



# **INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Inês Bargiela, Sandra Alves

Orientadoras: Cristina Duarte, Teresa Cruz

Serviço de Medicina 3 – Dr. Nuno Bragança

Amadora, 21 de Fevereiro de 2013



# ÍNDICE

- 1) Estudo: *Interacção entre Meropenem e Valproato – a propósito de um caso clínico*
- 2) Mecanismos de interacção
- 3) Interações de alguns dos fármacos mais prescritos
- 4) Conclusão
- 5) Agradecimento



**ESTUDO:** *Interacção entre Meropenem e Valproato – a propósito de um caso clínico*

**INTERACÇÕES  
MEDICAMENTOSAS**



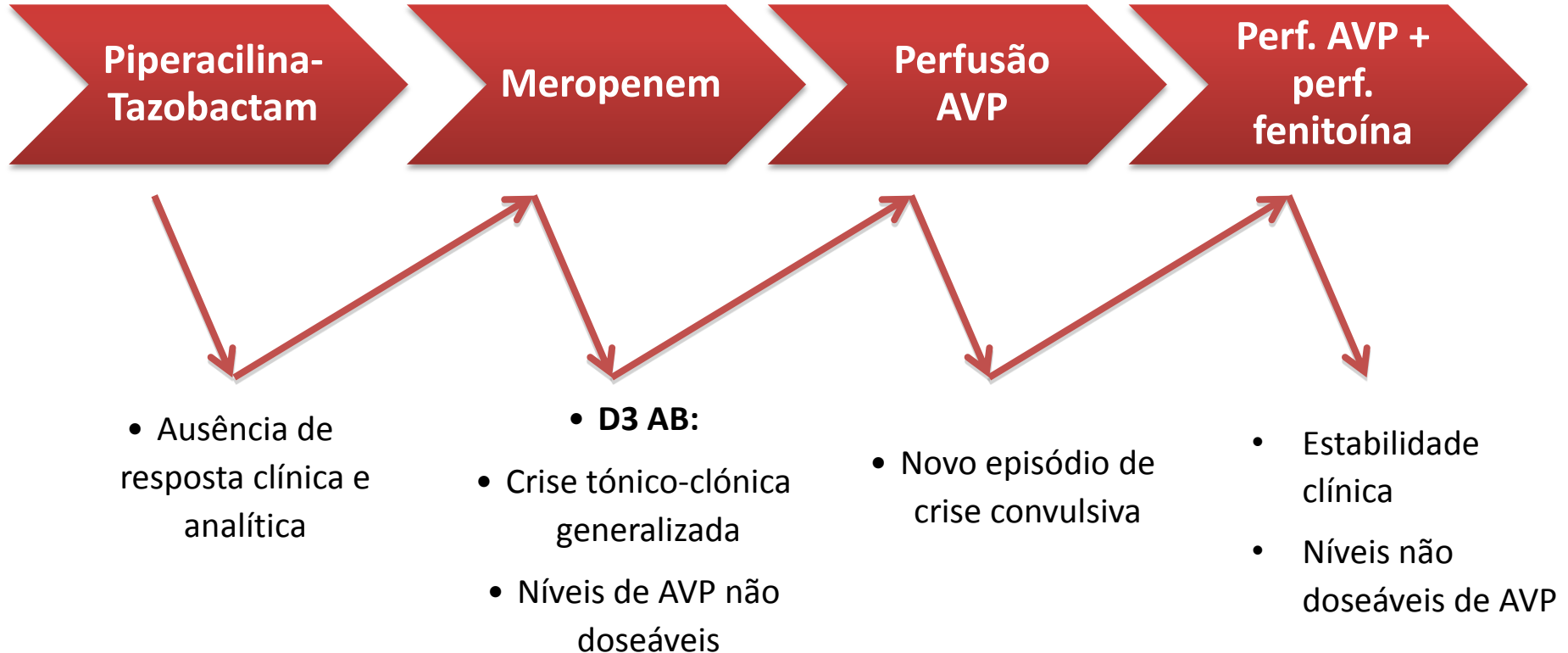
## A propósito de um caso clínico...

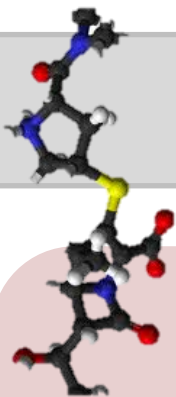
- ➔ Sexo masculino, 71 anos, acamado, com alguma vida de relação, residente em lar
- ➔ AP: epilepsia há 50 anos, 2 AVC's isquémicos (2002 e 2008)
- ➔ Medicação de Ambulatório: valproato de sódio...
- ➔ Trazido ao SU por sinais clínicos compatíveis com infecção respiratória baixa que foi confirmada radiologicamente;
- ➔ Apresentava níveis séricos terapêuticos de AVP.



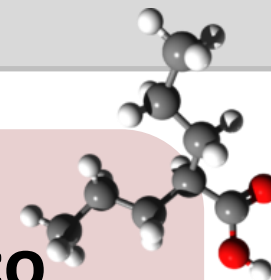
## A propósito de um caso clínico...

*Acções terapêuticas e resposta clínica:*





# INTRODUÇÃO



## Meropenem

Antibiótico de largo espectro (carbapenem)

### Indicações Terapêuticas

- PAC e PN
- ITU complicadas
- Infecções intra-abdominais complicadas
- Infecções intra e pós-parto
- Infecções complicadas da pele
- Meningite aguda bacteriana

## Ácido Valproico

Valproato é um sal derivado do ácido valproico.

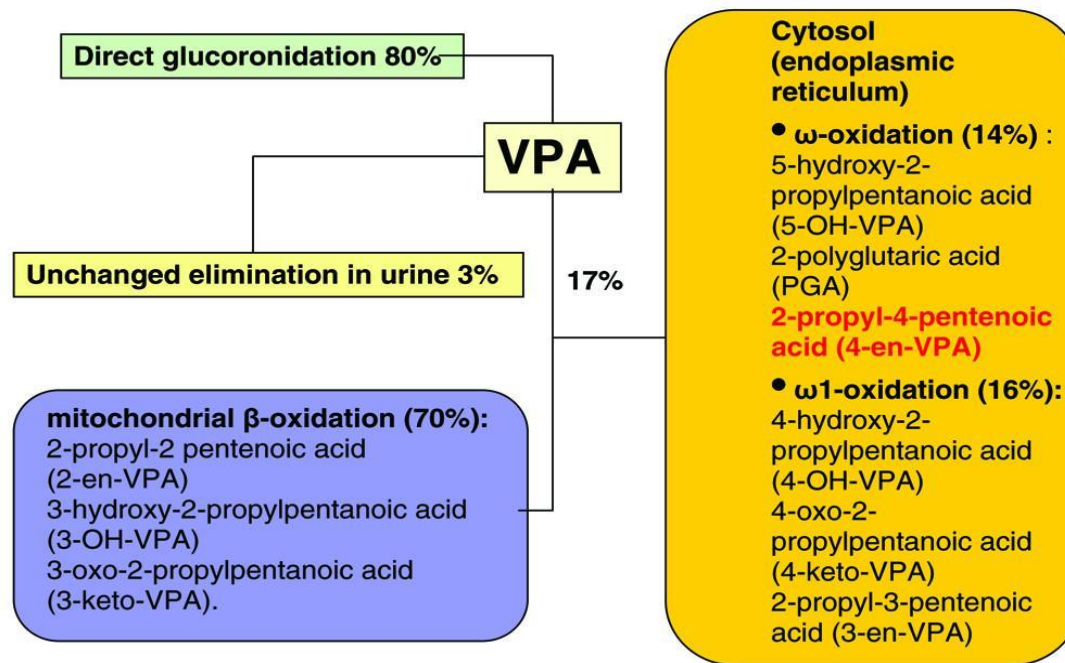
### Indicações Terapêuticas

- Distúrbios epilépticos
- Doença bipolar
- Cefaleias



# INTRODUÇÃO

## Interacção entre AVP e Meropenem



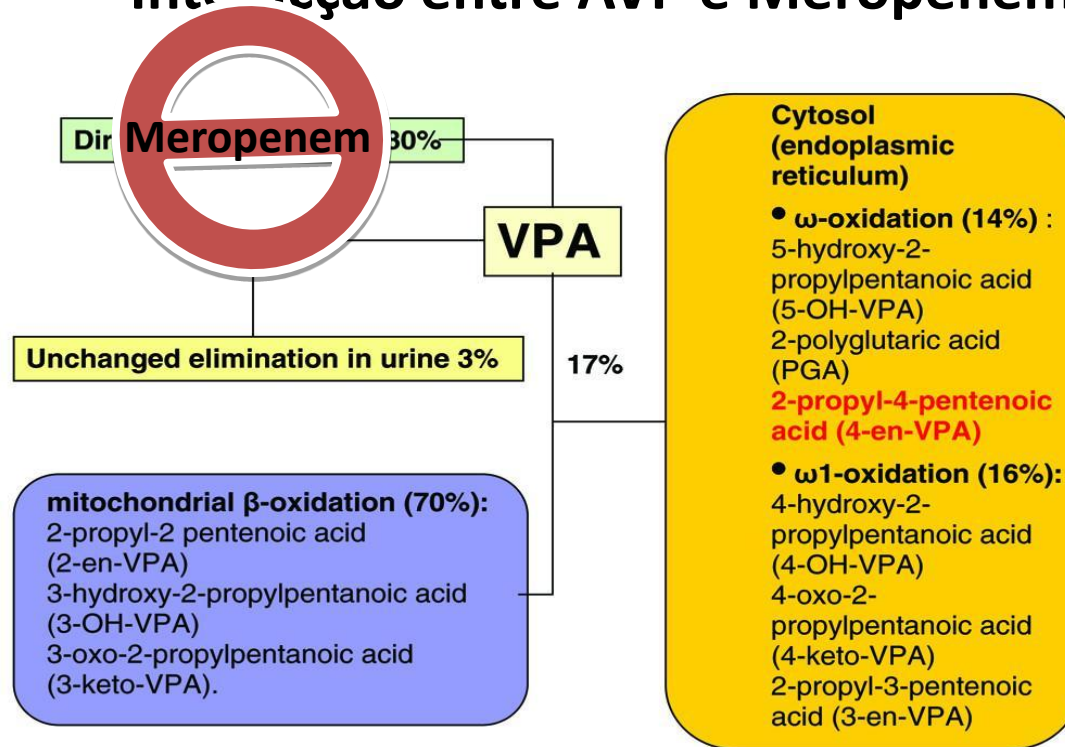
*Liver metabolism of valproic acid. Lheureux et al. Critical Care 2005 9:431 doi:10.1186/cc3742*

Critical Care



# INTRODUÇÃO

## Interação entre AVP e Meropenem



*Liver metabolism of valproic acid. Lheureux et al. Critical Care 2005 9:431 doi:10.1186/cc3742*

Critical Care

Foi já reportada a diminuição de 60-100% dos níveis séricos de AVP quando é co-administrado com antibióticos da classe dos carbapenemes.

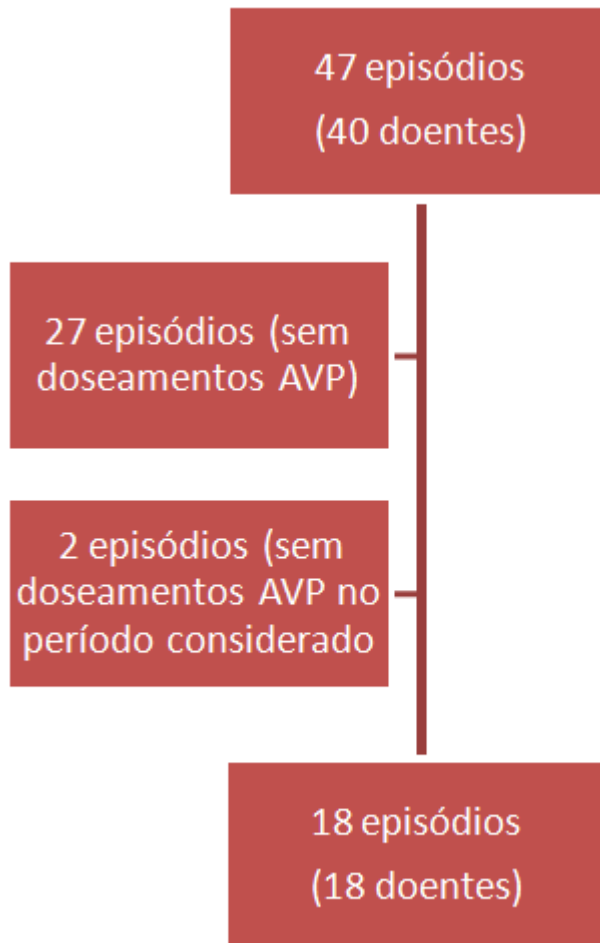


# OBJECTIVOS

- ➔ Analizar esta interacção e a sua repercussão clínica em doentes hospitalizados.
  
- ➔ Determinar a percentagem de doentes em que se verificou diminuição significativa nos níveis séricos do AVP.
  - ➔ Analizar o seu significado e a sua repercussão clínica.



# MATERIAL E MÉTODOS

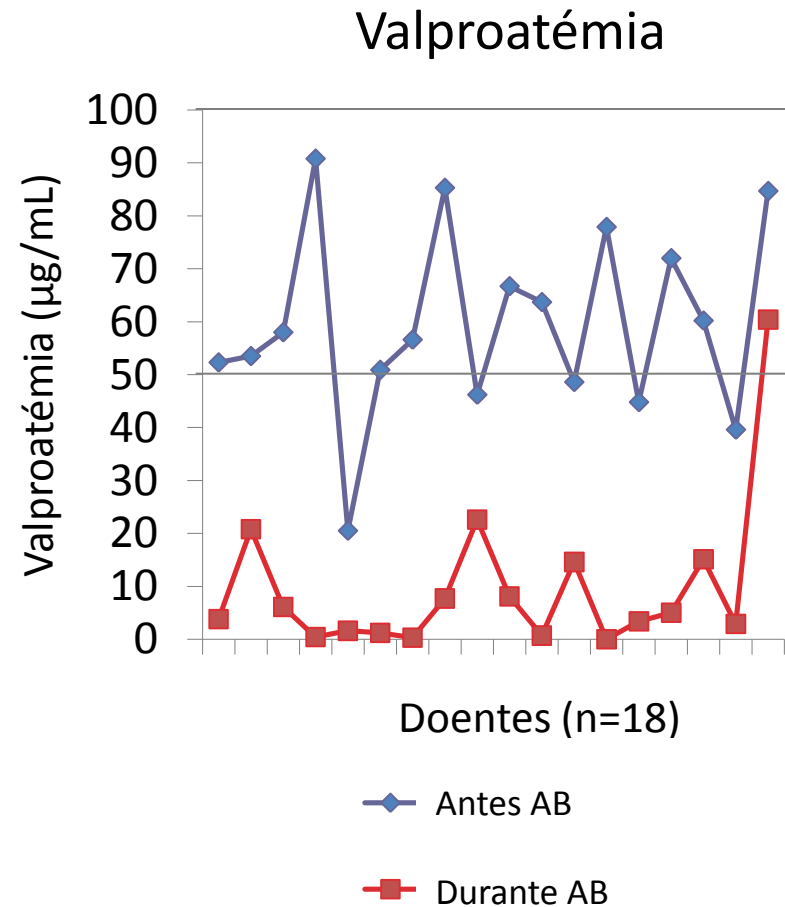


- ➔ Estudo retrospectivo da população admitida num hospital local num período de 1 ano.
- ➔ Critério de inclusão: existência de pelo menos 1 doseamento do valor sérico de AVP na semana anterior à prescrição de meropenem e outra durante.
- ➔ Wilcoxon test
  - ➔ (IBM® SPSS® Statistics 20)



# RESULTADOS

- ➔ 88,8% sexo masculino; idade média 67 anos
- ➔ 16 doentes epilépticos (88,9%)
- ➔ Concentração sérica AVP diminuiu em 100% dos doentes estudados.
- ➔ Valor médio da concentração sérica de AVP:
  - Antes da prescrição de meropenem: **59,6 µg/mL**
  - Durante antibioticoterapia com meropenem: **9,9 µg/mL** (diminuição **83,3 %** ( $p < 0,001$ ))
- ➔ Convulsões objectivadas em 9 doentes, no período considerado.

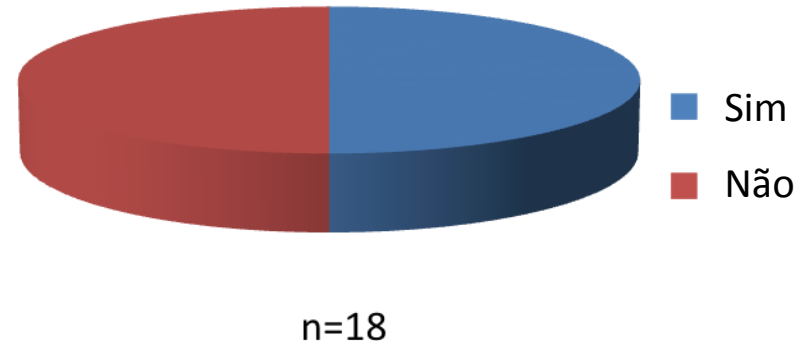




## RESULTADOS

- ➔ 88,8% sexo masculino; idade média 67 anos
- ➔ 16 doentes epilépticos (88,9%)
- ➔ Concentração sérica AVP diminuiu em 100% dos doentes estudados.
- ➔ Valor médio da concentração sérica de AVP:
  - Antes da prescrição de meropenem: 59,6 µg/mL
  - Durante antibioticoterapia com meropenem: 9,9 µg/mL (diminuição 83,3 % ( $p < 0,001$ ))
- ➔ Convulsões objectivadas em **9 doentes**, no período considerado.

### Convulsões durante tratamento





## DISCUSSÃO

- ➔ Foi observada uma diminuição significativa na concentração sérica de AVP após início de antibioticoterapia com meropenem, consistente com a literatura.
- ➔ Infelizmente, apenas 38,3% dos episódios apresentava pelo menos 2 doseamentos dos níveis de AVP, condicionando e limitando as conclusões do estudo.
- ➔ Crises convulsivas foram objectivadas em 50% dos doentes, em comparação com os raros casos reportados na bibliografia consultada.



## CONCLUSÃO

- ➔ Não existem “directrizes” hospitalares que contra-indiquem a prescrição simultânea de AVP e meropenem.
- ➔ Tendo em conta os presentes resultados e a literatura revista, consideramos que a prescrição concomitante dos dois fármacos deve ser evitada.

In: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.phpmed\\_id=5464&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.phpmed_id=5464&tipo_doc=rcm)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Meronem\\_30/WC500018555.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Meronem_30/WC500018555.pdf)

- ➔ Os médicos devem estar alerta para esta interacção e para as possíveis consequências clínicas.



## MECANISMOS INTERACÇÃO

# **INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS**



# Interacções medicamentosas

## Problemas:

- ➔ Polifarmácia
- ➔ Interações graves com consequências imediatas ou a longo prazo para o doente
- ➔ Podem justificar alteração da terapêutica





# Interacções medicamentosas

## INTERACÇÕES FARMACODINÂMICAS

- ➔ Dependem do efeito do fármaco (efeito farmacológico semelhante ou contrário)
- ➔ Acção no mesmo receptor
  - ➔ Beta-agonistas VS beta-bloqueantes
- ➔ Mecanismo acção semelhante
  - ➔ Várias classes de anti-hipertensores
  - ➔ Nitratos / inibidores da fosfodiesterase



# Interacções medicamentosas

## INTERACÇÕES FARMACOCINÉTICAS

### 1. Absorção

- ➔ Digoxina e Metotrexato – redução de 50% da absorção da digoxina por alteração da mucosa intestinal
- ➔ Quinolonas e anti-ácidos – formação de complexos com catiões

### 2. Distribuição – fármacos competem entre si pela ligação às proteínas plasmáticas

- ➔ Sulfonamidas (ex: trimetoprim) e Varfarina – sulfonamidas tem forte afinidade para proteínas plasmáticas e deslocam a varfarina



# Interações medicamentosas

## INTERACÇÕES FARMACOCINÉTICAS

**3. Metabolismo** – maioria dos fármacos têm excreção renal, mas têm metabolismo hepático

Fase 1 – oxidação, redução e hidrólise (CYP450)

- ➔ Indutores – barbitúricos, rifampicina, anti-epilépticos (carbamazepina, fenitoína)
- ➔ Inibidores - omeprazol,  $\beta$ -bloqueantes, amiodarona

Fase 2 - glucoronoconjugação

- ➔ Meropenem e Valproato



# Interacções medicamentosas

## INTERACÇÕES FARMACOCINÉTICAS

### 4. Eliminação

- ➔ Biliar – interacção com ciclo enterohepático
- ➔ Renal – túbulos , pH, fluxo sanguíneo
  - ➔ AINEs atrasam a excreção de Metotrexato



## ALGUNS DOS FÁRMACOS MAIS UTILIZADOS

# **INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS**



# Interacções medicamentosas

- 1) Captopril
- 2) Paracetamol
- 3) Esomeprazol
- 4) Carvedilol
- 5) Ac acetilsalicílico
- 6) Sinvastatina
- 7) Enoxaparina
- 8) Claritromicina
- 9) Furosemida
- 10) Amoxicilina + ac clavulânico
- 11) Hidroxizina
- 12) Midazolam
- 13) Nifedipina
- 14) Metoclopramida
- 15) Metformina
- 16) Hidrocortisona
- 17) Meropenem
- 18) Metamizol magnésio
- 19) Piperacilina + tazobactam
- 20) Domperidona



# Interacções medicamentosas

Avaliação risco	Acção
<b>A</b>	Sem interacções
<b>B</b>	Sem indicação para ajuste da terapêutica
<b>C</b>	Monitorização clínica
<b>D</b>	Aconselha-se alteração terapêutica
<b>X</b>	Não associar



# Interações medicamentosas

	Captopril	Paracetamol	Esomeprazol	Carvedilol	AAS	Sinvastatina	Enoxaparina	<u>Claritromicina</u>	Furosemida	AmoxiClav	Hidroxizina	Midazolam	Nifedipina	Metoclopramida	Metformina	Hidrocortison	Meropenem	Pipe-tazo	Domperidona	<u>Varfarina</u>	
Captopril	Grey	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Paracetamol	Green	Grey	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
Esomeprazol	Green	Green	Grey	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
Carvedilol	Yellow	Green	Green	Grey	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
AAS	Yellow	Green	Green	Green	Grey	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Orange
Sinvastatina	Green	Green	Yellow	Green	Green	Grey	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
Enoxaparina	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Grey	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
<u>Claritromicina</u>	Green	Green	Green	Yellow	Green	Red	Green	Grey	Green	Green	Green	Orange	Orange	Green	Green	Orange	Green	Green	Green	Orange	Yellow
Furosemida	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green
AmoxiClav	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
Hidroxizina	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Midazolam	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Orange	Green	Green	Yellow	Grey	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Nifedipina	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Orange	Yellow	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Metoclopramida	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Metformina	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green
Hidrocortisona	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Orange	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Grey	Green	Green	Green	Yellow
Meropenem	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Green	Green
Pipe-tazo	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Green	Yellow
Domperidona	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Orange	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Grey	Green
<u>Varfarina</u>	Green	Yellow	Yellow	Green	Orange	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Green	Grey



# Interacções medicamentosas – Captopril

Fármaco	Interacção
<b>Digoxina</b>	C Os IECA's competem pelo mesmo mecanismo de excreção renal Acumulação da digoxina
<b>Alopurinol</b>	D Formação de complexos químicos com elevado poder imunogénico IECA's aumentam o risco de reacções de hipersensibilidade graves
<b>AAS e AINEs</b>	C Inibem a síntese de prostaglandinas renais vasodilatadoras Aumentam o risco de IRA nos doente desidratados



# Interações medicamentosas – Paracetamol

Fármaco	Interação
<b>Carbamazepina</b>	C Aumenta o metabolismo do acetaminofeno Diminui o efeito do fármaco; aumenta a hepatotoxicidade
<b>Varfarina</b>	C Paracetamol potencia o efeito anticoagulante da varfarina Evitar doses > 2g/dia durante mais que uma semana
<b>Vacinas</b>	D O uso de paracetamol após a vacinação (síndromes gripais pós-vacinação) parece estar associado a uma menor resposta imunitária



# Interacções medicamentosas – Eso /Omeprazol

Fármaco		Interacção
<b>BZD</b>	C	Aumenta a concentração sérica das BZD
<b>Clopidogrel</b>	<b>X</b>	Inibe a metabolização no metabolito activo
<b>Dabigatrano Pradaxa®</b>	C	Ao aumentar o pH do estômago, diminui a absorção
<b>Estatinas</b>	C	Aumenta a concentração sérica de estatinas Aumenta a toxicidade hepática
<b>Varfarina</b>	C	IBP's inibem CYP que metaboliza varfarina Prolonga INR
<b>Ferro</b>	C	Ao aumentar o pH do estômago, diminui a absorção
<b>Carvedilol</b>	C	Aumenta a concentração sérica de carvedilol
<b>Fenitoína</b>	C	Aumenta níveis séricos de fenitoína



# Interacções medicamentosas – Ac. acetilsalicílico

Fármaco		Interacção
IECAs	C	Reduz a resposta anti-hipertensora dos IECAs (100 vs 300mg)
ADT	C	Aumenta o efeito anti-agregante do AAS Aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal
Ginkgo Biloba	D	Aumenta o efeito anti-agregante do AAS Risco de hemorragia intracraniana
Vacina da gripe	D / X	Síndrome de Reye Evitar nas 4 semanas posteriores à vacinação
Cetorolac	X	Aumenta os efeitos tóxicos do AAS (hemorragia GE, IRA)
Varfarina	D	Aumenta o efeito hipocoagulante



# Interações medicamentosas – Claritromicina

Fármaco		Interação
Alfuzosina/ Tansulosina	X	Aumenta concentrações plasmáticas de alfuzosina
Fluticasona (inalado)	X	Claritromicina inibe metabolização de fluticasona → aumento [fluticasona] → supressão supra-renal
Salmeterol (inalado)	X	Claritromicina inibe metabolização de salmeterol → taquicardia e prolongamento QTc
Estatinas	X	Aumento concentrações séricas de estatinas
BZD	D	Aumenta concentrações de BZD
BCC	D	Aumenta concentrações de bloqueadores dos canais de cálcio
Carbamazepina Valproato	D	Aumenta concentrações de anti-epilépticos – aumento toxicidade
Colchicina	D	Aumenta concentrações de colchicina – efeitos tóxicos
Corticoides sistémicos	D	Claritromicina inibe metabolização de corticoides → supressão supra-renal



# Interações medicamentosas – Sinvastatina

Fármaco		Interação
<b>Eritromicina</b>	<b>X</b>	Aumento do risco de rabdomiólise
<b>Amiodarona</b>	D	Aumento do risco de rabdomiólise
<b>Fenitoína</b>	D	Aumento do risco de rabdomiólise
<b>Diltiazem / Verapamil</b>	D	Aumento das concentrações de diltiazem/verapamil e “vice-versa”



# Interações medicamentosas

Fármaco		Interação	
<b>Carvedilol</b>	Colchicina	D	Aumenta toxicidade da colchicina; reduzir dose
<b>Furosemida</b>	AINEs	D	AINEs provocam diminuição do efeito diurético
<b>Amoxicilina-ác.clavulânico</b>	Picossulfato	D	Picossulfato → metabolito activo → bactérias cólicas



# Interações medicamentosas – Varfarina

Fármaco		Interação
<b>Amiodarona</b>	D	Potencia o efeito hipocoagulante (redução de até 50% dose varfarina)
<b>Anti-tiroideos</b>	D	Diminuem o efeito hipocoagulante
<b>Clopidogrel</b>	D	Potencia efeito hipocoagulante.
<b>Fluconazol</b>	D	Potencia o efeito hipocoagulante (redução de até 20% dose varfarina)
<b>Tamoxifeno</b>	X	Potencia o efeito hipocoagulante, provocando hemorragias graves
<b>Gingko Biloba</b>	D	Potencia o efeito hipocoagulante
<b>AINE's</b>	D	Potencia o efeito hipocoagulante



# Interacções com alimentos

Fármaco	Alimento	Interacção
<b>AAS</b>	Álcool	Álcool potencia efeito ulcerogénico
<b>Amoxicilina</b>	Sumos de frutas	Os sumos (ácidos) alteram a estabilidade do fármaco
<b>Sulfonilureias</b>	Álcool	O álcool potencia a actividade hipoglicemiante das sulfonilureias
<b>Ferro</b>	Leite, ovos, café, chá, fibras	Diminuem a absorção de ferro
<b>Lítio</b>	Dieta hipossalina	A hiponatremia causa hiperlitiemia (vertigens, tremores, vômitos, alt.estado consciência)
<b>Varfarina</b>	Legumes	Legumes ricos em vitamina K (couves) diminuem a acção das antivitaminas K



# Interferências com análises clínicas

<b>Efeito (falsos resultados)</b>	<b>Fármacos</b>
<b>Hipoglicémia</b>	Levodopa, paracetamol, tetraciclina
<b>Glicosúria</b>	Penicilinas/cefalosporinas, isoniazida, nitrofurantoína, morfina
<b>Teste de Coombs +</b>	Penicilinas/cefalosporinas, clorpromazina, fenitoína, isoniazida, rifampicina
<b>Aumento da uricémia</b>	Aminofilina, levodopa
<b>TIG +</b>	Clorpromazina
<b>Hipercolesterolémia</b>	Vitamina D



## CONCLUSÃO

# **INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS**



# Interacções medicamentosas

## CONCLUSÃO

- ➔ As interacções têm grandes diferenças interindividuais que são determinadas por factores genéticos.
- ➔ Reduzir polimedicação nos doentes de alto risco (idosos, insuf. renais ou hepáticos).
- ➔ Ter em atenção os fármacos “problemáticos” (varfarina, IBP’s, anti-epilépticos...) e, se possível, substituí-los por outros.
- ➔ Ter em atenção a interacção com álcool e alimentos.
- ➔ Site - <http://www.uptodate.com/crsql/interact/frameaset.jsp>



# Interacções medicamentosas

## AGRADECIMENTO

- ➔ Serviços Farmacêuticos Hospitalares
- ➔ Dr<sup>a</sup> Cláudia Costa
- ➔ Dr<sup>a</sup> Paula Prates



# Bibliografia

1. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Meronem\\_30/WC500018555.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Meronem_30/WC500018555.pdf)
2. <http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php.pdf>
3. *Liver metabolism of valproic acid*. Lheureux et al. Critical Care 2005 9:431 doi:10.1186/cc3742
4. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Meronem\\_30/WC500018555.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Meronem_30/WC500018555.pdf)
5. M. Vélez-Díaz-Pallarés et al, *Analysis of the valproic acid-meropenem interaction in hospitalised patients*, Elsevier Doyma, 2012
6. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Meronem\\_30/WC500018555.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Meronem_30/WC500018555.pdf)
7. [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.phpmed\\_id=5464&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.phpmed_id=5464&tipo_doc=rcm)
8. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Meronem\\_30/WC500018555.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Meronem_30/WC500018555.pdf)
9. <http://www.uptodate.com/crsql/interact/frameset.jsp>
10. Edições Simposium Lda, *Simposium terapêutico – Interações*, Edição 3, 2006