Guaraná + analgésicos: potencializa ação dos analgésicos

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Fatores relacionados com o paciente

- Insuficiência cardíaca
- Função renal
- Função hepática
- Nível sérico de proteína
- pH urinário
- Fatores alimentares, anemia
- Idade, Gênero
- Tabagismo ou alcoolismo
- Alterações na microbiota intestinal
- Uso de outros medicamentos

Fatores relacionados com administração dos medicamentos

- Posologia
- Via de administração
- Duração
- Dosagem

Como reduzir o risco de interações?

 Atenção especial com fármacos com estreita janela terapêutica ou que necessitem concentrações sanguíneas controladas:

Anticoagulantes, antidiabéticos, antiepiléticos, antihipertensivos, antimicrobianos, antineoplásicos, imunossupressores

MEDIDAS PRÁTICAS PARA A EQUIPE DE ENFERMAGEM

 Existem situações e atividades relacionadas à equipe de enfermagem que precisam ser repensadas e talvez renovadas.

 O planejamento dos horários de administração dos medicamentos na prescrição médica e os intervalos entre os medicamentos são exemplos dessas situações.

a) Nas infusões parenterais

- evitar colocar nos mesmos horários de administração vários medicamentos intravenosos;
- evitar misturar medicamentos na mesma solução ou no mesmo recipiente;
- evitar administrar nos mesmos horários medicamentos que possuem os mesmos efeitos tóxicos (Ex: Aminoglicosídeos e Anfotericina B);
- usar vias de infusão diferentes na vigência de associação de medicamentos de compatibilidade desconhecida ou duvidosa;
- usar sempre que possível a administração em "bolus";
- observar alterações visíveis quando da reconstituição e diluição de medicamentos (turvação, precipitação, mudança de coloração);
- lavar os dispositivos de infusão com soluções neutras, se houver necessidade de administração de vários medicamentos na mesma via de acesso vascular;
- elaborar um guia de incompatibilidades medicamentosas com os agentes mais utilizados no serviço e manter em local de fácil acesso;
- o farmacêutico sempre que houver dúvidas em relação os efeitos indesejados ou compatibilidade dos medicamentos;

b) Na administração de medicamentos via enteral

- evitar colocar nos mesmos horários de administração vários medicamentos via enteral;
- evitar a administração simultânea de vários comprimidos (via oral ou sonda enteral);
- obedecer o intervalo de aproximadamente 2 horas na administração de antiácidos e outros medicamentos;
- utilizar sempre o mesmo veículo (leite, suco de frutas, água) na administração de medicamentos que sofrem alteração de biodisponibilidade (Ex: ciclosporina solução);
- evitar associar grupos de "medicamentos-alvo" e "precipitadores" nos mesmos horários de administração.

Referências

- LINARES BORGES et al. Acta Farm. Bonaerense 21 (2): p. 139-48, 2002
- SECOLI, Silvia Regina. Interações medicamentosas: fundamentos para uma prática clínica de enfermagem. Rev. esc. enferm. USP, São Paulo, v. 35, n. 1, p. 28-34, mar. 2001. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342001000100000-62342001000100000-62342001000100000-62342001000100005
 http://dx.doi.org/10.1590/S0080-62342001000100005
- CRF. Interação medicamentosa. Disponível em: http://www.crf-al.org.br/wp-content/uploads/2017/06/MTQwNzMw.pdf
- FONSECA, AL, Interações medicamentosas. Rio de janeiro, EPUC, 1994
- BRASIL. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Interação Medicamentosa. Disponível em: http://www.toledo.pr.gov.br/intranet/ftn/docs/intMed.pdf
- SCRIGNOLI CP et al. Interações medicamentosas entre fármacos mais prescritos em unidade de terapia intensiva adulta. Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde, São Paulo v.7 n.2 26-30 abr./jun. 2016. Disponível em: http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/artigos/2016070204000910BR.pdf

Perguntas e respostas

Avalie a webpalestra de hoje: https://goo.gl/forms/xSMaKlFM6l91FS652