



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA

Nota técnica 01/MPF/2024, 01 de abril de 2024

A presente nota técnica trata sobre desenvolvimento de uma estratégia para o manejo de interações medicamentosas associadas ao tratamento de doenças cardiovasculares no sistema CELK SAÚDE ®.

Sumário

1 – IDENTIFICAÇÃO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	2
2- MECANISMOS DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	2
3- FUNCIONALIDADE	3
4- REFERÊNCIAS	3

1 – IDENTIFICAÇÃO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Foram identificados 193 usuários da farmácia básica da cidade de São Ludgero/SC que estão utilizando pelo menos uma combinação de medicamentos com potencial para causar uma interação medicamentosa grave (IM). A relação municipal de medicamentos inclui as seguintes combinações com esse potencial:

Tabela 1: Combinação de medicamentos em que foram identificadas IM graves.

Medicamento	IMs com outros medicamentos da REMUME
Amiodarona	Digoxina, Sinvastatina
Clopidogrel	Omeprazol e Fluoxetina
Cilostazol	Omeprazol
Digoxina	Amiodarona
Sinvastatina	Amiodarona, Anlodipino, Fluconazol

Legenda: IMs graves identificados com auxílio das bases de dados PUBMED e SCIELO. Fonte: Autor 2023.

2- MECANISMOS DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os mecanismos que causam IMs graves estão resumidos na Tabela 1, juntamente com uma alternativa terapêutica para prevenir as ocorrências de IMs. Pesquisas indicam que as combinações de medicamentos mencionadas podem causar sérios danos a saúde dos pacientes e resultar em custos desnecessários para o sistema de saúde, devido as intervenções clínicas necessárias que essas IMs podem causar.

Tabela 2 – Resumo das IMs: Seus mecanismos e alternativas

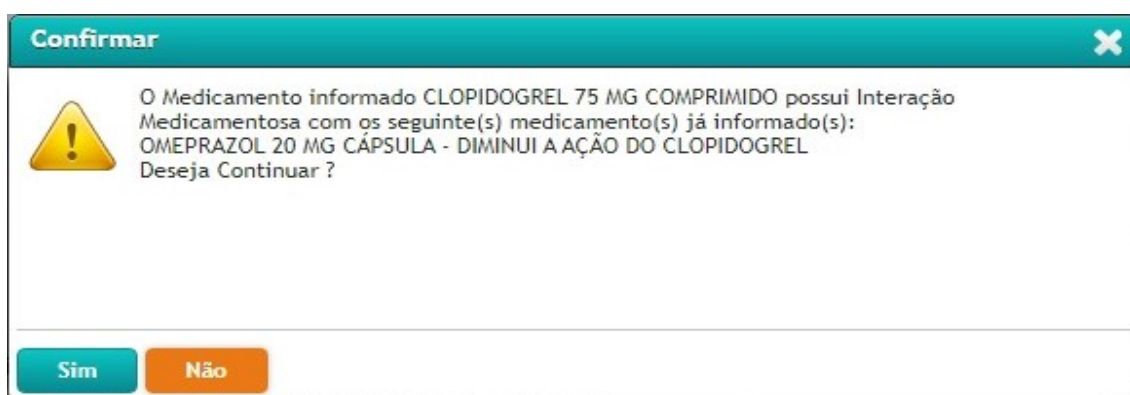
Medicamento	IMs	Mecanismo da IM
Amiodarona	Digoxina	Aumento das concentrações séricas da digoxina
Clopidogrel	Omeprazol e Fluoxetina	Interação com CYP3A4 - Diminui ação do clopidogrel
Cilostazol	Omeprazol	Interação com CYP3A4 - Aumento dos EA do Cilostazol
Sinvastatina	Amiodarona, Anlodipino e Fluconazol	Interação com CYP3A4 - Aumento dos EA da Sinvastatina

Legenda: EA: Efeitos adversos; *Estudos revelaram que a administração de amiodarona e digoxina aumenta o índice de mortalidade dos pacientes. **A fluoxetina pode ser substituída por outro ISRS ou outro medicamento da classe dos antidepressivos. Fonte: Autor 2023.

3- FUNCIONALIDADE

Foi implementada uma funcionalidade no sistema CELK SAÚDE®, o sistema informatizado utilizado pela prefeitura para gerenciamento da saúde no município, que trata das interações medicamentosas. Agora, o sistema informará o prescritor sobre a ocorrência de interações medicamentosas graves no momento da prescrição, como exemplificado na figura 1. Para cada combinação de medicamentos, o sistema exibirá um aviso semelhante, mas a mensagem relativa à interação medicamentosa grave será diferente, levando em consideração as particularidades de cada combinação.

Figura 1 - Mensagem de alerta a respeito da ocorrência de uma IM grave.



Fonte: Sistema CELK SAÚDE®. O sistema informará a ocorrência da IM e um breve detalhamento a respeito da Interação Medicamentosa.

Esta pesquisa sobre interações medicamentosas graves é o resultado da dissertação de mestrado profissional em farmacologia do discente Wylgner Maciéski. É muito importante destacar que os fármacos descritos nesse estudo podem estar sujeitos a mais interações medicamentosas graves das quais não foram abordadas no estudo.

O estudo está disponível para acesso no repositório de dissertações da Universidade Federal de Santa Catarina. A pesquisa é intitulada "DESENVOLVIMENTO DE UMA ESTRATÉGIA PARA O MANEJO DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ASSOCIADAS AO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES".

4- REFERÊNCIAS

BYKOV, K. *et al.* Impact of an Interaction Between Clopidogrel and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *American Journal of Cardiology*, v. 119, n. 4, p. 651–657, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.10.052>>.

CARPENTER, M.; BERRY, H.; PELLETIER, A. L. Clinically relevant drug-drug interactions in primary care. *American Family Physician*, v. 99, n. 9, p. 558–564, 2019.

CHIANG, J. Y. *et al.* Digoxin-amiodarone Combination is Associated With Excess All-cause Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, p. 1–9, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-61065-4>>.

DE VANE, C. L.; LISTON, H. L.; MARKOWITZ, J. S. Clinical pharmacokinetics of sertraline. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 41, n. 15, p. 1247–1266, 2002.

FRAVEL, M. A.; ERNST, M. Drug Interactions with Antihypertensives. *Current Hypertension Reports*, v. 23, n. 3, p. 1–8, 2021.

FREEDMAN, M. D.; SOMBERG, J. C. Pharmacology and Pharmacokinetics of Amiodarone. *The Journal of Clinical Pharmacology*, v. 31, n. 11, p. 1061–1069, 1991.

INDERMITTE, J. *et al.* Management of drug-interaction alerts in community pharmacies. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. [S.l.: s.n.], 2007

KAHRI, J. *et al.* Rhabdomyolysis in a patient receiving atorvastatin and fluconazole. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 60, n. 12, p. 905–907, 2005.

KHERALLAH, R. Y. *et al.* Cilostazol: a Review of Basic Mechanisms and Clinical Uses. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, v. 36, n. 4, p. 777–792, 2022.

NADEMANEE, K. *et al.* Amiodarone-digoxin interaction: Clinical significance, time course of development, potential pharmacokinetic mechanisms and therapeutic implications. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 4, n. 1, p. 111–116, 1984.

PATOCKA, J. *et al.* Digoxin: Pharmacology and toxicology—A review. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, v. 79, n. January, p. 1–6, 2020a.

PATOCKA, J. *et al.* Digoxin: Pharmacology and toxicology—A review. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, v. 79, n. April, p. 1–6, 2020b.

PATTI, G. *et al.* The Role of Clopidogrel in 2020: A Reappraisal. *Cardiovascular Therapeutics*, v. 2020, 2020.

RATHORE, S. S. Association of Serum Digoxin Concentration and Outcomes in Patients With Heart Failure. *JAMA*, v. 289, n. 7, p. 871, 19 fev. 2003. Disponível em: <<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.289.7.871>>.

SANTOSTASI, G. *et al.* Effects of Amiodarone on Oral and Intravenous Digoxin Kinetics in Healthy Subjects. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, v. 9, n. 4, p. 385–390, abr. 1987. Disponível em: <<http://journals.lww.com/00005344-198704000-00001>>.

SEONG, S. J. *et al.* Pharmacokinetic Drug Interactions Between Amlodipine, Valsartan, and Rosuvastatin in Healthy Volunteers. *Advances in Therapy*, v. 36, n. 7, p. 1642–1656, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12325-019-00976-9>>.

SHAPIRO, L. E.; SHEAR, N. H. Drug interactions: Proteins, pumps, and P-450s. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 47, n. 4, p. 467–488, 2002.

SHARIFI, H.; HASANLOEI, M. A. V.; MAHMOUDI, J. Polypharmacy-induced drug-drug interactions; Threats to patient safety. *Drug Research*, v. 64, n. 12, p. 633–637, 2014.

SIBBING, D. *et al.* Platelets and Blood Cells Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. n. May, 2009.

SINNING, D.; LANDMESSER, U. Low-density Lipoprotein-Cholesterol Lowering Strategies for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Focus on siRNA Treatment Targeting PCSK9 (Inclisiran). *Current Cardiology Reports*, v. 22, n. 12, 2020.

SURI, A.; FORBES, W. P.; BRAMER, S. L. Effects of CYP3A inhibition on the metabolism of cilostazol. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 37, n. SUPPL. 2, p. 61–68, 1999.

WANG, M. T. *et al.* Risk of digoxin intoxication in heart failure patients exposed to digoxin-diuretic interactions: A population-based study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 70, n. 2, p. 258–267, 2010.

ZANGER, U. M.; SCHWAB, M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology and Therapeutics*, v. 138, n. 1, p. 103–141, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>>.

ZHAO, M. *et al.* Cytochrome p450 enzymes and drug metabolism in humans. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 23, p. 1–16, 2021.