

Ana Pedro e Rosa Maria Fragoso

Manual de **Interações medicamentosas no tratamento da dor crónica**



LABORATÓRIOS VITÓRIA



Manual de **Interações medicamentosas no tratamento da dor crónica**

Ana Maria Rodrigues Pedro

Anestesiologista

Coordenadora da Unidade de Dor do
Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca

Rosa Maria Fragoso

Oncologia Médica

Coordenadora da Unidade de Estudo
e Tratamento da Dor do IPO Porto

Janeiro 2018



LABORATÓRIOS VITÓRIA



ÍNDICE

Introdução	3
O que é uma Interação Medicamentosa (IM) ?	8
Incidência das IM	9
Relevância clínica das IM	11
Quais são os mecanismos das IM?	14
Interações Farmacocinéticas	16
<i>Absorção</i>	16
<i>Distribuição</i>	19
<i>Metabolismo</i>	20
<i>Excreção</i>	28
Interações Farmacodinâmicas	30
Grupos Farmacológicos	32
Opióides	32
<i>Interações Farmacocinéticas</i>	34
<i>Interações Farmacodinâmicas</i>	41
Anti-inflamatórios e paracetamol	46
Anticonvulsivantes	47
Antidepressivos	50
Benzodiazepinas	55
Relaxantes Musculares	57
Algumas Propostas para diminuir o potencial de IM	58
Conclusões	60
Anexo 1	62
Bibliografia	63

Prefácio

É um prazer e um privilégio escrever este prefácio para esta **ferramenta de trabalho**, elaborada por duas ilustres médicas sobejamente reconhecidas pelos seus pares, com longa prática e experiência clínica em Medicina da Dor.

Foi especialmente preparado nesta forma original, apelativa, actualizada, sistematizada e compacta, de fácil utilização e desenhada para dar respostas rápidas às questões e problemas mais frequentes relacionados com as interações medicamentosas no tratamento da dor crónica.

Esta 1ª edição tem características que incluem definições, mecanismos das interações medicamentosas e os vários grupos farmacológicos dos analgésicos e adjuvantes.

Estou certa que este caderno irá auxiliar os colegas que estão no terreno, facilitando a tomada das melhores decisões no planeamento do tratamento farmacológico.

Beatriz Craveiro Lopes
Diretora do Centro Multidisciplinar da Dor
Hospital Garcia de Orta

Introdução

Os doentes com dor moderada a severa poderão necessitar, entre outros, de medicamentos opióides. Muitos deles terão múltiplas comorbilidades com ou sem relação direta com a dor, algumas delas com necessidade de um ou mais fármacos.

As *guidelines* de abordagem da dor crónica, oncológica ou não oncológica, não levantam a questão da medicação múltipla (polifarmácia), e focam, na maior parte dos casos, a seleção do doente, a monitorização – nomeadamente o risco de abuso, e a adesão ao tratamento. São normalmente documentos que abordam uma modalidade de intervenção e/ ou um tipo de mecanismo.

Dada a prevalência crescente de doentes mais velhos, com doença(s) crónica(s), tratados por múltiplas especialidades nem sempre com canais de comunicação/colaboração funcionais, do impacto da interação entre medicamentos, da interação fármaco-doença, fármaco-alimentos, dos custos diretos e indiretos associados à polimedicação, defendemos a necessidade de levantar a questão e propor estratégias de minimização de risco.

O que é uma interação medicamentosa?

Uma interação medicamentosa (IM) é definida como a modificação da resposta farmacológica ou clínica de um fármaco que ocorre quando **o efeito deste é alterado** pela administração ou co-exposição desse mesmo indivíduo a outro fármaco, alimentos, “produtos naturais”, excipientes, fatores ambientais ou substâncias de abuso. (*Scripture & Figg, 2006*)

O evento clínico ou farmacológico que decorre desta co-exposição pode ser prejudicial e estar associado a eventos adversos graves ou fatais, se a interação resultar num aumento da toxicidade do fármaco/tratamento, ou numa diminuição da sua eficácia. Ambas podem configurar situação de erro médico. (*Baxter, 2008*)

No entanto, também há interações benéficas e deliberadas em que o resultado final pretendido só é possível graças à utilização simultânea de dois ou mais fármacos/tratamentos. (*Baxter, 2008*)

Pela sua utilidade prática englobam-se nas interações medicamentosas as que decorrem do uso de fármacos que, embora não tendo interação entre si, têm um efeito terapêutico semelhante e que quando são utilizados em simultâneo têm como resultado final um efeito adverso, como acontece por exemplo com a administração simultânea de vários fármacos depressores do sistema nervoso central. (*Shannon, 2007*)

Incidência das IM

A epidemiologia das IM não é conhecida existindo poucos estudos dirigidos. A frequência das IM na prática clínica, sugerida na literatura, é variável, podendo as discrepâncias serem condicionadas pela população estudada, desenho do estudo e metodologia escolhida. Dos dados existentes admite-se que cerca de 1/3 dos doentes em ambulatório poderá estar em risco, embora o seu valor real seja desconhecido. (*Riechelmann, Zimmermann, & Chin, 2008*)

Estima-se que a prevalência de IM adversas varia entre 2,2 e 30% em doentes hospitalizados e 9,2 a 70% em doentes ambulatoriais. (*Shannon, 2007*). Esta prevalência aumenta com a idade e com o número de fármacos que o indivíduo toma. (*Baxter, 2008*)

Os dados publicados sugerem que mais de metade dos doentes não institucionalizados acima dos 65 anos está medicado com 5 ou mais medicamentos. (*Kaufman, Kelly, & Rosenberg, 2002*). Se considerarmos que o risco de IM é de cerca de 50% no doente que tem 5 fármacos prescritos, ou de 100% se toma mais de 7 fármacos, será fácil perceber a potencial dimensão deste problema. (*Lohr, 2009*) (*Blower, de Wit, Goodin, & Aapro, 2005*)

Os idosos são particularmente propensos às IM, uma vez que para além da idade, também a má nutrição, má absorção, doença hepática e renal crónicas, são fatores de risco acrescidos. (*Riechelmann, Moreira, Smaletz, & Saad, 2005*)

O doente oncológico, para além da medicação anti-tumoral, faz medicação para os efeitos laterais, para as comorbilidades e eventualmente para a dor, pelo que poderá ter um risco maior de IM. (Riechelmann, Tannock, & Wang, 2007) (Blower, de Wit, Goodin, & Aapro, 2005)

Existem dois estudos em doentes oncológicos, conduzidos em ambulatório e com tratamento antitumoral endovenoso, que sugerem que a ocorrência de pelo menos uma IM poderá surgir em 27-58% dos doentes. (Van Leeuwen, Swart, & Boven, 2011) (Riechelmann, Tannock, & Wang, 2007). Num estudo multicêntrico, com doentes ambulatoriais sob tratamento antitumoral oral, os resultados foram comparáveis. (Van Leeuwen, Brundel, & Neef, 2013)

Existem algumas situações que parecem ser de risco acrescido para IM no doente ambulatório tais como alguns tipos de neoplasia (por ex. tumores do SNC), a concomitância de comorbilidades; já no doente hospitalizado, o aumento do risco parece associar-se ao uso de 8 ou mais fármacos, ou a internamento superior a 6 dias. (Riechelmann, Moreira, Smaletz, & Saad, 2005)

Admite-se que os efeitos adversos resultantes das IM possam justificar 4% das mortes em oncologia. (Buajordet, Ebbesen, & Erikssen, 2001)

Na população em geral, 20 a 30% dos eventos adversos farmacológicos reportados na literatura são causados por IM. (Van Leeuwen, Brundel, & Neef, 2013) (Lohr, 2009) (Lees & Chan, 2011). Acresce que o uso de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) (Apifarma) se associa também a um aumento do risco de IM. (Tascilar, Jong, Verweij, & Mathijssen, 2006)

Relevância clínica das IM

A possibilidade de IM clinicamente relevante é comum a muitos fármacos e tem óbvia importância para o investigador, para o clínico prescritor e para o doente. Uma IM será clinicamente relevante se resultar em *outcomes* de tratamento inferiores ao esperado, por falta de eficácia ou efeitos adversos.

Não são apenas os fármacos o objecto da nossa preocupação, uma vez que os alimentos, os produtos ditos naturais e os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica são fonte de potencial e pouco reconhecida interação.

A possibilidade de antever e acautelar IM será um factor importante na prevenção de efeitos tóxicos ou tratamentos subterapêuticos. O risco de ocorrência e a relevância clínica das mesmas, resultam da combinação de múltiplos factores, que podem condicionar a sua capacidade de deteção como por exemplo:

O estado clínico do indivíduo, condicionado pela idade, comorbilidades e eventual disfunção de órgão (fígado e rim);

Alterações cognitivas decorrentes da medicação e/ou da idade que podem perturbar a comunicação ou o entendimento, ou mesmo a compliance com prescrições múltiplas;

O índice terapêutico dos fármacos, que quanto menor for, maior é o risco de IM;

A polifarmácia, que vai aumentando com a idade na medida em que se vão associando doenças crónicas, problema que é exacerbado pela multiplicidade de especialistas envolvidos no tratamento do doente, muitas vezes sem comunicação entre si. Neste círculo aberto de tratamento do doente pode haver detecção tardia ou mesmo não reconhecimento de IM clinicamente relevantes;

A inexistência de um clínico “provedor” do doente, com uma abordagem holística, na perspectiva de poder reduzir/retirar fármacos de menor ou pouca utilidade na situação em apreço;

Os polimorfismos genéticos que contribuem de forma importante para a variabilidade individual; as vias metabólicas envolvidas no metabolismo de fármacos têm a sua atividade, entre outras, condicionada pela idade, sexo, doenças concomitantes, medicações administradas anteriormente e pelos polimorfismos genéticos que regulam as diferentes expressões enzimáticas. (Shannon, 2007)

Estima-se que a genética poderá ser responsável por 20-95% da variabilidade na resposta e toxicidade, e que 86% dos fármacos envolvidos em IM são metabolizados pela via do Citocromo P (CYP). (Scripture & Figg, 2006)

No doente oncológico crescem:

- A presença de mucosite que pode comprometer a absorção e as alterações metabólicas que podem alterar o volume de distribuição dos fármacos;
- O uso frequente de vários fármacos, quer para tratamento médico do cancro, em que alguns deles associam perfil de toxicidade importante a janela terapêutica estreita, quer como medicação de suporte para os efeitos laterais da terapêutica antitumoral e para a dor;

(Scripture & Figg, 2006) (Riechelmann, Zimmermann, & Chin, 2008) (McLachlan, Bath, Naganathan, & al., 2011) (Fanciullo & Washington, 2011)

Quais são os mecanismos das Interações Medicamentosas?

As interações medicamentosas, de um ponto de vista teórico, podem subdividir-se em:

Farmacêuticas - Interação entre fármacos secundária às suas propriedades físicas e/ou estrutura molecular. Têm particular interesse na preparação de fármacos a administrar por via endovenosa.

Farmacocinéticas - Podem ocorrer em todo o processo de disposição do fármaco pelo organismo, podendo ser modificadas por factores exógenos e endógenos; neste grupo incluem-se as interações diretas quando alteram a absorção, a distribuição, o metabolismo, ou a excreção do fármaco.

Além das interações diretas, também existem interações indiretas por efeitos farmacocinéticos secundários, decorrentes de hepato ou nefrotoxicidade de alguns fármacos que desta forma afetam o metabolismo e excreção de outros. (Blower, de Wit, Goodin, & Apro, 2005)

Farmacodinâmicas - Ocorrem quando duas substâncias têm alvos moleculares semelhantes (por exemplo receptores) para os quais competem, mas sem afetar os parâmetros farmacocinéticos de cada uma delas, podendo ter:

efeito aditivo – o resultado final é o somatório dos efeitos farmacológicos individuais;

efeito sinérgico – o resultado final é superior à soma dos resultados individuais;

efeito antagónico – o efeito final é inferior à soma dos efeitos individuais ou

dependente de sequência (a ordem de administração dos fármacos influencia a resposta farmacológica).

A maioria dos fármacos interagem entre si não apenas por um destes mecanismos, mas por dois ou mais, que atuam de uma forma concertada. (Shannon, 2007) (Blower, de Wit, Goodin, & Apro, 2005) (Scripture & Figg, 2006)

As IM que inibem o metabolismo ou excreção de um fármaco têm maior significado clínico quando ocorrem em idosos, e/ou na insuficiência hepática/renal, dados os limites funcionais dos órgãos insuficientes. (Blower, de Wit, Goodin, & Apro, 2005)

Tabela 1 Classificação das Interações Medicamentosas

TIPO	DESCRIÇÃO
FARMACÊUTICA • Compatibilidade entre os fármacos • Estabilidade dos fármacos	Interação entre os fármacos secundária às suas propriedades físicas e/ou estrutura molecular
FARMACOCINÉTICA • Absorção • Distribuição • Metabolismo • Excreção	Uso de um fármaco influencia o processo de disposição de outro fármaco pelo organismo.
FARMACODINÂMICA • Ligação ao receptor • Reatividade com o receptor • Inibição enzimática - Competitiva - Não competitiva	O uso concomitante de dois fármacos pode resultar num efeito aditivo, sinérgico ou antagônico que pode beneficiar ou prejudicar o doente.

Adaptado de (Shannon, 2007) (Baxter, 2008)



Interações Farmacocinéticas

Absorção

A absorção resulta de um ou mais mecanismos pelo(s) qual(ais) um fármaco passa do seu local de administração para a circulação sistêmica, atravessando ao longo deste processo várias membranas. O peso molecular, lipossolubilidade, grau de ionização, pH e forma farmacêutica (comprimido, cápsula, líquido, etc.) são as propriedades físico-químicas do fármaco que afetam a taxa e extensão da sua absorção. Fig. A (Shannon, 2007)

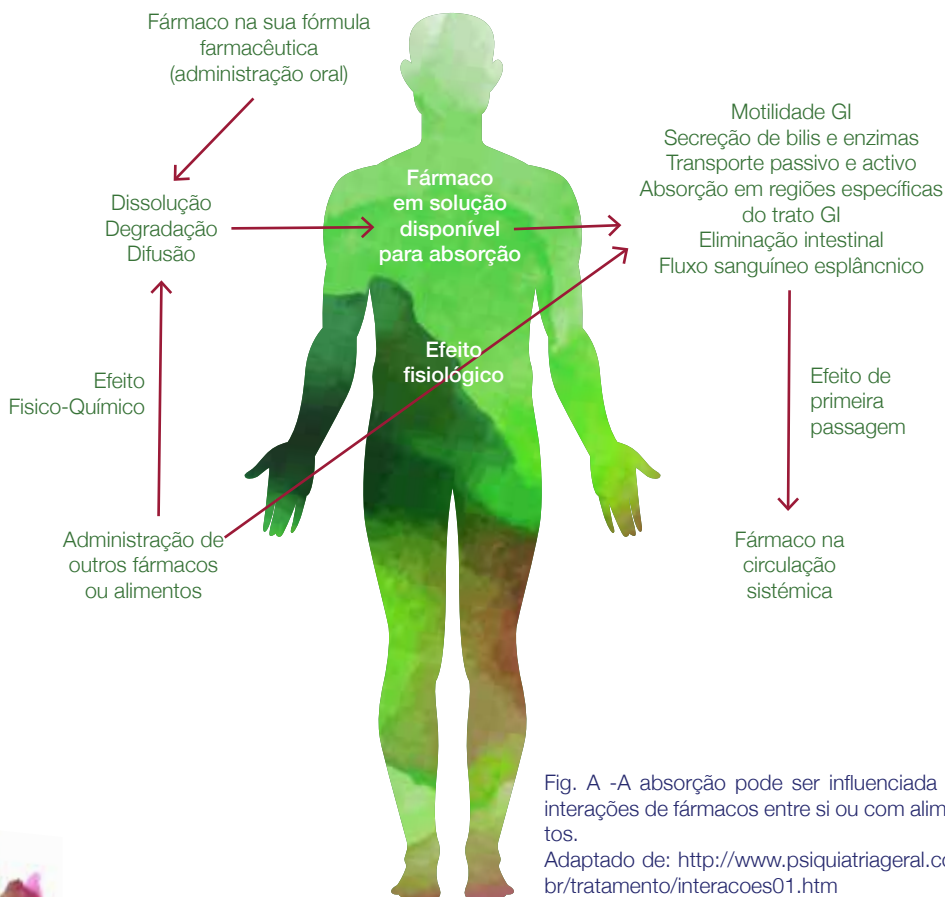


Fig. A -A absorção pode ser influenciada por interações de fármacos entre si ou com alimentos.

Adaptado de: <http://www.psiquiatriageral.com.br/tratamento/interacoes01.htm>

Os principais mecanismos de interação que afetam a absorção de fármacos administrados por via entérica são a alteração do esvaziamento gástrico, a alteração da motilidade gastrointestinal (GI), a modificação do volume, composição ou viscosidade das secreções GI, o efeito do pH na ionização e dissolução do fármaco, a interação com sistemas de transporte e a alteração do fluxo esplâncnico. Fig. A (*Shannon, 2007*)

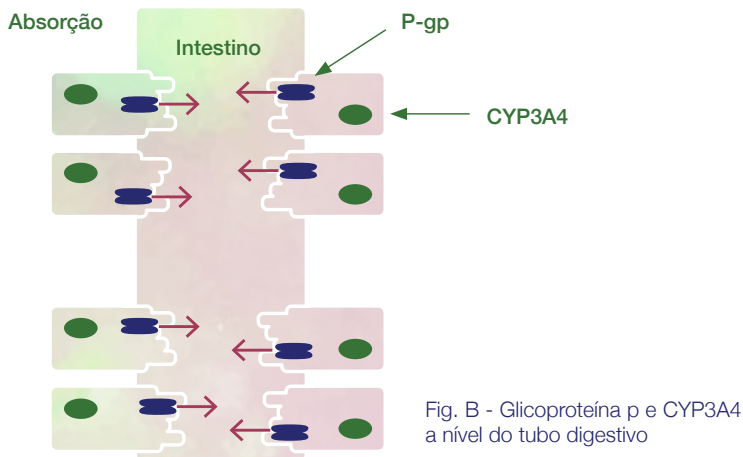
Os alimentos podem provocar atraso do esvaziamento gástrico, subida do pH intestinal, aumento do fluxo sanguíneo hepático e diminuição do trânsito gastro-intestinal, que poderão afectar o perfil farmacocinético de alguns fármacos. Considera-se que a interação fármaco-alimentos poderá resultar em quatro tipos de ação: atraso, diminuição, aumento ou absorção não afectada. A título de exemplo, a biodisponibilidade da estramustina (citotóxico) diminui 36% quando administrada com alimentos e 63% com leite. (*Scripture & Figg, 2006*)

Todos os analgésicos opióides diminuem a velocidade de esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal podendo associar-se a uma absorção mais lenta e consequente diminuição da concentração máxima do fármaco.

Ao longo do tubo digestivo encontra-se a glicoproteína p (P-gp), uma proteína de transporte localizada no enterócito (mas também no fígado, rim e barreira hemato-encefálica), que pode alterar a biodisponibilidade dos fármacos de administração oral, por alteração da absorção, em consequência de polimorfismos genéticos individuais, fenómenos de indução/inibição enzimática, ou mesmo por mecanismo de competição.



No intestino o nível de atividade do citocromo P450 (CYP450) e da forma CYP3A4, poderão também interferir na biodisponibilidade farmacológica pela interferência no metabolismo local. A P-gp e o CYP3A4 partilham a maioria dos substratos e inibidores. Fig. B e Tabela 2 e 5 (*Scripture & Figg, 2006*) (*Dickman, 2012*)



No tratamento farmacológico do cancro, a via endovenosa foi durante muitas décadas a mais utilizada. Nesta situação os factores intervenientes na absorção tinham pouca relevância. O uso de fármacos antitumorais por via oral tem aumentado nos últimos anos, fruto da facilidade e conveniência desta via de administração, sendo a sua eficácia modificada pela presença ou ausência de alimentos entre outros. (*Scripture & Figg, 2006*)

Distribuição

A distribuição resulta do movimento do fármaco da corrente sanguínea para os vários compartimentos, tecidos ou células, onde vai exercer a sua ação. Além do coeficiente de distribuição e fluxo de sangue local, depende da ligação às proteínas plasmáticas. Tipicamente, os fármacos ácidos ligam-se à albumina e os básicos à alfa1 glicoproteína. (Shannon, 2007)

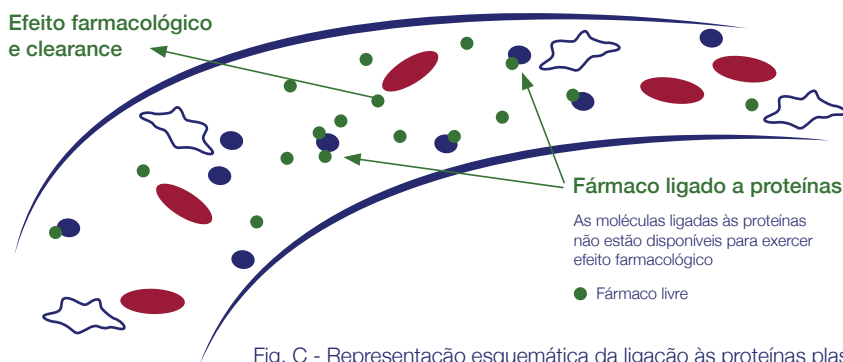


Fig. C - Representação esquemática da ligação às proteínas plasmáticas

A principal interação resulta do deslocamento de um fármaco acoplado às proteínas plasmáticas, por outro. É a fração livre do fármaco que atravessa as membranas celulares, se difunde para os tecidos e liga aos receptores, exercendo o seu efeito terapêutico e sendo como tal considerada a fração biológica ativa. O aumento da fração livre de fármaco, fruto da quebra da sua ligação às proteínas plasmáticas, pode ser responsável por efeitos colaterais indesejáveis ou toxicidade, tanto mais grave quanto menor for a margem de segurança do fármaco (Fig. C). O exemplo mais comum é a deslocação da varfarina da sua ligação à albumina quando há administração concomitante de aspirina. (Shannon, 2007)

A P-gp está também envolvida na distribuição de vários fármacos através da barreira hemato-encefálica, sendo um fator limitante da entrada de morfina no cérebro. (Dickman, 2012)

Metabolismo

Embora alguns fármacos sejam metabolizados no seu local de absorção, as principais vias metabólicas estão localizadas no fígado; sendo vias enzimáticas podem ser induzidas ou inibidas por fármacos, alimentos e “produtos naturais”, que competem igualmente para serem metabolizados. (*Scripture & Figg, 2006*)

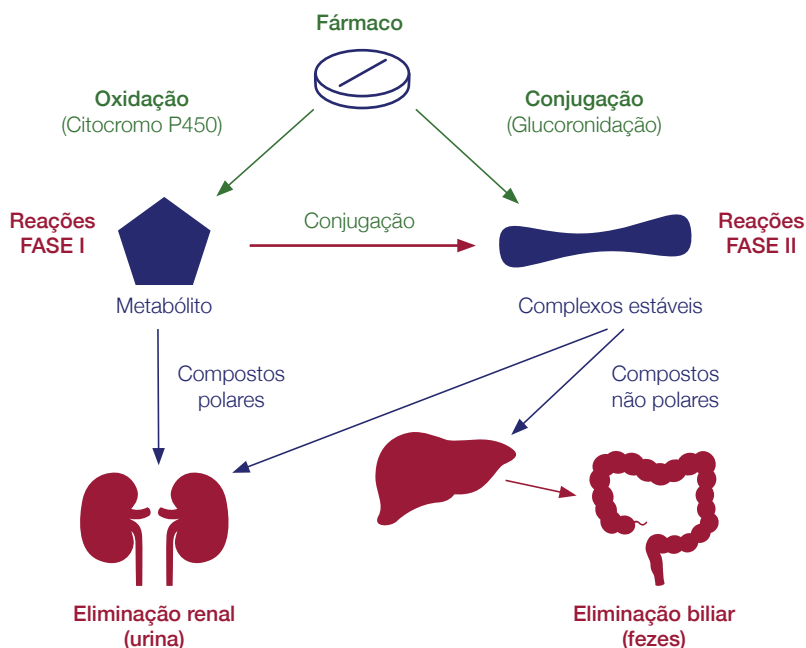


Fig. D - Vias metabólicas hepáticas

O metabolismo hepático dos fármacos pode ser realizado por reações de fase I ou fase II.

As reações de fase I envolvem a alteração estrutural do fármaco por processos de oxidação (realizados na sua maioria pelas isoenzimas da família do

CYP450), hidroxilação, desalquilação e redução, conduzindo à inativação do fármaco, aumento ou diminuição da sua atividade, produção de metabólitos tóxicos ou conversão de um pró-fármaco na substância farmacologicamente ativa. (*Blower, de Wit, Goodin, & Apro, 2005*)

As reações de fase II envolvem processos de conjugação como a glucoronidação, sulfatação, acetilação e metilação que tornam o fármaco hidrossolúvel, facilitando a sua eliminação renal. Um fármaco pode sofrer reação de fase I ou II, ou ambas, sequencialmente. Fig. D (*Shannon, 2007*) (*Dickman, 2012*)

As enzimas do CYP450 encontram-se no tubo digestivo e fígado havendo uma grande variabilidade na sua ação, que resulta da sua heterogeneidade genética, das modificações relacionadas com a idade e fenómenos de indução ou inibição enzimática produzidos por fármacos e/ou alimentos, que as tornam num alvo que possibilita a ocorrência de IM. (*Shannon, 2007*)

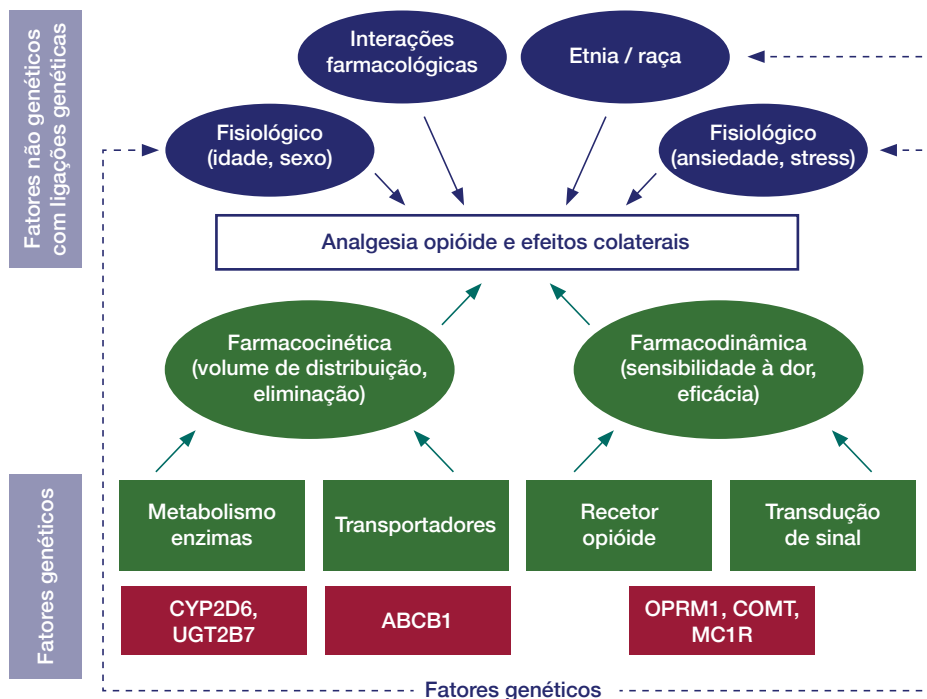


Fig. E - CYP2D6 - Citocromo 2D6; UGT2B7 - Uridinadifosfato-Glucuronosiltransferase 2B7; ABCB1 - ATP binding cassette transporter B1 ou P-gp; OPRM1 - receptor opioide mu; COMT - catecol-O-Metil-transferase (enzima que degrada catecolaminas); MC1R - receptor da melanocortina

Apesar do óbvio envolvimento da via do CYP450 e suas isoenzimas na possibilidade de interação farmacológica, a forma como esta interação afecta os resultados terapêuticos depende em grande parte da existência de vias metabólicas alternativas e de polimorfismos. A farmacogenética tem ganho popularidade crescente na monitorização clínica e na presunção de níveis séricos de fármacos e é reconhecido que os polimorfismos das diferentes enzimas envolvidas e das moléculas de transporte afectam a resposta farmacológica, a eficácia e potencial toxicidade. Estima-se que 86% dos fármacos envolvidos em reacções adversas são metabolizados por enzimas

polimórficas do CYP450. (Scripture & Figg, 2006) (Sadhasivam & Chidambaran, 2012) Fig. E

Tanto a toxicidade como a falta de eficácia da terapêutica com opióides podem estar relacionadas com o polimorfismo genético do CYP450 e IM daí decorrentes. De entre os opióides, a codeína, hidrocodona, oxicodona, metadona, tramadol e fentanilo são metabolizados pelo CYP450.

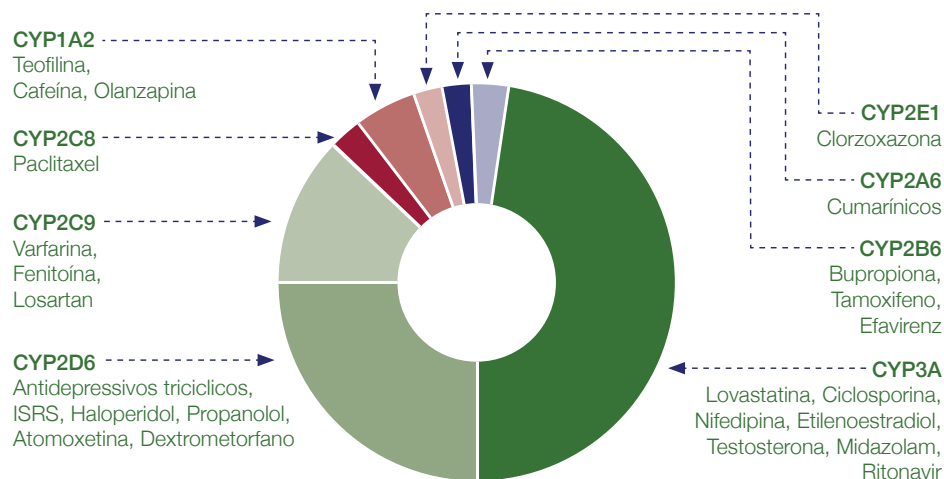


Fig F - Importância relativa das diferentes isoenzimas do CYP450 no metabolismo dos fármacos, com alguns exemplos práticos. A maioria dos fármacos é metabolizado por mais de uma isoenzima. Adaptado de: <http://slideplayer.com/slide/2504197/>

O CYP2D6, envolvido no metabolismo de grande parte dos fármacos (cerca de 25%), incluindo os opióides, é altamente polimórfico e uma das isoenzimas do CYP450 cujos polimorfismos têm maior significado clínico Fig. F. Dependendo da homo ou heterozigotia dos seus alelos funcionais, podemos dividir a população, no que respeita a perfis metabólicos neste contexto, em 4 fenótipos: metabolizadores ultrarrápidos (MU), extensivos (ME), intermédios (MI) e fracos (MF). (Overholser & Foster, 2011)

Sendo o CYP2D6 uma das vias com papel importante na ativação/inativação dos opióides utilizados no tratamento da dor, será de esperar que os MU tenham aumento do metabolismo, os ME corresponderiam à maior parte da população, os MI teriam uma atividade reduzida e os MF não terão sequer atividade farmacológica (5 a 10% dos caucasianos). (Shannon, 2007) O significado clínico deste polimorfismo é variável: se o opióide é administrado inativo ou como um pro-fármaco que é convertido em morfina no organismo, como é o caso da codeína e tramadol, os doentes MU, com uma pequena dose vão sentir um efeito exagerado e potencialmente tóxico; se, por outro lado, o doente é MF, não vai existir quase efeito terapêutico. (Overholser & Foster, 2011) (Sadhasivam & Chidambaran, 2012)

Como enzimas que são, o complexo do CYP450 está ainda sujeito a indução (aumento de atividade) e inibição (diminuição de atividade) enzimática, relevantes para o surgimento de IM. Os fármacos metabolizados pelo CYP450 são considerados substratos.

A indução enzimática é resultante de um aumento da produção da enzima ou diminuição da sua degradação natural, pelo que podem decorrer dias a semanas até se verificar a IM. Apenas algumas isoenzimas são induzíveis, sendo a CYP1A2, CYP2C9, CYP2E1 e CYP3A, as que têm indutores com significado clínico. A presença de indutores enzimáticos diminui a concentração sérica do fármaco e a sua eficácia. Tabela 2

(Shannon, 2007) (Dickman, 2012)

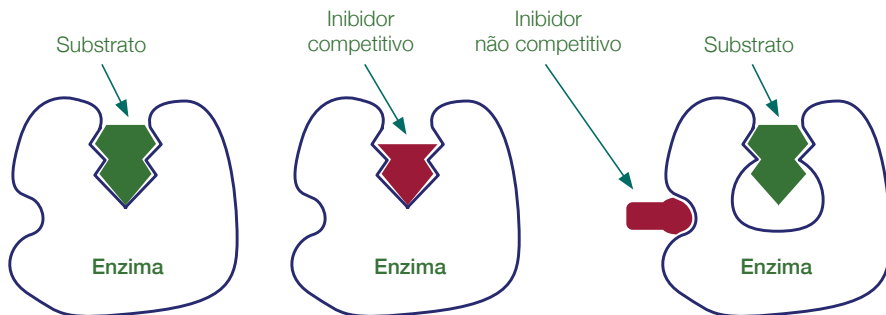


Fig. G - Inibição enzimática competitiva e não competitiva.
Adaptado de Berg, Tymoczko, & Stryer, 2002

A inibição enzimática pode ser reversível ou irreversível, ambas resultando no aumento da concentração sérica do fármaco (este é considerado o mecanismo que produz IM de maior risco) ou reduzindo a sua eficácia se o medicamento for administrado como pró-fármaco e depender desta via metabólica para exercer o efeito terapêutico, como é o caso da codeína e do tramadol. (Dickman, 2012)

A inibição competitiva, reversível, é a mais comum e ocorre quando um segundo substrato compete com o fármaco principal para o local ativo da enzima. Na inibição irreversível, o segundo substrato liga-se a outro local da enzima, provocando uma alteração estrutural e inativação permanentes da enzima, sendo que apenas a síntese de nova enzima repõe o seu normal funcionamento. Um exemplo clássico deste tipo de efeito ocorre com os inibidores irreversíveis da monoaminoxidase. Fig. G

Tabela 2 Principais substratos, indutores e inibidores do CYP3A e do CYP2D6

	SUBSTRATO		INIBIDOR	INDUTOR
CYP3A	Amitriptilina	Haloperidol	Amiodarona	Carbamazepina
	Anastrozole	Imatinib	Anastrozole	Oxcarbazepina
	Busulfan	Letrozole	Atazanavir	Dexametasona
	Carbamazepina	Metadona	Bicalutamida	Modafinil
	Ciclofosfamida	Metronidazole	Citarabina	Fenobarbital
	Citalopram	Midazolam	Claritromicina	Fenitoína
	Citarabina	Mirtazapina	Diclofenac	Rifampicina
	Clonazepam	Omeprazole	Itraconazole	Hipericoão
	Dexametasona	Ondansetron	Ketoconazole	
	Diazepam	Oxicodona	Ritonavir	
	Docetaxel	Paclitaxel	Diltiazem	
	Domperidona	Quinidina	Eritromicina	
	Doxorubicina	Risperidona	Fluconazole	
	Esomeprazole	Sertralina	Fluoxetina	
	Erlotinib	Tamoxifeno	Imatinib	
	Etoricoxib	Trazodona	Nelfinavir	
	Fentanilo	Venlafaxina	Tamoxifeno	
	Gefitinib	Vinblastina	Toranjá	
		Vincristina	Verapamil	
		Vinorelbina		
CYP2D6	Amitriptilina	Sertralina	Amiodarona	Carbamazepina
	Ciclofosfamida	Tamoxifeno	Celecoxib	Fenobarbital
	Codeína	Tramadol	Citalopram	Fenitoína
	Duloxetina	Trazodona	Duloxetina	Rifampicina
	Fluoxetina	Venlafaxina	Fluoxetina	
	Haloperidol		Gefitinib	
	Idarubicina		Haloperidol	
	Letrozole		Idarubicina	
	Metoclopramida		Imatinib	
	Mirtazapina		Letrozol	
	Omeprazole		Metadona	
	Ondansetron		Paroxetina	
	Oxicodona		Quinidina	
	Paroxetina		Ritonavir	
	Prometazina		Sertralina	
	Risperidona		Vinblastina	
			Vincristina	
			Vinorelbina	

Verde – citostáticos

Adaptado de Dickman, 2012 - Shannon, 2007 - Scripture & Figg, 2006
Overholser & Foster, 2011

A consulta de tabelas com os principais substratos, indutores e inibidores dos citocromos, serve como guia para a identificação de potenciais IM. Tabela 2

As reações de conjugação (fase II) resultam habitualmente num composto inativo, hidrossolúvel, apto a ser excretado pelo rim. Uma importante exceção é a morfina que é conjugada pela UDP- glucuronosiltransferase-2B7 (UGT2b7) num composto, a morfina-6-glucuronido, que mantém atividade analgésica. Esta enzima é também a principal via metabólica da hidromorfona e oximorfona. (*Overholser & Foster, 2011*)

Vários fatores influenciam o significado clínico das IM, encontrando-se os principais listados na Tabela 3.

Tabela 3 Condições em que as interações medicamentosas são susceptíveis de serem clinicamente significativas

**CONDIÇÕES EM QUE AS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
SÃO SUSCEPTÍVEIS DE SEREM CLINICAMENTE SIGNIFICATIVAS**

- A eliminação do fármaco ocorre por uma única via metabólica.
- O fármaco é um potente indutor ou inibidor de enzimas metabólicas
- Um ou ambos os fármacos em interação tem uma curva dose-resposta íngreme.
- Um ou ambos os fármacos que interagem têm um índice terapêutico estreito.
- A inibição enzimática primária ou a indução enzimática secundária resulta no desvio do fármaco para uma via alternativa que gera um metabolito com atividade farmacodinâmica tóxica ou modificada.
- O fármaco tem uma farmacocinética não linear ou a IM resulta na conversão de uma farmacocinética linear para não linear.
- O fármaco é metabolizado através, ou inibe uma enzima metabolizadora polimórfica.

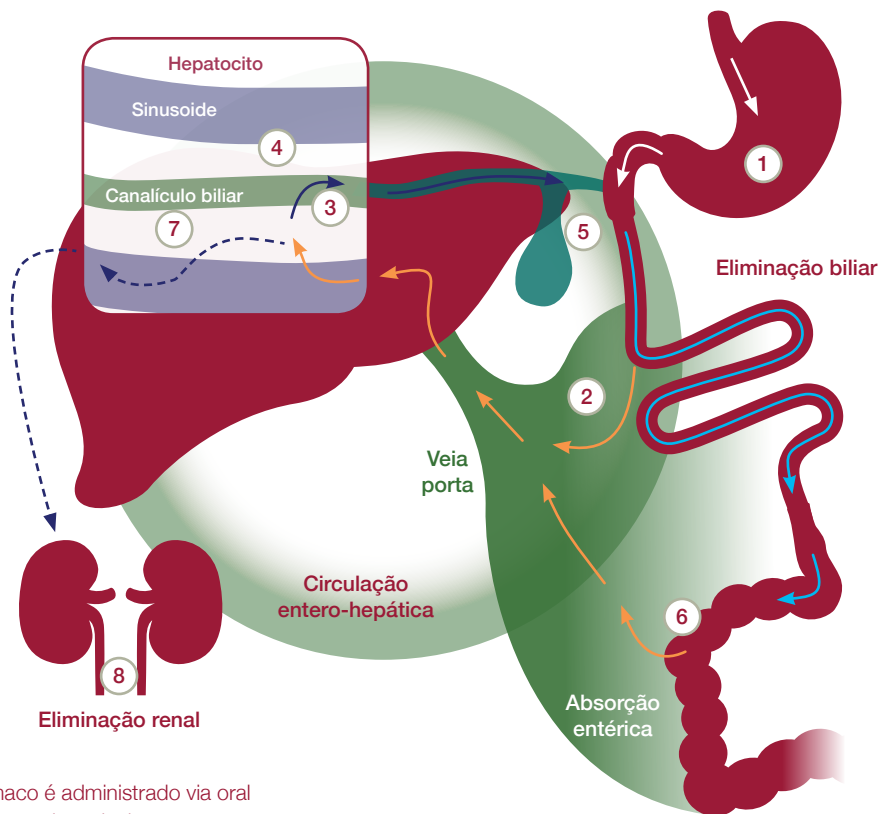
Adaptado de *Scripture & Figg, 2006*

Excreção

A principal via de excreção dos fármacos e seus metabolitos é o rim, através da filtração, secreção e reabsorção tubular. A filtração glomerular depende do fluxo de sangue (passível de ser alterado por vários agentes, como por exemplo os fármacos que alteram o débito cardíaco), velocidade de filtração glomerular e ligação às proteínas plasmáticas (apenas a fração livre do fármaco é filtrada). A secreção tubular de fármacos na sua forma ionizada realiza-se por mecanismos passivos (catiões) e activos que podem envolver a P-gp (aniões). A reabsorção de moléculas não ionizadas e lipossolúveis faz-se a favor de um gradiente de concentração, onde o pH tem um papel primordial. (*Dickman, 2012*) (*Shannon, 2007*) (*Scripture & Figg, 2006*)

Se um fármaco for metabolizado essencialmente em compostos inativos (ex: fentanilo) a função renal não vai alterar a sua eliminação. Por outro lado, os fármacos excretados inalterados (ex: pregabalina) ou cujos metabolitos ativos são excretados pelo rim (ex: morfina) têm a sua eliminação alterada pela função renal, podendo necessitar de ajustes de dose. (*Dickman, 2012*) (*Shannon, 2007*)

A outra via de eliminação que também pode ser sede de IM é a excreção biliar (o fármaco é eliminado nas fezes inalterado ou conjugado). De acordo com as suas propriedades, tanto os fármacos como os seus metabolitos podem ser reabsorvidos a partir do ileum terminal para a circulação sistémica, no processo de circulação entero-hepática, responsável pela absorção e eliminação tardia e prolongada de vários fármacos com consequente aumento da sua biodisponibilidade e tempo de semi-vida, como acontece por exemplo com a carbamazepina. Fig. H (*Shannon, 2007*)



1. Fármaco é administrado via oral
2. Absorção intestinal
3. Biotransformação hepática (segue pela veia porta até ao fígado)
= efeito de primeira passagem = conjugação com ácido glucorónico
4. Fármaco conjugado retorna ao intestino pela **secreção biliar**
5. Eliminação biliar
6. Desconjugação por ação das beta-glucuronidases bacterianas
7. Fármaco conjugado entra na circulação sistémica e sofre eliminação renal
8. Eliminação renal

→ Produto de conjugação hidrofílico
→ Molécula lipofílica

Fig H - Recirculação entero-hepática

Adaptado de: <https://pt.slideshare.net/lucasalmeidaodonto/aula-25140175>

No doente oncológico, a excreção quer enterobiliar quer renal pode estar alterada pela doença oncológica em si, pela ação dos fármacos antitumorais e também pela ação dos fármacos “de suporte” (quer para comorbilidades quer para efeitos adversos da medicação antitumoral), pelo que o risco de IM está potenciado.

Interações Farmacodinâmicas

As interações farmacodinâmicas ocorrem quando os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro no seu local de ação. Habitualmente envolvem uma competição pelo receptor ou uma interferência sobre o sistema de controlo fisiológico. As interações farmacodinâmicas podem ser sinérgicas ou antagónicas tanto para os efeitos tóxicos como para os efeitos benéficos. As associações medicamentosas realizadas na prática clínica são baseadas em interações conhecidas que são favoráveis. (Shannon, 2007) (Baxter, 2008)

Estamos em presença de uma interação farmacodinâmica sempre que a coadministração de dois fármacos resulta numa alteração da curva concentração-resposta de um ou ambos, sem que haja alteração da sua farmacocinética. (Pergolizzi, 2011)

As interações sobre receptores surgem quando dois ou mais fármacos atuam sobre o mesmo sistema de receptores específicos, como acontece, a título de exemplo, com os agonistas (ex: morfina) e antagonistas (ex: naloxona) opióides. (Shannon, 2007)

Os receptores são sobretudo proteínas, como as enzimas (ex: acetilcolinesterases, enzima conversora da angiotensina), as proteínas de transporte (ex: P-gp) e as proteínas estruturais (ex: tubulina), ou canais iónicos (ex: canais de sódio dependentes da voltagem). A sua ação envolve vias de transdução de sinal e alterações na concentração intracelular de segundos mensageiros.

As interações no mesmo sistema de controlo fisiológico acontecem quando duas ou mais substâncias, mesmo agindo em receptores distintos, produzem o seu efeito no mesmo sistema fisiológico, conduzindo a um efeito antagónico ou somatório como por exemplo, os opióides e as benzodiazepinas que embora atuando por mecanismos diferentes vão ambos produzir sedação. (Baxter, 2008)

Os efeitos secundários de vários fármacos podem ser a causa de interações farmacodinâmicas, pelo potencial de alterar o meio interno normal, desse modo aumentando ou diminuindo o efeito de outro fármaco. Exemplos práticos bem conhecidos deste tipo de interação são a intensificação dos efeitos tóxicos da digoxina como resultado de uma hipocaliemia induzida por diuréticos ou o despoletar de síndrome serotoninérgica num doente medicado com inibidores selectivos de recaptação da serotonina (SRS) a quem se associa tramadol. (Baxter, 2008)

A maioria destas interações são previsíveis, uma vez que estão intimamente relacionadas com a ação e o efeito dos fármacos no organismo. (Baxter, 2008)

Grupos Farmacológicos

A lista de fármacos utilizados no tratamento da dor crônica é extensa. Focamos grupos específicos de fármacos pela sua frequência de utilização na prática diária e relevância de IM. Alguns fármacos mencionados não são analgésicos puros mas têm um papel primordial, ou no tratamento da dor neuropática como coanalgésicos, ou como adjuvantes no tratamento da ansiedade e depressão. Certamente muitos ficarão por referir mas não é nosso propósito criar uma lista exaustiva mas sim relevar os que têm maior importância na prática clínica.

Opióides

Os opióides são fármacos incontornáveis, tanto no tratamento da dor aguda, como da dor crônica, independentemente da sua origem, oncológica, ou não.

Enquanto grupo farmacológico, os opióides têm um índice terapêutico estreito, grande variabilidade interindividual na resposta à sua ação (ex: a dose que se utiliza num doente tolerante pode ser fatal para um doente que nunca fez opióides) e uma toxicidade potencialmente fatal. (*Overholser & Foster, 2011*)

A sua utilização em doentes polimedicados, seja por necessidade de combinação de analgésicos, decorrente da patologia associada, para controlo de efeitos colaterais, ou para tratamento de comorbilidades como a ansiedade e depressão, aumenta a probabilidade de ocorrência de IM. Tabela 4

As IM que envolvem os opióides podem resultar em morbilidade e mortalidade significativas, derivadas não só da sobredosagem mas também do subtratamento, ambas conduzindo a um aumento da procura de cuidados de saúde com impacto sobre os custos que lhe estão associados. (Pergolizzi, 2011)

Os médicos em geral subestimam o risco de IM em doentes medicados com opióides. Num estudo relativo ao potencial de IM em doentes com dor crónica não oncológica sob medicação opióide, a prevalência foi de 27%. (Pergolizzi, 2011)

Tabela 4 Principais mecanismos de IM com os opióides

A) FARMACOCINÉTICOS
1 – inibição ou indução do metabolismo opióide através do CYP 450 ou outra via metabólica
2 – diminuição da excreção renal do opióide
3 – inibição do metabolismo de outros fármacos exercido pelo opióide
B) FARMACODINÂMICAS
1 – potenciação da eficácia e toxicidade analgésicas através de mecanismos opióides ou não opióides
2 – inibição ou reversão do efeito de um opióide por antagonismo a nível do receptores opióides ou outro mecanismo
3 – modificação da actividade colinérgica, adrenérgica, dopaminérgica e serotoninérgica no SNC

Adaptado de Kotlinska- Lemieszek A, 2015

Interações Farmacocinéticas

A possível interação farmacocinética associada aos opióides poderá levar a efeito opióide excessivo (potencialmente letal), perda de eficácia analgésica, predisposição para outros efeitos adversos, interpretação desadequada de testes de *screening* e, já no âmbito do consumo não médico, potencial recaída no consumo de drogas ilícitas. (*Overholser & Foster, 2011*)

Os fármacos que mais vezes condicionam alteração da farmacocinética dos opióides, fazem-no essencialmente através dos mecanismos de eliminação, quer o metabolismo (o principal interveniente) quer a excreção.

No entanto as alterações da farmacocinética podem ocorrer em todos os momentos desde a absorção à eliminação e podem atingir qualquer um ou ambos os fármacos envolvidos. (*Overholser & Foster, 2011*)

Os opióides actuam sobre o tubo digestivo, diminuem a motilidade e secreções, atrasando a absorção de outros fármacos, como tal diminuindo a sua concentração máxima. A ranitidina, por alteração do pH gástrico, aumenta a concentração plasmática de morfina. (*Heiskanen & Kalso, 2012*)

No endotélio capilar cerebral, a P-gp (proteína de transporte) impede a passagem da barreira hemato-encefálica aos opióides e seus substratos (ex: morfina, codeína, metadona e fentanilo). No intestino, limita a sua absorção, ao removê-los do enterócito para o lúmen intestinal. (*Heiskanen & Kalso, 2012*)

Tabela 5 Inibidores e Substratos da P-gp

	SUBSTRATO	INIBIDOR
Amitriptilina		+
Buprenorfina	-	+
Cetoconazol	-	+
Ciclosporina	+	+
Diltiazem	+	+
Fentanilo	+	-
Haloperidol		+
Hidrocortisona	+	+
Itraconazol	-	+
Lidocaína	-	+
Metadona	+	+
Morfina	+	-
Nifedipina	-	+
Olanzapina	+	
Oxicodona	-	-
Paroxetina		+
Pazopanib	+	
Quetiapina	+	+
Ritonavir	+	+
Risperidona	+	
Sertralina		+
Tamoxifeno		+
Vemurafenib	+	+
Verapamil	+	+

Verde – citostáticos
Adaptado de HeisKanen & Kalso, 2012

Os inibidores da P-gp (itraconazol, verapamil, inibidores da protease do HIV, sumo de toranja) aumentam os efeitos analgésicos dos opióides, especialmente da morfina e o hipericão, como indutor, diminui a ação dos opióides e outros substratos da P-gp. Tabela 5 (HeisKanen & Kalso, 2012)

A P-gp e o CYP3A4 partilham a maioria dos substratos, inibidores e indutores, pelo que as IM se podem dar por interferência com cada um ou com ambos, a nível intestinal ou hepático, locais preferenciais destas enzimas. Tabela 2 e 5, Fig. B (HeisKanen & Kalso, 2012)



Tabela 6 Ligação às proteínas plasmáticas

OPIÓIDE	PERCENTAGEM
Buprenorfina	96% (α e β globulinas)
Codeína	7%
Fentanilo	80 a 85%
Hidromorfona	<30%
Metadona	89%
Morfina	30 a 35%
Oxicodona	45%
Tapentadol	20%
Tramadol	20%

Adaptado de *Heiskanen & Kalso, 2012* e RCM MST; RCM Jurnista; RCM Targin; RCM Palexia; RCM Durogesic TD; RCM Transtec; RCM Dol-u-ron F; RCM Olbet

O fentanilo, a metadona e a buprenorfina são os opióides com a maior percentagem de ligação às proteínas plasmáticas, com implicações em estados patológicas em que estas se encontram depletadas (pode ser necessário ajuste de dose) e quando há coadministração de fármacos que competem para esta ligação, como por exemplo o verapamilo, metilprednisolona, itraconazol e haloperidol, podendo gerar IM. A buprenorfina, por ter uma elevada ligação à alfa e beta-globulinas e não à albumina, raramente está implicada nestas IM. Tabela 6 (*Heiskanen & Kalso, 2012*) (*Pergolizzi, Boger, & Budd, 2008*)

Tabela 7 Vias metabólicas dos opióides

OPIÓIDE	REAÇÃO FASE I	REAÇÃO FASE II	METABOLITOS
Buprenorfina	CYP3A4 (30%)	UGT1A UGT2B7	Norbuprenorfina B-3-G Norbuprenorfina- G
Codeína (Pró-fármaco)	CYP2D6 CYP3A	UGT2B7	Morfina M-6-G Norcodeína Codeína-6-G
Fentanilo	CYP3A		Norfentanilo
Hidromorfona		UGT1A3 UGT2B7 Dihydromorphone ketone reductase	H-3-G (neuroexcitatório) H-3-Glucosido Dihidroisomorfina-6-G
Metadona	CYP3A CYP2B6 CYP2D6 CYP2C9a CYP2C19a		Metadol Normetadol EDDP EMDP
Morfina	CYP3A	UGT2B7	M-6-G (15%) M-3-G (55%) (neuroexcitatório) Normorfina
Oxycodona	CYP3A CYP2D6	UGT2B7	noroxycodona (80%) oximorfona (10%) noroximorfona Oximorfona-6-G
Tapentadol		UGT1A6 UGT1A9 UGT2B7	N-desmetiltapentadol hidroxi-tapentadol
Tramadol	CYP3A CYP2D6		O-desmetiltramadol M1 M2

Vermelho=metabolito activo; Azul = metabolito inativo

Adaptado de Overholser & Foster, 2011, Heiskanen & Kalso, 2012, Dickman, 2012 e RCM MST; RCM Jurnista; RCM Targin; RCM Palexia; RCM Durogesic TD; RCM Transtec; RCM Dol-u-ron F; RCM Olbet; RCM Tram-U-ron

É a nível da metabolização hepática que se dão a maioria das IM com os opióides; grande parte dos opióides é metabolizado por esta via e não podemos esquecer que cerca de 50% dos fármacos em uso corrente são metabolizados pelo CYP3A. (Overholser & Foster, 2011) (Smith, 2009)



A IM não surge de forma sistemática quando há administração concomitante de dois ou mais fármacos; irá depender dos níveis de afinidade dos fármacos para as enzimas, bem como dos níveis circulantes. A IM que resulta da indução enzimática é de expressão mais tardia por implicar síntese proteica, ao contrário da inibição.

A morfina é essencialmente glucoronizada pelo UGT, pelo que a sua atividade analgésica pode ficar reduzida em presença de indutores desta enzima, como sejam a carbamazepina e a rifampicina. (*Heiskanen & Kalso, 2012*)

A codeína tem um elevado potencial de IM por ser metabolizada em simultâneo pelas isoenzimas CYP2D6 (em morfina e M-6-G que lhe confere atividade analgésica) e pelo 3A. Como tal, pode não haver analgesia quando há administração simultânea de codeína e inibidores do CYP2D6 (ex: duloxetine, imatinib, quinidina), ou quando o doente é um metabolizador fraco, fruto do polimorfismo genético. Tabela 2 e 7 (*Overholser & Foster, 2011*) (*Heiskanen & Kalso, 2012*). Já os inibidores do CYP3A4 podem levar ao aumento da concentração sérica de codeína e maior taxa de conversão para morfina (dependente da associação a perfil metabólico de metabolizador extensivo ou ultrarápido).

A oxicodona, por ser extensamente metabolizada pelo CYP3A, tem a sua atividade analgésica aumentada com a administração concomitante de inibidores desta enzima (ex: cetokonazol, ritanavir, sumo de toranja), com um grande potencial de efeitos adversos. A administração simultânea de indutores do CYP3A (ex: rifampicina, carbamazepina, hipericão), pode diminuir a taxa de eficácia ou quase anular o efeito analgésico da oxicodona. Tabela 2 e 7 (*Overholser & Foster, 2011*) (*Heiskanen & Kalso, 2012*)

Quanto à hidromorfona, é metabolizada essencialmente UGT pelo que o potencial de IM baseado na farmacocinética é escasso (*Overholser & Foster, 2011*)

O fentanilo é metabolizado essencialmente pelo CYP3A, havendo potencial IM com fármacos inibidores (fluconazol, voriconazol, diltiazem, ciclosporina, ritonavir) por aumento da exposição ao fentanilo. A IM com os indutores (rifampicina por ex) é menos clara, mas a sua associação deve ser evitada (*Overholser & Foster, 2011*)

O tramadol é um pró fármaco, 70% metabolizado pelo CYP2D6 e pelo CYP3A; o seu metabolito M1 é activo e tem eficácia analgésica ao contrário do metabolito M2. Dado que o tramadol e o seu metabolito M1 são activos, o uso concomitante com inibidores do CYP2D6 nem sempre se revela modificador da eficácia; no entanto esta associação não é recomendada; quanto aos inibidores do CYP3A, os dados são escassos mas a sua combinação também não é recomendada, havendo casos reportados de síndrome serotoninérgica no uso simultâneo. (*Overholser & Foster, 2011*)

Ao contrário dos restantes opióides, a metadona é metabolizada por várias isoenzimas do CYP, sendo o único opióide que também é inibidor do CYP. Desta forma a metadona tem importantes IM, sobretudo quando administrada com inibidores do CYP3A, podendo resultar em toxicidade opióide e efeitos adversos. Tabela 2 e 7. (*Heiskanen & Kalso, 2012*) (*Smith, 2009*)

A administração concomitante de indutores do CYP (ex: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) e metadona pode precipitar uma síndrome de privação por diminuição drástica da concentração de metadona. Tabela 2 e 7. (*Mozayani & Raymon, 2004*)

Assim na população geral, na presença de um ou mais fármacos prescritos que sejam metabolizados pela via do CYP450, a morfina, a hidromorfona e o tapentadol poderão ser opções potenciais.

Já no doente oncológico sob terapêutica citotóxica, a principal via de IM com os opióides é a alteração da cinética de eliminação, que inclui as vias metabólicas e de excreção. Tabela 2 e 5

Os fármacos orais em Oncologia vieram acrescentar o potencial de receber medicação complexa no domicílio, mas requerem farmacovigilância mais apertada. Se comparados com os seus congéneres de administração endovenosa, aqueles têm metabolismo hepático de 1ª passagem, o que lhes confere maior potencial de IM. Esta interação é particularmente importante com fármacos utilizados no tratamento analgésico, especialmente os opióides. (Weingart, et al., 2008)

Os Inibidores da Tirosina Cinase (ex: bosutinib, dasatinib, imatinib) e os inibidores dos receptores de factor de crescimento epidérmico (ex: gefitinib, erlotinib, lapatinib) são fármacos com potencial de IM elevado, fruto da sua extensa metabolização pela via do CYP450, na sua maioria substrato do CYP3A4. Tabela 2 (Lohr, 2009)

O tamoxifeno pode ser metabolizado por vários citocromos (CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 e CYP2C6) e, sendo também inibidor da P-gp, aumenta o seu potencial de IM. Alguns dos seus metabolitos plasmáticos têm atividade biológica e poderão ter muito maior afinidade para os receptores de estrogénio, tendo por isso maior capacidade de suprimir o crescimento celular estrogénio dependente. Tabela 2 (Kiyotani, Mushiroda, Imamura, & Hosono, 2010)

Interações Farmacodinâmicas

Sistema Nervoso Central (SNC)

Os opióides inibem a libertação de vários neurotransmissores (noradrenalina, acetilcolina, glutamato, GABA e glicina) no SNC e à periferia, o que propicia IM com fármacos cuja ação principal se produz a este nível, como sejam as benzodiazepinas (gabaérgico), os anticolinérgicos (ex: antidepressivos tricíclicos), inibidores das colinesterases (ex: fisostigmina e rivastigmina, usadas na doença de Alzheimer), dopaminérgicos (ex: levodopa usada na doença de Parkinson) e antidopaminérgicos (ex: haloperidol). (*Heiskanen & Kalso, 2012*)

A relevância da IM vai variar de acordo com o estado físico do doente e a gravidade da doença subjacente. É expectável que a IM seja menor se for utilizada uma dose baixa de opióide, administrada de forma crónica com incrementos lentos e progressivos, acompanhados de monitorização dos efeitos adversos.

A associação de fármacos depressores do SNC (ex: benzodiazepinas), antidepressivos ou álcool aos opióides, potencia o efeito depressor central de ambos, aumentando o risco de sedação excessiva, tontura, queda e depressão respiratória. Este efeito é mais pronunciado quando a administração é aguda e as doses utilizadas são elevadas. (*Mozayani & Raymon, 2004*) (*Heiskanen & Kalso, 2012*)

Num estudo de Manchikanti, cerca de 75% de 533 doentes que recebiam terapia crónica com opióides estavam em simultâneo medicados com benzodiazepinas e / ou antidepressivos, 25% dos quais com uma associação dos 3. (Manchikanti L, 2009)



Os antidepressivos e os anticonvulsivantes, fármacos frequentemente prescritos como coanalgésicos em doentes com dor crónica, podem agir sinergicamente sobre o SNC, causando sedação e confusão mental. (Heiskanen & Kalso, 2012)

Os efeitos anticolinérgicos dos opióides (xerostomia, retenção urinária, hipotensão ortostática, confusão mental, disfunção cognitiva) são intensificados com a utilização simultânea de outros fármacos com atividade anticolinérgica, como os antidepressivos tricíclicos. Os idosos, pela sua fragilidade, são uma população especialmente sensível e em que o risco desta IM é maior. Por outro lado, a interação dos fármacos colinérgicos com os opióides, nos doentes com demência de Alzheimer, pode ser responsável por menor controlo da doença resultante de ação antagónica. (Heiskanen & Kalso, 2012)

Algumas IM são propositadas e utilizadas em benefício do doente, a título de exemplo:

- Administração de haloperidol (antagonista dopaminérgico) na prevenção e tratamento de náuseas e alucinações associadas aos opióides;
- Administração de cetamina com morfina, que em associação produz um efeito analgésico superior à sua administração individual;
- Agonistas dopaminérgicos com opióide nos doentes com síndrome de pernas inquietas, para controlo das disestesias e sintomas motores.

Síndrome Serotoninérgico

O síndrome serotoninérgico (ou toxicidade serotoninérgica) resulta do excesso de serotonina na fenda sináptica a nível do SNC e deve ser considerado como um espectro de toxicidade, ao invés de uma entidade clínica definida, com clara importância prognóstica. Como tal, é uma toxicidade dependente da concentração que pode desenvolver-se em qualquer indivíduo e não uma reação idiossincrática a um fármaco, como a síndrome neuroléptica maligna. (*Dunkley E, 2003*)

A sua manifestação clínica traduz-se numa tríade de fenómenos excitatórios, com relação dose-efeito, de gravidade crescente:

- Hiperatividade neuromuscular (espontânea, indutível ou ocular): inquietação, tremor, clonus, mioclonus, hiperreflexia, rigidez piramidal (tardio);
- Hiperatividade autonómica: diaforese, febre, *flushing*, taquicardia e taquipneia, diarreia, midríase, labilidade tensional;
- Perturbação do estado de consciência: hipervigilância, agitação, excitação, confusão mental, alucinações, convulsões.

Estão descritos vários casos de síndrome serotoninérgico (SS) grave com a utilização de Inibidores da monoaminoxidase (IMAO) associados a drogas estimulantes de abuso, como as anfetaminas e o *ectasy*, libertadoras de serotonina.

A combinação IMAO com os inibidores da recaptação da serotonina (IRS) pode resultar numa reação serotoninérgica grave e eventualmente fatal. (*Gillman, 2005*)

Tabela 8 Fármacos com atividade serotoninérgica relevante

Inibidores da recaptação da serotonina (seletivos e não seletivos)	Paroxetina	Citalopram
	Sertralina	Venlafaxina
	Fluoxetina	Milnacipram
	Duloxetina	Clomipramina
	Tramadol	Imipramina
	Petidina	Metadona
	Fentanilo	
Libertadores de serotonina	Anfetaminas, MDMA	
Inibidores da Monoaminoxidase	Pargilina	Selegilina
	Tranilcipromina	Moclobemide
	Toloxatona	Iproniazida
	Isoniazida	Linezolid

Adaptado de *Gillman, 2005*

Um dos mecanismos de ação do tramadol é a inibição da recaptação da serotonina, devendo ser cuidadosa a sua associação com outros fármacos com o mesmo efeito. Tabela 8

Estão descritos alguns casos de síndrome serotoninérgico em que a petidina, metadona e o fentanilo foram implicados, em associação com IMAO, mas é necessária mais investigação desta possível IM. (*Gillman, 2005*) (*Heiskanen & Kalso, 2012*)

Ver também Síndrome Serotoninérgico, página 52

Prolongamento do QT e Torsade de Pointes

Vários fármacos, incluindo opióides, podem prolongar o intervalo QT (tabela 9) com aumento do risco de *Torsade de Pointes*, uma arritmia ventricular fatal. Esta susceptibilidade é maior quando se utilizam doses elevadas em doentes com prolongamento congénito do intervalo QT. A metadona, em comparação com os outros opióides, tem o maior risco de prolongamento do QT, a oxycodona um risco intermédio e a morfina e codeína, o menor.



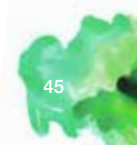
Se o doente tiver bradicardia, perturbações electrolíticas (hipocaliémia, hipomagnesémia, hipocalcémia), hipotiroidismo e terapêutica com doses elevadas de metadona, o risco aumenta exponencialmente, especialmente se houver associação com outros fármacos que prolonguem o intervalo QT. (HeisKanen & Kalso, 2012) (Strevel, Ing, & Siu, 2007)

Tabela 9 Fármacos que prolongam QT ou podem induzir *Torsade de Pointes*

Anti-arrítmicos	Amiodarona** Quinidina** Sotalol**
Antibióticos Antivirais Antifúngicos	Cloroquina** Eritromicina** Azitromicina Ciprofloxacina Fluconazol Itraconazol Cetoconazol Ritonavir
Citostáticos	Lapatinib Nilotinib Sunitinib
Antidepressivos	Amitríptilina Citalopram Escitalopram Fluoxetina Nortríptilina Trazodona Venlafaxina
Antieméticos	Cisapride Droperidol** Domperidona Ondansetron
Antipsicóticos	Clorpromazina Haloperidol** Quetiapina Risperidona
Broncodilatadores	Albuterol* Salmeterol* Fenilefrina* Efedrina*
Opióides	Metadona Oxicodona

* Fármaco a evitar em doentes com prolongamento QT congénito
 ** Fármaco com risco de causar *Torsade de Pointes*

Adaptado de HeisKanen & Kalso, 2012 - Strevel, Ing, & Siu, 2007



Anti-inflamatórios e paracetamol

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINE) são dos fármacos mais utilizados no tratamento da dor ligeira a moderada, resultando o seu efeito analgésico, antipirético e anti-inflamatório da inibição mais ou menos seletiva da cicloxigenase. (*Baxter, 2008*)

Os anti-inflamatórios interagem entre si (a aspirina dissocia os AINE da sua ligação às proteínas plasmáticas, por exemplo) e com outros fármacos. A mais importante interação dos AINE dá-se com a heparina e anticoagulantes orais, com risco acrescido de hemorragia, resultante do efeito sinérgico da inibição da agregação plaquetar com a dissociação da ligação da varfarina às proteínas plasmáticas. (*Baxter, 2008*)

A administração simultânea de AINE com lítio ou metotrexato resulta num aumento de toxicidade destes, fruto da redução na sua excreção e concomitante incremento dos níveis plasmáticos.

Também os antihipertensores e diuréticos sofrem diminuição de eficácia quando associados aos AINE.

A coadministração de paracetamol com barbitúricos, hidantoína, rifampicina, isoniazida e carbamazepina pode resultar na diminuição de eficácia do paracetamol e aumento da sua toxicidade hepática. (*Mozayani & Raymon, 2004*)

Anticonvulsivantes

Os anticonvulsivantes (AC) utilizados no tratamento da dor, sobretudo na dor neuropática e na enxaqueca, fazem parte de um grupo farmacológico em que o potencial de IM é reconhecido; os mais utilizados são a pregabalina, gabapentina, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, lamotrigina e o valproato de sódio. (*Johannessen S, 2010*)

Na indução, a formação de novas enzimas requer síntese proteica que poderá só ocorrer ao fim de alguns dias, resultando em aumento do metabolismo, diminuição da concentração sérica do fármaco e do seu efeito farmacológico (na ausência de metabolitos ativos). Esta IM é geralmente reversível após retirada do indutor.

Já a inibição enzimática resulta da competição para o mesmo local da enzima ativa ou para outro local com inativação da enzima, resultando em diminuição do metabolismo; nos fármacos de semivida curta a potenciação do efeito farmacológico será mais rápida do que nos fármacos com semividas mais longas. (*Johannessen S, 2010*)

OS Citocromos mais importantes no metabolismo dos AC são o CYP1A2, CYP2C9/10, CYP2C19 e CYP 3A3/4, sendo que já são conhecidos padrões farmacogenéticos distintos para o CYP2C9/19 (metabolizadores fracos, intermédios, extensivos) e CYP2D6 (também utilizado pelos antidepressivos e antipsicóticos) com consequente variabilidade no padrão metabólico.

De um ponto de vista prático, as interações farmacocinéticas mimetizam o fenótipo de metabolizador extensivo para a indução e metabolizador fraco para a inibição. (Johannessen S, 2010)

Tabela 10 IM entre os AC e outros grupos farmacológicos

GRUPO FARMACOLÓGICO	ANTICONVULSIVANTE	MECANISMO DE IM CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS
Antidepressivos e antipsicóticos Haloperidol, risperidona Clorpromazina Clomipramina Sertralina	Carbamazepina Ácido valpróico Carbamazepina, fenitoína fenobarbital, ácido valpróico Carbamazepina, lamotrigina, fenitoína, ácido valpróico	Inibição enzimática leva a aumento da concentração sérica de AC
Contraceptivos orais	Lamotrigina, ácido valpróico (Oxcarbazepina?)	Indução metabólica e redução das concentrações séricas de AC
Antimicrobianos Macrólidos Rifampicina Isoniazida	Carbamazepina Lamotrigina Carbamazepina, fenitoína, ácido valpróico	Inibição enzimática pelos antimicrobianos condiciona aumento da concentração sérica de AC
Outros		
Antiácidos Cimetidina	Carbamazepina	Indução do metabolismo e diminuição da concentração sérica de ACs
Salicilatos Naproxeno	Gabapentina	Diminuição da absorção da gabapentina Redução da excreção de gabapentina com aumento do tempo de semi-vida

Adaptado de Johannessen S, 2010

Quanto às UGT, uridina glucoronil transferases, catalizam a via da glucoronidação e são habitualmente menos específicas de substrato; apesar de existirem perfis de polimorfismo genético conhecidos estes parecem não ter tanta importância como para os citocromos. Também podem ser induzidas ou inibidas com consequente variabilidade na excreção dos fármacos. (Johannessen S, 2010)

A carbamazepina é um AC de 1ª geração reconhecida como indutor enzimático; como tal pode modificar doses de fármacos metabolizados pelo CYP e da mesma forma ser modificada no uso simultâneo com outros indutores. Tabelas 2 e 10

Os AC de 2ª e 3ª geração têm menor risco associado; no entanto dado terem metabolismo hepático, a sua concentração poderá ser alterada por fármacos concomitantes.

Em relação à pregabalina, cerca de 92% do fármaco é eliminado inalterado na urina, fruto da sua baixa metabolização. No entanto, um estudo sugere que os fármacos indutores enzimáticos podem condicionar uma redução de 20-30% na concentração plasmática de pregabalina nas situações de níveis estáveis da mesma. (May T, 2007)

Tal como a pregabalina, também a gabapentina tem uma baixa metabolização hepática. As suas principais IM ocorrem com a cimetidina que diminui a sua eliminação renal em 10% e com os antiácidos à base de alumínio que diminuem a sua biodisponibilidade em 20%. (Mozayani & Raymon, 2004)

No tratamento combinado com AC e face ao risco de interações clínicas farmacocinéticas de potencial gravidade é recomendada a monitorização de concentrações séricas dos fármacos e titulação adequada.

As interações farmacodinâmicas dependem do sinergismo ou antagonismo para alguns dos efeitos laterais, como por exemplo os efeitos sobre o SNC na combinação com analgésicos ou com outros adjuvantes; dado não envolverem farmacocinética não são passíveis de medição como ação no neuroeixo, podendo somar-se ao mecanismo de interação farmacocinética. *(Johannessen S, 2010)*

Antidepressivos

A prescrição de antidepressivos (AD) é registada não só no contexto de tratamento da depressão mas também no tratamento da ansiedade, da dor crónica e de distúrbios alimentares. Dado serem muitas vezes usados no enquadramento da polimedicação, existe um potencial reconhecido de IM. *(Nieuwstraten C, 2006)*

Muitos dos antidepressivos disponíveis são indutores/inibidores e/ou substratos do sistema CYP450, e têm por isso potencial de interação farmacocinética. Tabela 2

Os ISRS são inibidores do CYP2D6 (fluoxetina e paroxetina), CYP1A2 (fluvoxamina), CYP2C19 (fluoxetina e fluvoxamina) e CYP3A4 (fluvoxamina) e interferem por isso nos fármacos analgésicos que utilizam esta via metabólica, como por exemplo alguns ADT, a codeína e o tramadol. *(Pergolizzi, 2011) (Wynn G, 2003)*

Sobre esta questão há a considerar o alerta da FDA para a associação entre a trazodona e os fármacos metabolizados pela CYP3A4. (*Company, 2004*)

O hipericão em determinadas doses pode induzir a P-gp e o CYP3A4 e por isso alterar a eficácia/toxicidade dos ISRS por interação farmacocinética.

Muitos dos AD são também substrato do sistema CYP450 e podem por isso alterar a farmacocinética de medicamentos que competem para os mesmos receptores.

O potencial de interação farmacodinâmica é talvez mais preocupante uma vez que parece ter *outcomes* clínicos mais relevantes; os antidepressivos atuam sobre a fisiologia de um leque alargado de aparelhos e sistemas (genito-urinário, cardio-vascular, endócrino) além da ação sobre o SNC.

Os alertas mais divulgados da IM com antidepressivos são sobretudo com os IMAO. A literatura que existe relativamente aos restantes não inclui ensaios que sejam de qualidade adequada para o nível de evidência necessário. (*Juurlink D, 2003*)

No entanto, nos estudos existentes a IM entre os ADT e os ISRS, particularmente a fluoxetina, amitriptilina e imipramina são considerados de particular relevo.

Os *outcomes* das IM consideradas *major* incluem morte, falência orgânica, emergência hipertensiva, síncope, síndrome serotoninérgica, delírio, psicose, ideação/tentativa de suicídio, rejeição de transplante, convulsões, rabdomiólise, hemorragia subaracnoideia e outros eventos hemorrágicos. (*Juurlink D, 2003*)



Perante o perfil descrito de IM a recomendação será de evitar associação de ADT com ISRS dado o risco de interações clinicamente significativas; a ter de o fazer a monitorização deverá ser cuidadosa e sistemática.

No que respeita à combinação com fármacos não antidepressivos, a associação às benzodiazepinas, opióides, anti-psicóticos, neuroestimulantes, e levodopa implica também monitorização cuidadosa. (Juurlink D, 2003)

Síndrome Serotoninérgica

O SS é uma situação clínica potencialmente letal, caracterizada por alterações do estado mental (confusão e agitação podendo evoluir para estupor e coma), tremor, rigidez, febre e hiperreflexia. Pode ocorrer, entre outras, na combinação de antidepressivos de diferentes classes farmacológicas entre si, ou antidepressivos com fármacos que modulam os níveis de serotonina sináptica (lítio, meperidina, tramadol, dextrometorfano).

O desconhecimento médico desta situação é um factor potencial existindo estudos que sugerem que 85% dos médicos desconhece a existência desta entidade ou a sua relação eventual com os fármacos potencialmente envolvidos. (Turner E, 2006)

A tríade característica do SS foi descrita na página 43. Na avaliação laboratorial realce para o aumento da creatina cinase (CK).

Recomenda-se o diagnóstico precoce de acordo com os critérios de Hunter, que mais não são que um conjunto de regras de decisão para prever a possibilidade de toxicidade da serotonina em doentes farmacologicamente expostos. Fig. I

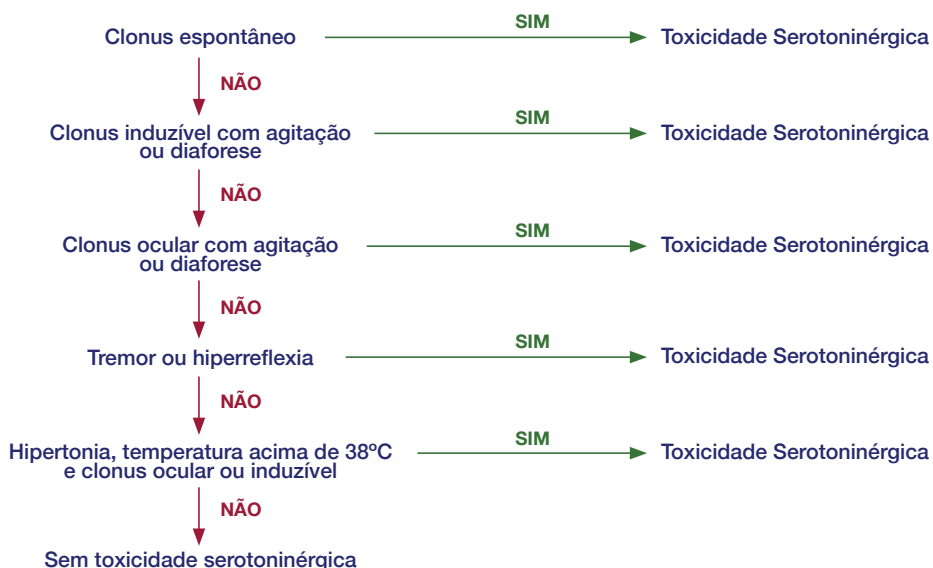


Fig. I - Regras de decisão de Hunter para o diagnóstico de toxicidade serotoninérgica Adaptado de Dunkley E, 2003 e Adrienne A, 2010

São vários os fármacos com potencial para provocarem SS, encontrando-se alguns listados na Tabela 11

Tabela 11 Fármacos com potencial para provocar SS

ISRS	Citalopram, fluoxetina, Fluvoxamina, Olanzapina, Paroxetina
IRSN	Duloxetina, Sibutramina; Venlafaxina
Triptanos	Almotriptano, Eletriptano, Frovatriptano, Naratriptano, Rizatriptano, Sumatriptano, Zolmitriptano
Antidepressivos tricíclicos e outros	Bupirona, Carbamazepina, Cocaína, Ciclobenzaprine, Dextrometorfano, alcaloides da ergotamina, Fentanilo, 5-Hidroxitriptofano, Linezolid, Litio L-Tryptofano, Meperidina, Metadona, Metamfetamina, azul metileno, Metoclopramida, Mirtazapina, Ondansetron, Phenelzine, Selegilina, hipericão; Tramadol, Trazodona, antidepressivos tricíclicos, Valproato de sódio

IRSN: inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina

No contexto das IM a administração dos fármacos não tem de ser concomitante, havendo relatos de mais de 6 semanas de intervalo para os IMAO ou fármacos de libertação prolongada; de igual forma a administração concomitante com inibidores do CYP2D6 ou do CYP3A4 pode provocar este SS. (Brown, 2010)



Síndrome maligno dos neurolépticos (SMN)

O SMN é uma situação rara, potencialmente letal, de reação idiossincrática aos neurolépticos e que se manifesta por febre, rigidez muscular, alteração do estado de consciência e disfunção autonómica.

Os fármacos apontados como potenciais causadores são a Olanzapina, Risperidona, Paliperidona, Aripiprazole, Ziprasidone, Amisulpride e a Quetiapina.

Benzodiazepinas

As benzodiazepinas (BZD) são um extenso grupo farmacológico que partilha uma estrutura química similar, com ação depressora sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), de que pode resultar efeito ansiolítico, sedativo, relaxante muscular, hipnótico e anticonvulsivante, úteis no tratamento adjuvante da dor crónica. (Mozayani & Raymon, 2004) (Baxter, 2008)

As interações farmacocinéticas com as BZD relacionam-se com o seu metabolismo pelo CYP 450 (sobretudo CYP3A4) e a indução ou inibição do mesmo por outros fármacos. A associação clinicamente mais relevante dá-se com inibidores do citocromo, traduzindo-se num aumento de atividade das BZD, acontecendo o inverso na associação com indutores do citocromo. (Tabela 2) (Baxter, 2008) (Mozayani & Raymon, 2004)

As interações farmacodinâmicas surgem na utilização concomitante com outros depressores do SNC como os opióides, barbitúricos e álcool, com aumento da sedação que pode potencialmente resultar em depressão respiratória. (*Heiskanen & Kalso, 2012*)

A combinação de interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas é responsável pelo resultado final da associação de BZD com outros fármacos, principalmente se forem depressores do SNC. (*Mozayani & Raymon, 2004*)

A relevância de que se revestem estas IM levou a FDA (Food and Drug Administration) a exigir guia de prescrição baseado no doente e avisos específicos nas embalagens dos analgésicos opióides, antitússicos com opióides e BZD, com informações sobre os riscos associados ao uso simultâneo destes fármacos, que incluem sonolência extrema, depressão respiratória, coma e morte.

Relaxantes Musculares

Os relaxantes musculares são utilizados no tratamento da dor associada a espasmo muscular; os mais comuns são a flupirtina, a ciclobenzaprina, o baclofeno e a tizanidina

O seu efeito colateral mais frequente é a sonolência, potenciando os efeitos do álcool, barbitúricos e outros depressores do sistema nervoso central, quando usados em simultâneo com estes.

Em relação à flupirtina, deve evitar-se a sua associação com o paracetamol e a carbamazepina pelo aumento do risco de toxicidade hepática. (*RCM Metanor*)

A ciclobenzaprina tem uma estrutura similar à dos antidepressivos tricíclicos, podendo ocorrer síndrome serotoninérgica na administração simultânea com ISRS, ADT, buspirona, bupropiona e também tramadol. (*RCM Flexiban*)

A associação de antidepressivos tricíclicos e baclofeno pode resultar em hipotonia muscular pronunciada, assim como o tratamento concomitante com antihipertensores pode resultar em hipotensão. A combinação de baclofeno com levodopa em doentes com doença de Parkinson tem o potencial de provocar confusão mental, alucinações, cefaleia, náuseas e agitação. (*RCM Lioresal*)

Algumas Propostas para diminuir potencial de IM

Na perspectiva de diminuir o risco de potencial IM o clínico prescritor deverá:

- Avaliar e registar todas as medicações em curso, o motivo de prescrição e a *compliance*. Nesta avaliação deverão também ser incluídas as doses e a avaliação de eficácia/efeitos laterais. Não esquecer os “produtos naturais” e suplementos que o doente toma, já que 40% dos doentes toma medicação que o médico desconhece, seja por iniciativa própria ou porque é assistido por múltiplos profissionais;
- Fornecer ao doente e familiar informação escrita sobre o medicamento prescrito (nome, dose, via, frequência de toma, duração, e objectivo da prescrição);
- Explicar atitudes dirigidas se ausência de eficácia ou efeitos laterais;
- Fazer a análise crítica de toda a medicação em curso (Programa STOPP/START para medicação inapropriada no idoso); (Gallgher, Mahony, 2008)
- Simplificar o esquema terapêutico;
- Determinar risco-benefício de potenciais interações medicamentosas, com a doença ou com alimentos - Ferramenta ARMOR (ANEXO 1);

- No doente oncológico em fase avançada/ ou outra situação de fim de vida, o processo de reavaliação da eficácia e efeitos laterais deverá ter em linha de conta a temporalidade da avaliação, isto é, em doentes com expectativa de sobrevida curta o enfoque do tratamento deverá ser o alívio sintomático, enquanto que em sobrevidas alargadas a estratégia preventiva deverá fazer parte da equação.
- Os Serviços Farmacêuticos, sempre que a eles haja recurso, deverão integrar a equipa prescritora, como forma de minimizar o risco de IM.

Conclusões

- Não é expectável que o Médico memorize ou saiba todas as IM possíveis. No entanto o profissional terá de reconhecer a possibilidade de existirem IM, particularmente nos indivíduos polimedicados, nos doentes com múltiplas patologias e nos doentes vulneráveis ou frágeis;
- Os princípios gerais das IM deverão ser conhecidos, e são particularmente importantes na área da dor dada a prevalência da terapêutica polifarmacológica e multimodal;
- Há um conjunto de fármacos que estão mais vezes referenciados como estando envolvidos em IM graves, pelo que a sua prescrição deve ser particularmente cuidadosa: ciclosporina, eritromicina, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, inibidores da monoaminoxidase (IMAO), petidina, fenitoína, rifampicina, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), teofila, varfarina.
- A segurança e eficácia dos opioides nos doentes polimedicados é difícil de prever e a polifarmácia não é abordada nos guidelines de tratamento da dor;
- A necessidade de recolher história farmacológica detalhada, não só dos fármacos prescritos pelo médico, mas também dos MNSRM e outros produtos eventualmente associados (suplementos, produtos naturais...);
- Existem múltiplos instrumentos de fácil acesso para avaliar os riscos de IM; não podemos esquecer que os estudos que existem nem sempre têm a qualidade desejável, que as tabelas de IM são feitas com base em fár-

macos emparelhados 2 a 2, não entrando em linha de conta com o perfil de IM da polifarmácia e que existe uma interação fármaco-doença que poderá vir a modificar o perfil de IM;

- As IM não são habitualmente objectivo dos ensaios clínicos e serão por isso muitas das vezes subavaliadas ou interpretadas como eventos adversos dos fármacos;

Adenda

Na prática clínica as IM deverão conter a seguinte informação:

- Efeito clínico – a IM pode condicionar aumento, inibição, ausência de efeito ou efeito variável;
- Impacto clínico – pode ser *major* (morte ou *lifethreatening*), moderado (desconforto, sintomas de novo, alteração do padrão de atividades de vida diária) ou *minor* (tolerado sem recorrer a cuidados médicos);
- Qualidade da evidência clínica que suporta a avaliação (case report, séries de casos, ensaios clínicos, etc.).
- Reconhecer que as IM não surgem apenas no contexto da polifarmácia ou do doente idoso;
- Reavaliação sistemática do esquema terapêutico, eficácia/efeitos adversos, necessidade de continuar medicação versus criar alternativas.

ANEXO 1

PASSO 1: A (AVALIAR) • Total de medicamentos • Medicamentos com potencial de outcome adverso	Beta-bloqueantes Antidepressivos Antipsicóticos Outros psicotrópicos Analgésicos Outros medicamentos dos critérios de Beer Vitaminas e suplementos
PASSO 2: R (REVER)	Interações entre fármacos (farmacocinética) Interação fármaco-doença Interação fármaco-organismo (farmacodinâmica) Impacto no estado funcional Reações adversas subclínicas Interferência do fármaco em funções/características primárias (apetite, peso, humor, visão, audição, micção, defecação, nível de atividade)
PASSO 3: M (MINIMIZAR)	Para a qual não há evidência de utilidade clínica Aquele cujo risco é superior ao benefício no impacto que tem sobre funções/características primárias (apetite, peso, humor, visão, audição, micção, defecação, nível de atividade)
Medicação não essencial	
PASSO 4: O (OPTIMIZAR)	Avaliando medicação duplicada e redundâncias Ajustando a medicação à função renal e clearance de creatinina, assim como função hepática Considerar redução gradual de antidepressivos Ajustar dose de anticonvulsivantes
PASSO 5: R (REAVALIAR)	Sinais Vitais em repouso e atividade Estado Funcional Estado Cognitivo Estado Clínico Gestão Terapêutica

Adaptado de: Fanciullo, G., & Washington, T. (2011)

Bibliografia

- Adrienne A, N. R. (2010). Prevention, Diagnosis, and Management of Serotonin Syndrome. *Am Fam Physician* , 81 (9), 1139-1142.
- Baxter, K. (2008). *Stockley's Drug Interactions* (8th edition ed.). Chicago: Pharmaceutical Press.
- Berg, J., Tymoczko, J., & Stryer, L. (2002). *Biochemistry*. New York: WH Freeman.
- Blower, P., de Wit, R., Goodin, S., & Aapro, M. (2005). Drug-drug interactions in oncology: Why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol* , 55 (2), 117-42.
- Brown, C. (2010). Drug-induced Serotonin Syndrome. Retrieved 6 2017, from [www.medscape.com: http://www.medscape.com/viewarticle/733706](http://www.medscape.com/viewarticle/733706)
- Buajordet, I., Ebbesen, J., & Erikssen, J. (2001). Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Intern Med* , 250, 327-341.
- Company, B.-M. S. (2004). Changes to labeling for Desyrel (trazodone hydrochloride) tablets. Retrieved may 28, 2017, from FDA: www.fda.gov/medwatch/safety/2004/desyrel_DHCP.pdf.2004
- Dickman, A. (2012). *Drugs in Palliative Care*. UK: Oxford University Press.
- Dunkley E, I. G. (2003). The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity . *Q J Med* , 96, 635-642.
- Fanciullo, G., & Washington, T. (2011). Best Practices to Reduce the Risk of Drug-Drug Interactions: Opportunities for Managed Care. *Am J Manag Care* , 17, S299-S304.
- Gaeta, T., Fiorini, M., & Ender, K. (2002). Potential drug-drug interactions in elderly patients presenting with syncope. *J Emerg Med* , 22 (2), 159-162.
- Gallagher, Mahony (2008). STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria *Age and Ageing*, 37 (6), 673-679
- Gillman, P. (2005). Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity . *British Journal of Anaesthesia* , 95 (4), 434-441.
- Heiskanen, T., & Kalso, E. (2012). Non-analgesic effects of opioids: Interactions between opioids and other drugs. *Current Pharmaceutical Design* , 18 (37), 6079-6089.
- Johannessen S, L. C. (2010). Antiepileptic Drug Interactions - Principles and Clinical Implications. *Current Neuropharmacology* , 8, 254-267.
- Juurink D, M. M. (2003). Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* , 289, 1652-8.
- Kaufman, D., Kelly, F., & Rosenberg, L. (2002). Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: The Slone survey. *JAMA* , 287 (3), 337-344.
- Kiyotani, K., Mushiroda, T., Imamura, C., & Hosono, N. (2010). Significant Effect of Polymorphisms in CYP2D6 and ABCC2 on Clinical Outcomes of Adjuvant Tamoxifen Therapy for Breast Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology* , 28, 1287-1293.
- Kotlinska- Lemieszek A, K. P. (2015). Clinically significant drug-drug interactions involving opioid analgesics used for pain treatment in patients with cancer: a systematic review . *Drug Design, Development and Therapy* , 9, 5255-5267 .
- Lees, J., & Chan, A. (2011). Polypharmacy in elderly patients with cancer: clinical implications and management . *Lancet Oncol* , 12, 1249-57.
- Lohr, L. (2009). Drug interactions with newer oral chemotherapy agents. *US Pharmacist* , 34 (Oncology Suppl.) , 4-8.
- Manchikanti L, M. K. (2009). Prevalence of Side Effects of Prolonged Low or Moderate Dose Opioid Therapy with Concomitant Benzodiazepine and/or Antidepressant Therapy in Chronic Non-Cancer Pain . *Pain Physician* , 12, 259-267.

May T, R. B. (2007). Serum concentrations of pregabalin in patients with epilepsy: The influence of dose, age, and comedication. *Ther Drug Monit* , 29, 789-794.

McLachlan, A., Bath, S., Naganathan, V., & al., e. (2011). Clinical pharmacology of analgesic medicines in older people: impact of frailty and cognitive impairment. *British Journal of Clinical Pharmacology* , 71 (3), 351-364.

Mozayani, A., & Raymon, L. (2004). *Handbook of Drug Interactions. A Clinical and Forensic Guide*. New Jersey: Humana Press.

Nieuwstraten C, L. N. (2006). Systematic Overview of Drug Interactions with Antidepressant Medications . *Can J Psychiatry* , 51, 300-316.

Overholser, B., & Foster, D. (2011). Opioid pharmacokinetic Drug-Drug Interactions. *The American Journal of Managed Care* , 17 (11), S276-S287.

Pergolizzi, J. (2011). Quantifying the Impact of Drug-Drug Interactions Associated With Opioids . *Am J Manag Care* , 17, S288-S292.

Pergolizzi, J., Boger, R., & Budd, K. (2008). Opioids and Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Concensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the six most often used World Health Organization Step II Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone). *Pain Practice* , 8 (4), 287-313.

Riechelmann, R., Moreira, F., Smaletz, O., & Saad, E. (2005). Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* , 56, 286-290.

Riechelmann, R., Tannock, I., & Wang, L. (2007). Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst* , 99, 592-600.

Riechelmann, R., Zimmermann, C., & Chin, S. (2008). Potential drug interactions in cancer patients receiving supportive care exclusively. *J Pain Symptom Manage* , 35, 535-543.

Sadhasivam, S., & Chidambaram, V. (2012). Pharmacogenomics of opioids and perioperative pain management . *Pharmacogenomics* , 13 (15), 1719-1740.

Scripture, C., & Figg, W. (2006). Drug Interactions in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer* , 6, 546-558.

Shannon, M. (2007). Drug Interactions. In M. Shannon, S. Borron, & M. Burns, Haddad an Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose (pp. 97-104). Philadelphia: Saunders/Elsevier.

Smith, H. (2009). Opioid Metabolism. *Mayo Clin Proc.* , 84 (7), 613-624.

Strevel, E., Ing, D., & Siu, L. (2007). Molecularly Targeted Oncology Therapeutics and Prolongation of the QT Interval. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* , 25 (22), 3362-3371.

Tascilar, M., Jong, F., Verweij, J., & Mathijssen, R. (2006). Complementary and Alternative Medicine During Cancer Treatment: Beyond Innocence . *The Oncologist* , 11, 732741-.

Turner E, L. J. (2006). Serotonin la carte: Supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan. *Pharmacology & Therapeutics* , 109, 325-338.

Van Leeuwen, R., Brundel, D., & Neef, C. (2013). Prevalence of potencial drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Br J Cancer* , 108, 1071-1078.

Van Leeuwen, R., Swart, E., & Boven, E. (2011). Potential drug interactions in cancer therapy: a prevalence study using an advanced screening method. *Ann Oncol* , 22, 2334-2341.

Weingart, S., Bach, P., Johnson, S., Langbaum, T., Muller, R., O'Brien, S., et al. (2008). NCCN Task Force Report: Oral Chemotherapy. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* , 6 (suppl3), S1-S14.

Wynn G, O. J. (2003). *Drug Interaction principles for medical practice*. Washington: American Psychiatric Publishing.





LABORATÓRIOS VITÓRIA

LABORATÓRIOS VITÓRIA, S.A. - Rua Elias Garcia, 28 - 2700-327 AMADORA
NIPC: 500 162 220 • Mat. na Cons. do Reg. da Amadora sob o nº 500 162 220 Capital Social: € 750.000,00

0738-DOR-2018-2