



Boletim da Farmácia Clínica

Ano IV, nº 09 – Agosto/2021

Interações medicamentosas: classificação, interpretação e manejo clínico

A **interação medicamentosa (IM)** corresponde a todo evento clínico em que o efeito de um medicamento é alterado pela presença de outro agente químico (fármaco, de alimento, de bebida, entre outros). Em consequência, podemos ter efeitos de potencialização (sinergismo), redução (antagonismo), aparecimento de reações adversas com distintos graus de gravidade, ou mesmo não perceber nenhuma modificação clínica relevante.

A IM constitui uma causa relevante para o aparecimento de problemas relacionados a medicamentos (PRMs), sendo classificada como um tipo de “evento adverso”, muitas vezes evitável. Processos aparentemente inofensivos, como a maceração de comprimidos e drágeas na administração por sonda enteral, podem associar agentes incompatíveis entre si. Estudos destacam alta frequência de interações em pacientes hospitalizados, polimedicados, extremos de idade (neonatos e idosos), que fazem uso de medicamentos endovenosos e/ou sonda enteral, assim como aqueles com comorbidades crônicas (imunossuprimidos, dialíticos, etc.). Além disso, estima-se que um quinto dos pacientes que utilizam ≥ 10 medicamentos apresentam IMs clinicamente relevantes.

As IMs requerem atenção especial, principalmente quando envolvem medicamentos de baixo índice terapêutico (ex.: digoxina, fenitoína, carbamazepina, aminoglicosídeos, varfarina, teofilina, lítio, ciclosporina), ou agentes que requerem controle cuidadoso de dose (ex.: anti-hipertensivos, hipoglicemiantes, imunossupressores), nos quais mínimas alterações de atividade podem comprometer o sucesso do tratamento e a saúde do paciente.

Na prática a questão é complexa. Além das inúmeras possibilidades teóricas de interações entre os medicamentos, fatores relacionados ao indivíduo (idade, constituição genética, estado fisiopatológico, tipo de alimentação) e características da administração do medicamento (dose, via, intervalo e ordem da administração) também influenciam a relevância clínica e magnitude do efeito da IM. Ainda, muitas podem não manifestar sintomas graves mas requerem monitorização intensiva, já outras podem ser potencialmente perigosas ou contraindicadas por interferirem significativamente no efeito ou segurança do tratamento, e uma parcela ocorre apenas em uma pequena porção de indivíduos.

Os cuidados de manejo também variam, desde apenas acompanhar o efeito ou monitorar parâmetros bioquímicos e fisiológicos, até suspender/substituir um dos agentes. Os cuidados, portanto, não se apoiam apenas na interação descrita na literatura, mas devem considerar também as particularidades do doente, num processo de individualização da terapêutica.

O **farmacêutico**, enquanto membro da equipe multiprofissional de cuidado do paciente, auxilia na identificação, avaliação e mitigação das consequências indesejáveis das IMs, provendo informações das interações clinicamente relevantes, estimulando a discussão, antecipando medidas de cuidado, etc. Mais uma iniciativa para a promoção do uso seguro e racional dos medicamentos.

CLASSIFICAÇÃO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As IMs podem ocorrer tanto nas etapas do preparo do medicamento, como em qualquer fase do processo farmacocinético (absorção, distribuição, metabolização, excreção), ou do processo farmacodinâmico (interação entre o fármaco e receptor). A **Figura 1** apresenta os diferentes tipos de IM por etapa do ciclo do medicamento.

♦ **Incompatibilidade medicamentosa:** também conhecida como “interação farmacêutica”, ocorrem *in vitro*, isto é, antes da administração do fármaco no organismo, como no momento da mistura de duas ou mais substâncias em um mesmo meio (solução, seringa, equipo, ou mesmo infusões separadas que se misturam no dispositivo polivias “em Y”). Decorrem de reações químicas e/ou físico-químicas, resultando em modificações em uma ou mais moléculas, podendo causar alterações na atividade farmacológica. São exemplos: alterações organolépticas (precipitação, cristalização, turbidez, floculação, alteração na coloração da solução); formação de novo composto (inócuo, tóxico); diminuição da atividade ou inativação de um ou mais fármacos; aumento da toxicidade de um ou + fármacos. É importante ressaltar que a ausência de alterações macroscópicas não garante a inexistência da interação farmacêutica. Por isso, a consulta prévia sobre compatibilidade do fármaco com a solução (solvente) ou em mistura com outros medicamentos é imprescindível.



O **Boletim da Farmácia Clínica** é uma produção periódica, idealizada pelos farmacêuticos da SES/DF, elaborada e veiculada pela DIASF, e tem por objetivo apresentar e discutir temas farmacêuticos relevantes a todos profissionais de saúde, nos três níveis de atenção (básico, especializado e estratégico).

Dúvidas, críticas e sugestões? Contate-nos através do email farmclinica.gafae.diasf@saude.df.gov.br

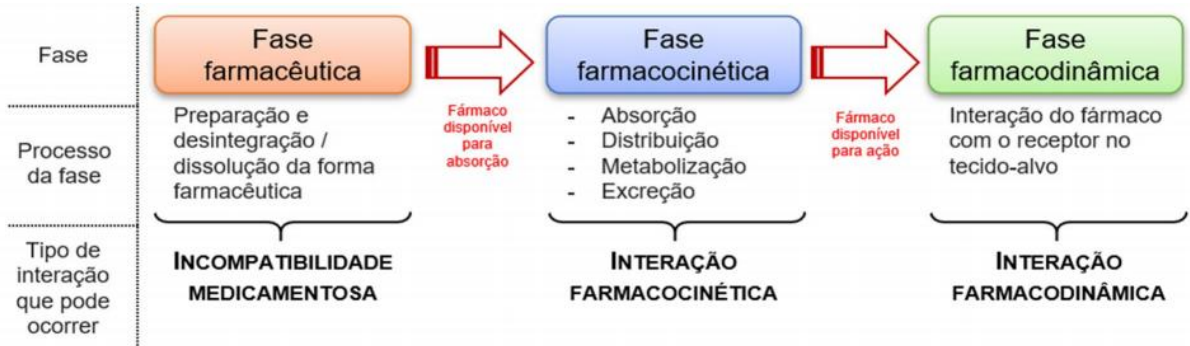


Boletim da Farmácia Clínica

Ano IV, nº 09 – Agosto/2021

Interações medicamentosas: classificação, interpretação e manejo clínico

Figura 1 – Relação entre as fases do processo farmacêutico e interações medicamentosas. Adaptado de Prof. Dr. Moacyr Aizeinstein.



Um exemplo de incompatibilidade medicamentosa clinicamente relevante ocorre entre o antifúngico “Anfotericina B” e a solução de “Glicose”, cuja mistura complexa a molécula da Anfotericina, inativando seu efeito antifúngico. Na SES, uma das estratégias utilizadas pela Assistência Farmacêutica consistem em facilitar o acesso às informações dos solventes indicados para cada medicamento, que constam nas “Orientações farmacêuticas” da prescrição.

Além disso, a análise de compatibilidade entre medicamentos pode ser uma estratégia eficiente para otimizar a administração dos medicamentos quando há limitação de acessos no paciente ou escassez de bombas de infusão, pois sinaliza quando dois ou mais medicamentos podem ser misturados em uma mesma solução, ou administrados simultaneamente em uma mesma via. Nesta ótica, o **Quadro 1** apresenta a análise de compatibilidade dos medicamentos analgésicos, sedativos e anestésicos mais utilizados em pacientes internados sob cuidados intensivos.

Quadro 1 – Análise de compatibilidades medicamentosas dos principais medicamentos analgésicos, sedativos e anestésicos padronizados na SES/DF.

	Medicamento	Analgésicos				Sedativos			Bloqueadores neuromusculares					Anestésico
		Alfentanil	Fentanil	Morfina	Sufentanil	Dexmedetomidina	Dextrocetamina	Midazolam	Atracúrio	Cisatrácúrio	Pancurônio	Rocurônio	Vecurônio	Propofol
Analgésicos	Alfentanil		Comp. (em Y)	s/ inf.	Comp. (em Y)		s/ inf.	Comp. (em Y / mist.)	Comp. (em Y / mist.)	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)
	Fentanil	Comp. (em Y)		s/ inf.	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)	Comp. (mist. / mist.)	Comp. (em Y / mist.)	Comp. (em Y / mist.)	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)	Comp. (em Y / mist.)	Comp. (em Y / mist.)
	Morfina	s/ inf.	s/ inf.		s/ inf.	s/ inf.	Comp. (em Y)	Comp. (em Y / mist.)	s/ inf.	s/ inf.	s/ inf.	s/ inf.	s/ inf.	s/ inf.
	Sufentanil	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)	s/ inf.		Comp. (em Y)	Comp. (em Y / mist.)	Comp. (em Y / mist.)	Comp. (em Y / mist.)	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)
Sedativos	Dexmedetomidina	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)	s/ inf.	Comp. (em Y)		s/ inf.	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)
	Dextrocetamina	s/ inf.	Comp. (mist. / mist.)	Comp. (em Y)	Comp. (em Y / mist.)	s/ inf.		Comp. (em Y / mist.)	s/ inf.	s/ inf.	Comp. (em Y / mist.)	s/ inf.	s/ inf.	Comp. (em Y / mist.)
	Midazolam	Comp. (em Y / mist.)	Comp. (em Y / mist.)	Comp. (em Y / mist.)	Comp. (em Y / mist.)	Comp. (em Y)	Comp. (em Y / mist.)		Comp. (em Y / mist.)	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)	Comp. (mist.)
Bloq. neuromusculares	Atracúrio	Comp. (em Y / mist.)	Comp. (em Y / mist.)	s/ inf.	Comp. (em Y / mist.)	Comp. (em Y)	s/ inf.	Comp. (em Y / mist.)		s/ inf.	s/ inf.	s/ inf.	s/ inf.	Ind. (em Y)
	Cisatrácúrio	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)	s/ inf.	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)	s/ inf.	Comp. (em Y)	s/ inf.		s/ inf.	s/ inf.	s/ inf.	Ind. (em Y)
	Pancurônio	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)	s/ inf.	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)	Comp. (em Y / mist.)	Comp. (em Y)	s/ inf.	s/ inf.		s/ inf.	s/ inf.	Ind. (em Y)
	Rocurônio	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)	s/ inf.	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)	s/ inf.	Comp. (em Y)	s/ inf.	s/ inf.	s/ inf.		s/ inf.	Ind. (mist.)
	Vecurônio	Comp. (em Y)	Comp. (em Y / mist.)	s/ inf.	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)	s/ inf.	Comp. (em Y)	s/ inf.	s/ inf.	s/ inf.	s/ inf.		Comp. (mist.)
Anestésico	Propofol	Comp. (em Y)	Comp. (em Y / mist.)	s/ inf.	Comp. (em Y)	Comp. (em Y)	Comp. (em Y / mist.)	Comp. (mist.)	Ind. (em Y)	Ind. (em Y)	Ind. (em Y)	Ind. (mist.)	Comp. (mist.)	

Legenda: Comp.= compatível; Ind.= indeterminado; s/ inf. = sem dados sobre compatibilidade medicamentosa.

Fonte: Trissel's™ 2 Clinical Pharmaceuticals Database.

Obs: dada a inexistência de dextrocetamina na base de dados consultada, optou-se por apresentar os dados de compatibilidade para a cetamina (ketamine hydrochloride).



O Boletim da Farmácia Clínica é uma produção periódica, idealizada pelos farmacêuticos da SES/DF, elaborada e veiculada pela DIASF, e tem por objetivo apresentar e discutir temas farmacêuticos relevantes a todos profissionais de saúde, nos três níveis de atenção (básico, especializado e estratégico).

Dúvidas, críticas e sugestões? Contate-nos através do email farmclinica.gafae.diasf@saude.df.gov.br



Boletim da Farmácia Clínica

Ano IV, nº 09 – Agosto/2021

Interações medicamentosas: classificação, interpretação e manejo clínico

◇ **Interação farmacocinética:** ocorre quando um fármaco sofre alterações no processo farmacocinético (absorção, distribuição, metabolismo, excreção). Entre os exemplos incluem-se medicamentos que aceleram/lentificam o esvaziamento gástrico, deslocam a ligação com proteínas plasmáticas, induzem/inibem a ação enzimática, ou que alteram a excreção dos fármacos. Incluem-se também nesta categoria as interações com alimentos quando ambos são administrados pela mesma via enteral (via oral ou por sonda).

Na SES, os medicamentos orais trazem, nas “Orientações farmacêuticas” da prescrição, a informação da interação medicamento-alimento e sugestões de manejo. O **Quadro 2** apresenta algumas das interações de medicamento e o respectivo manejo recomendado.

Quadro 2 – Medicamentos que sofrem de interações farmacocinéticas com alimentos e manejos recomendados.

Medicamento	Manejo recomendado
Ácido acetilsalicílico comprimido	Administrar preferencialmente COM alimentos.
Captopril comprimido	Administrar 1h ANTES ou 2h APÓS alimentos.
Ciprofloxacino comprimido	Administrar longe das refeições (preferencialmente 2h após). Em dietas ricas em cálcio e derivados de leite, recomenda-se administrar 2h antes ou 6h após.
Clopidogrel comprimido	Administrar preferencialmente COM alimentos.
Prednisona comprimido	Administrar preferencialmente COM alimentos. Administrar às 8h da manhã, ou 8h e 15h no casos de 2xdia, para reduzir supressão do eixo e hiperglicemia.

◇ **Interação farmacodinâmica:** é aquela em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença do outro no seu sítio de ação, ou no mesmo sistema fisiológico. geralmente induzem mudança na resposta terapêutica. Entre as manifestações mais comuns encontram-se: o sinergismo, quando o efeito de um ou ambos os fármacos são potencializados; o antagonismo, quando ocorre a inativação de um ou ambos efeitos; e alterações no limiar de toxicidade por uma ou mais substâncias.

Pelas inúmeras combinações possíveis, a análise desse tipo de interações deve ser realizada de forma individualizada. O **Quadro 3** apresenta a classificação geralmente utilizada para IMs. A seguir, no **Quadro 4**, apresentamos algumas interações clinicamente relevantes entre medicamentos padronizados na SES/DF. Ressaltamos, no entanto, a importância da avaliação individualizada e interdisciplinar no manejo das interações dessa natureza.

Quadro 3 – Classificação de gravidades de interações medicamentosas, e suas implicações.

Gravidade	Manejo	Explicações
Contraindicada	Evite combinação	O uso concomitante dos medicamentos é contraindicado.
Relevante / Grave	Considere modificação na terapia	A interação pode ser colocar a vida em risco e/ou requerer uma intervenção assistencial para minimizar ou prevenir eventos adversos sérios.
Moderada	Monitore a terapia	A interação pode exacerbar
Menor / Leve	Monitore se possível	A interação tem efeito clínico limitado (considera aumento de chance de efeitos colaterais, mas que geralmente não requerem alteração da terapia).



O **Boletim da Farmácia Clínica** é uma produção periódica, idealizada pelos farmacêuticos da SES/DF, elaborada e veiculada pela DIASF, e tem por objetivo apresentar e discutir temas farmacêuticos relevantes a todos profissionais de saúde, nos três níveis de atenção (básico, especializado e estratégico).

Dúvidas, críticas e sugestões? Contate-nos através do email farmclinica.gafae.diasf@saude.df.gov.br



Boletim da Farmácia Clínica

Ano IV, nº 09 – Agosto/2021

Interações medicamentosas: classificação, interpretação e manejo clínico

Quadro 4 – Medicamentos que sofrem de interações farmacodinâmicas, seus efeitos e manejos recomendados.

Medicamentos	Classificação	Efeito da interação	Manejo recomendado
Meropenem X Ácido Valpróico	Grave	Pode diminuir a concentração plasmática do ácido valpróico e causar a perda do efeito anticonvulsivante	Substituir o antimicrobiano ou suplementar a terapia anticonvulsivante
Clopidogrel X Omeprazol	Grave	Pode diminuir a concentração sérica do clopidogrel e, consequentemente, reduzir o efeito antiplaquetário	Pantoprazol é uma alternativa de menor risco de interação
Carbamazepina X Sinvastatina	Moderada	Pode diminuir a concentração plasmática da sinvastatina e, consequentemente, seu efeito hipocolesterolemizante	Monitorar níveis de colesterol
Prednisona X Insulina	Moderada	Agentes associados à hiperglicemia (prednisona) podem diminuir o efeito terapêutico dos agentes antidiabéticos	Monitorar com maior frequência os níveis de glicose no sangue
Omeprazol X Vitamina B12	Leve	Pode diminuir a absorção da vitamina B12 (cianocobalamina)	Se possível, usar outro fármaco antiulceroso (sucralfato), ou utilizar cianocobalamina pelas via intramuscular ou endovenosa

♦ **Outras interações medicamentosas:** além das classificações citadas, destacam-se ainda: **interações com exames laboratoriais**, as quais decorrem de interferência analítica no exame (ex.: dinitrato de isossorbida e mononitrato de isossorbida diminuem os teores mensurados de colesterol por interferência analítica, mas não os teores reais); **interações com bebidas alcoólicas**, que afetam principalmente medicamentos que atuam sob o sistema nervoso central, aumentando ou diminuindo seus efeitos em decorrência da redução da atividade cerebral; e **interações com gestação e lactação**, devido às alterações fisiológicas desta fase da vida da mulher.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NA PRÁTICA CLÍNICA

O manejo das IMs na prática clínica exige uma abordagem multiprofissional e que leve em consideração o contexto do paciente, a gravidade do quadro clínico, a relevância do efeito da interação, e demais aspectos relevantes ao caso. As bulas dos medicamentos trazem informações sobre interações medicamentosas. Contudo, como estas informações estão em constante atualização a medida em que se desenvolvem os estudos, o meio mais indicado de pesquisar sobre IMs é pelas “calculadoras de interações”. O **Quadro 5** apresenta algumas plataformas, gratuitas e pagas, disponíveis na web. Ainda, ações que minimizam a ocorrência de interações e uma proposta de avaliação e manejo são apresentados no **Quadro 6** e **Figura 2**.

Quadro 5 – Bases de dados sobre interações medicamentosas.

- UP TO DATE (base paga de monografias e interações) <https://www.uptodate.com/>
- MIDROMEDEX (base paga de monografias e interações) <https://www.micromedexsolutions.com/>
- MEDSCAPE (base gratuita de monografias e interações) <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
- DRUGS (base gratuita de monografias e interações) https://www.drugs.com/drug_interactions.html
- STABILIS (base gratuita sobre incompatibilidades) <https://www.stabilis.org/RechercheIncompatibilites.php>

Essas e muitas outras bases de pesquisa estão na **Tecnologias para o Cuidado Farmacêutico**.

Acesse o link:

<https://sites.google.com/view/indexfc-sesdf>
ou escaneie o QRCode ao lado.



O **Boletim da Farmácia Clínica** é uma produção periódica, idealizada pelos farmacêuticos da SES/DF, elaborada e veiculada pela DIASF, e tem por objetivo apresentar e discutir temas farmacêuticos relevantes a todos profissionais de saúde, nos três níveis de atenção (básico, especializado e estratégico).

Dúvidas, críticas e sugestões? Contate-nos através do email farmclinica.gafae.diasf@saude.df.gov.br



Boletim da Farmácia Clínica

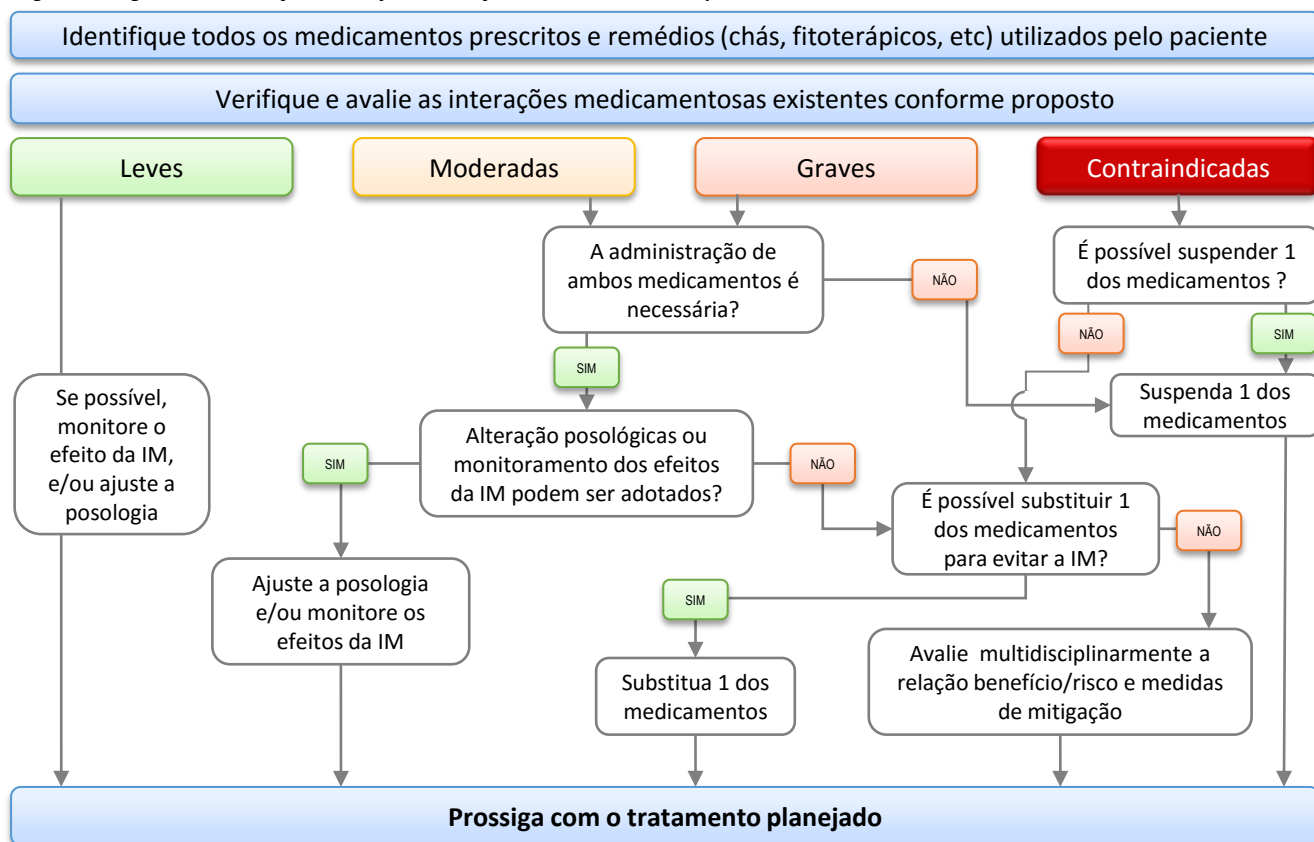
Ano IV, nº 09 – Agosto/2021

Interações medicamentosas: classificação, interpretação e manejo clínico

Quadro 6 – Condutas para reduzir a polifarmácia e, por conseguinte, a incidência de interações medicamentosas.

- ✓ Realizar a conciliação medicamentosa na admissão do paciente
- ✓ Utilizar nomenclaturas padronizadas na prescrição e dispensação de medicamentos (no SUS, a Lei 9.787/99 estabelece a obrigatoriedade do uso do nome genérico)
- ✓ Realizar uma prescrição segura (tema abordado no **Boletim da Farmácia Clínica nº. 6**)
- ✓ Conhecer as principais reações adversas e efeitos colaterais dos medicamentos prescritos
- ✓ Avaliar continuamente a prescrição, suspendendo medicamentos não mais necessários
- ✓ Suspende todo medicamento sem evidências para a indicação clínica
- ✓ Evitar a “cascata de prescrição” (ocorre quando incorpora-se um novo medicamento para tratar reações adversas de outro medicamento em uso)
- ✓ Substituir medicamentos mais tóxicos por outros de menor toxicidade quando possível
- ✓ Simplificar as posologias (priorizar o uso “1x/dia” sempre que possível)

Figura 2 – Sugestão de avaliação e manejo de interações medicamentosas na prática clínica.



Lucas Magedanz, farmacêutico clínico e hospitalar da GAFAE/DIASF



O **Boletim da Farmácia Clínica** é uma produção periódica, idealizada pelos farmacêuticos da SES/DF, elaborada e veiculada pela DIASF, e tem por objetivo apresentar e discutir temas farmacêuticos relevantes a todos profissionais de saúde, nos três níveis de atenção (básico, especializado e estratégico).

Dúvidas, críticas e sugestões? Contate-nos através do email farmclinica.gafae.diasf@saude.df.gov.br