



# Análise de interações medicamentosas e alimentares em pacientes com AIDS em uso da TARV associada à terapia de resgate

Adriana Antônia da Cruz Furini<sup>1,2</sup>; Tiago Aparecido Maschio de Lima<sup>1\*</sup>; Jean Francisco Rodrigues<sup>2</sup>; Maristela Sanches Bertasso Borges<sup>2</sup>; Everton Gonçalves Braga do Carmo<sup>2</sup>; Marina Craice Cecchim<sup>2</sup>; Tamires Bitencourt<sup>2</sup>; Josiany Borges Furini<sup>3</sup>; Ricardo Luiz Dantas Machado<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Centro Integrado de Pesquisa do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Centro Universitário de Rio Preto, Coordenadora do curso de Farmácia, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Universidade Camilo Castelo Branco, Fernandópolis, SP, Brasil.

<sup>4</sup> Instituto Evandro Chagas, Laboratório de Pesquisa básica em Malária, Levilândia, Ananindeua, PA, Brasil.

## RESUMO

A combinação de antirretrovirais da terapia de resgate na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida aumenta os riscos de interações medicamentosas e alimentares. Este estudo teve como objetivo analisar o risco de interações medicamentosas e alimentares no uso da terapia antirretroviral com medicamentos do resgate por 40 pacientes com AIDS de um Hospital quaternário da região Noroeste paulista. Trata-se de um estudo exploratório-descritivo de abordagem quantitativa e qualitativa, realizado no período entre 2012 e 2013. Os pacientes foram entrevistados através de questionário elaborado pela equipe multidisciplinar de saúde. As entrevistas foram realizadas pela equipe de farmacêuticos. As interações foram avaliadas por bases de dados informatizadas. O esquema composto por darunavir, enfuvirtida, lamivudina, raltegravir e ritonavir foi o mais utilizado (32,5%) pelos pacientes. Os antirretrovirais que mais apresentaram risco de interações alimentares foram ritonavir, darunavir e tenofovir, em 31 (77,5%), 29 (72,5%) e 21 (52,5%) pacientes, respectivamente. Foram identificados 87 tipos de potenciais interações medicamentosas, e sete foram classificadas como de nível maior. Neste estudo todas as prescrições apresentaram riscos para interações medicamentosas e demonstraram a importância do monitoramento pela equipe multidisciplinar. Contudo, a maioria das interações medicamentosas foi benéfica, decorrentes da potencialização do efeito terapêutico em consequência do sinergismo entre os fármacos da terapia antirretroviral. A interação entre farmacêuticos e prescritores pode contribuir para a farmacoterapia racional e segura do paciente.

Palavras-chave: Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. HIV. Antirretrovirais. Interações de Medicamentos. Interações Alimento-Droga.

*Autor correspondente:* Tiago Aparecido Maschio de Lima, Centro Integrado de Pesquisa do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2º andar, Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5544, São José do Rio Preto, SP, Brasil. E-mail: tiagomaschio.farmacip@gmail.com

## INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) tem se tornado uma doença de perfil crônico e degenerativo, com uma estimativa mundial de 35,3 milhões de casos e ocorrência de 1,6 milhões de óbitos em 2012 (WHO, 2014; UNAIDS, 2013). Nesse mesmo ano, 9,7 milhões de portadores estavam em uso da terapia antirretroviral (TARV), sendo 313 mil no Brasil (WHO, 2014; Brasil, 2013). O país foi o pioneiro em oferecer gratuitamente a TARV a todos os portadores de HIV/AIDS, o que contribuiu para diminuição da mortalidade e para o aumento da sobrevivência da população soropositiva para o HIV (Fernandes *et al.*, 2009).

Esquemas combinados de fármacos compõem a TARV, como inibidores da protease (IP), inibidores nucleosídeos, nucleotídeos e não nucleosídeos da transcriptase reversa (Brasil, 2013). O impacto da TARV promove evolução mais lenta da doença, prolongando o tempo de vida do paciente, em resultado da inibição da replicação viral e, consequente elevação dos níveis de linfócitos T CD4<sup>+</sup> (Geocze *et al.*, 2010).

Apesar da eficiência da terapia, classes novas de fármacos, denominadas de Terapia de Resgate (TR), foram necessárias em consequência da resistência do HIV aos esquemas em uso, e dessa forma foram aprovados a enfuvirtida (inibidor de fusão) em 2003, o raltegravir (inibidor de integrase) e o maraviroque (antagonista do coreceptor CCR5 dos linfócitos T CD4<sup>+</sup>), ambos em 2007, este último indicado, apenas com teste de tropismo viral positivo (Cossarini *et al.*, 2012; Gianella *et al.*, 2012). Além desses, foram acrescentados a etravirina (inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa) em 2008 e o darunavir (IP de 2ª geração) em 2006, ambos aprovados para cepas resistentes, por meio de comprovação por teste de genotipagem (Miranda *et al.*, 2010; Brito 2011). E o tipranavir (IP de 2ª geração) aprovado em 2005 (Cunico *et al.*, 2008).

A TARV em associação com medicamentos da TR permite um significativo progresso no manejo de indivíduos multiexperimentados com cepas resistentes (Brasil,

2013). Contudo, o uso da TARV associada à TR e outros medicamentos utilizados para doenças concomitantes do paciente aumentam os riscos de interações medicamentosas e alimentares, em decorrência da politerapia (Ansari, 2010; Leão, *et al.*, 2014). Entre esses medicamentos, os que mais são descritos em estudos de interações são as estatinas, anticonvulsivantes, antiarrítmicos, antidepressivos, medicamentos para o tratamento das infecções micobacterianas, antifúngicos, antiácidos, inibidores da bomba de prótons, antagonistas de receptores H<sub>2</sub>, medicamentos para disfunção erétil, antidiabéticos, entre outros são, em geral, metabolizados pela isoenzima CYP3A4 (Brasil, 2013; Alba *et al.*, 2014).

O monitoramento das interações entre medicamentos antirretrovirais e outros fármacos têm grande importância na abordagem de pacientes submetidos à TARV, particularmente com o uso dos IP e dos Inibidores da Transcriptase Reversa Não Nucleosídeos (ITRNN). A maioria das interações entre os antirretrovirais e com outros medicamentos são decorrentes da inibição ou indução do sistema microsomal hepático da enzima P450. IP e ITRNN são metabolizados por esta via, particularmente pela isoenzima CYP3. A associação de fármacos para o tratamento de infecções oportunistas, das coinfeções, entre outros, devem ser considerados para evitar interações indesejáveis entre essas substâncias, devido a potenciais interações, incremento na toxicidade e/ou interferência na adesão e falha terapêutica (Brasil, 2013).

Este trabalho teve como objetivo analisar potenciais interações medicamentosas e alimentares em prescrições de 40 pacientes com AIDS que utilizam a TARV associada a TR em um hospital quaternário da região Noroeste paulista.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo retrospectivo e descritivo exploratório de abordagem quantitativa e qualitativa realizado no período entre 2012 e 2013. Uma equipe composta por dois farmacêuticos treinados realizou a análise dos prontuários médicos de todos os pacientes com diagnósticos de HIV/AIDS em uso de TARV associada à TR acompanhados pelo ambulatório do Hospital de Base (HB) da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP. O HB é uma instituição de nível quaternário, oferece serviços ambulatoriais e de internação hospitalar para tratamento de diversas enfermidades médicas, incluindo as doenças infectocontagiosas. Do total de 1432 pacientes em tratamento da AIDS, 85 pacientes fazem uso da Terapia de Resgate (TR), desde 2005. Para a pesquisa seriam incluídos os 85 pacientes da TR, entretanto, 32 pacientes não tiveram seus prontuários médicos localizados por migração do SUS para convênios médicos e assim foram excluídos do estudo, e 13 pacientes não aceitaram participar das entrevistas, restando 40 pacientes participantes. Esses pacientes utilizavam TARV e medicamentos da TR como a enfuvirtida e/ou maraviroque e/ou raltegravir e/ou darunavir e/ou etravirina, com falha terapêutica conclusiva.

Para garantir sigilo e confidencialidade dos sujeitos envolvidos na pesquisa foram atribuídos códigos sequenciais numéricos de acordo com a ordem de inclusão dos participantes. Os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e foram entrevistados por meio de questionário padronizado pela equipe multidisciplinar do Hospital. A entrevista foi realizada por um farmacêutico, professor de cursos superiores de farmácia e por discente do último ano do curso de farmácia. A entrevista foi baseada na alimentação e medicamentos utilizados na semana anterior a pesquisa. A partir das entrevistas, foram identificadas potenciais interações medicamentosas e alimentares para todos os pacientes por meio de bases de dados informatizados. Após a conclusão desse estudo os infectologistas tiveram acesso ao manuscrito e foram alertados para presença dessas interações. Ademais outros estudos, de perfil imunológico foram realizados com esse grupo de pacientes.

As análises de interações medicamentosas e alimentares foram realizadas a partir de três bases de dados informatizadas:

1. *Drug Interaction Checker*;
2. Medscape;
3. Micromedex;

A partir das informações disponíveis nas bases consultadas, as interações medicamentosas foram classificadas quanto à intensidade em níveis (Moura *et al.*, 2009; Leão *et al.*, 2014). Foi considerada a maior intensidade nas situações em que as bases de dados forneceram níveis diferentes:

- Menor ou não significante: causam alterações no estado clínico do paciente, porém não há necessidade de alterar o esquema terapêutico.
- Moderado ou significante: levam à piora do estado clínico do paciente. Neste caso, a terapia medicamentosa deve ser avaliada e alterada.
- Maior ou muito significante: potencialmente graves e fatais, ou que causam debilidade ao estado clínico do paciente. Requer imediata intervenção clínica.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), sob o número 02376912.8.0000.5415.

## RESULTADOS

A média de idade dos 40 pacientes foi de 49,54 anos ( $dp \pm 8,22$ ). Cinquenta e oito por cento eram do sexo masculino. O subtipo viral predominante foi o B para 31 pacientes. Anteriormente à TR, foram observados 96 episódios de infecções oportunistas, distribuídas em treze doenças distintas; com maior incidência para Tuberculose 30,18%, Pneumocistose (15,63%), Monilíase Esofágica (32,5%). Na TR, essas taxas foram de onze episódios, distribuídos em sete doenças; com maior frequência para Monilíase Esofágica, Pneumocistose, Herpes Zoster com 18% para cada.

Tabela 1: Principais esquemas terapêuticos utilizados pelos 40 pacientes soropositivos para o HIV/AIDS em uso da Terapia de Resgate, em São José do Rio Preto, SP, 2013.

Esquemas Terapêuticos	Número de Pacientes (n)	Porcentagem (%)
Darunavir, lamivudina, raltegravir, ritonavir, tenofovir	15	37,5
Darunavir, enfuvirtida, lamivudina, raltegravir, ritonavir, tenofovir	4	10,0
Darunavir, lamivudina, ritonavir, tenofovir	3	7,5
Darunavir, raltegravir, ritonavir, tenofovir	2	5,0
Darunavir, lamivudina, maraviroque, raltegravir, ritonavir, tenofovir	2	5,0
Outros 14 esquemas terapêuticos	14	35,0
	40	100

Tabela 2: Número máximo de interações potenciais entre fármacos de acordo com o número de medicamentos por receita, em São José do Rio Preto, SP, 2013.

Número de medicamentos por receita	Número de pacientes	*Número máximo de interações
4	5	5
5	7	11
6	11	16
7	6	13
8	4	18
9	5	16
11	1	14
13	1	5
Total	40	

Legenda: \*número máximo de interações: paciente que obteve o maior número de interações medicamentosas por grupo.

O esquema composto por darunavir, tenofovir, lamivudina, raltegravir e ritonavir foi o mais utilizado (37,5%) pelos pacientes. Trinta e seis pacientes (90%) utilizaram o darunavir e ritonavir em combinações com outros antirretrovirais (Tabela 1). Além da TARV alguns medicamentos eram utilizados pelos pacientes como: ácido valpróico, clonazepam, hidroclorotiazida, losartana, fenitoína, carbamazepina, omeprazol, atenololol, enalapril, espirolactona, carbonato de lítio, citalopram, codeína, gabapentina, cimetidina, candesartana.

De acordo com o número de medicamentos por paciente, as prescrições contendo entre seis e onze (média 7,87 dp±3,04) medicamentos foram as que mais apresentaram interações medicamentosas potenciais, com número máximo de 18 para um único paciente (Tabela 2).

Tabela 3: Identificação de potenciais interações do tipo medicamento/alimento, seus respectivos efeitos e classificação quanto ao nível de intensidade, em São José do Rio Preto, SP, 2013.

Medicamento	Efeitos	Pacientes	Base de dados	Nível
Ritonavir	As refeições melhoram a tolerabilidade gastrointestinal	31	1	Moderado
Darunavir	As refeições aumentam a absorção oral e biodisponibilidade	29	1/3	Moderado
Tenofovir	As refeições aumentam a absorção oral e biodisponibilidade	21	1	Baixo
Etravirina	A administração com alimentos aumenta a biodisponibilidade oral	3	1	Moderado
Efavirenz	A administração com alimentos aumenta as concentrações plasmáticas e pode aumentar a frequência de reações adversas. Deve ser tomado com o estômago vazio, de preferência ao deitar	2	1/3	Moderado

Observações: alimentos não especificados pelo paciente.

Bases de dados: (1) Drugs.com, (2) Medscape, e (3) Micromedex.

Os antirretrovirais que mais apresentaram riscos para interações com alimentos foram o ritonavir em 90% dos pacientes, o darunavir em 72,5%, ambos com nível moderado, e o tenofovir em 21 pacientes (52,5%), consideradas de baixa intensidade (Tabela 3). Na entrevista todos os pacientes em uso desses antirretrovirais relataram tomar os medicamentos após as refeições. Dezesete tipos de interações ocorreram entre alimentos e os medicamentos em uso pelos pacientes, dessas 29,41% (n=7) eram malélicas. Quanto às outras classes terapêuticas, as que mais apresentaram interação com alimentos, foram os anti-hipertensivos, como o enalapril, captopril, losartana e candesartana.

Foram identificadas 87 tipos de interações medicamentosas potenciais. Na Tabela 4 são apresentadas as mais prevalentes entre os pacientes do estudo. Dessas, 8% (n=7) poderiam causar riscos aos pacientes, e 92% foram benéficas por melhorar os efeitos da terapêutica. Dentre as que causam riscos aos pacientes, os medicamentos envolvidos foram o carbonato de lítio, maraviroque e cimetidina, enalapril, espirolactona, carbamazepina com outros medicamentos (Tabela 5). O antagonista H2 cimetidina foi prescrito para proteção gástrica, em razão da dificuldade na adesão do paciente ao esquema por dores

Tabela 4: Identificação das potenciais interações medicamentosas mais prevalentes nos esquemas terapêuticos dos pacientes, efeito farmacológico, bases de dados utilizadas e nível de intensidade, em São José do Rio Preto, SP, 2013.

Medicamento 1/ Medicamento 2	Efeito	Pacientes	Bases de dados	Nível
Ritonavir oral/ enfuvirtida injetável	Ritonavir aumenta ligeiramente as concentrações plasmáticas de enfuvirtida.	11	1/2	Menor
Darunavir oral/ ritonavir oral	Risco de síndrome da reconstituição imune.	26	2	Menor
Darunavir oral/ enfuvirtida injetável	Risco de síndrome da reconstituição imune.	6	2	Menor
Darunavir oral/ lamivudina oral	Risco de síndrome da reconstituição imune	23	2	Menor
Ritonavir oral/ lamivudina oral	Risco de síndrome da reconstituição imune	24	2	Menor
Ritonavir oral/ tenofovir oral	Ritonavir aumenta as concentrações plasmáticas Tenofovir	31	1/2/3	Moderado

Bases de dados: (1) Drugs.com, (2) Medscape, e (3) Micromedex.

Tabela 5: Identificação das potenciais interações medicamentosas de maior intensidade prevalentes nos esquemas terapêuticos dos pacientes, do estudo de São José do Rio Preto, SP, 2013.

Medicamento 1/ Medicamento 2	Efeito	Base de Dados	Pacientes %
Carbonato de Lítio/ citalopram	O lítio pode aumentar os efeitos farmacológicos do citalopram e potencializar o risco de síndrome serotoninérgica.	2	2,5
Carbonato de Lítio/tenofovir	A coadministração de tenofovir com outros agentes nefrotóxicos pode aumentar o risco de insuficiência renal.	2	2,5
Enalapril/ espironolactona	.Pode aumentar os níveis de potássio no sangue.	1/2/3	2,5
Cimetidina/ darunavir	Aumento dos níveis de séricos do darunavir e toxicidade	1	2,5
Carbamazepina/ ritonavir	Diminuição dos efeitos do ritonavir	1/2	2,5
Carbamazepina/ darunavir	Carbamazepina diminui os níveis de darunavir por metabolismo aumentando	1	2,5
Ritonavir/ maraviroque	Ritonavir pode aumentar os níveis sanguíneos e efeitos de maraviroque. Não usar em caso de doença renal grave.	2	2,5

Bases de dados: (1) Drugs.com, (2) Medscape, e (3) Micromedex.

no estômago. O darunavir apresentou interações com a enfuvirtida (n=6) e com a lamivudina (n=23), ambas de nível menor.

## DISCUSSÃO

O esquema composto por darunavir, enfuvirtida, lamivudina, raltegravir e ritonavir foi o mais utilizado (32,5%) pelos pacientes. Os medicamentos da TR compõem inovações antirretrovirais para uso em indivíduos com AIDS, com resistência viral ou falha terapêutica para a TARV. A indicação de medicações de terceira linha (darunavir, tipranavir, raltegravir, etravirina, enfuvirtida e maraviroque) deve ser considerada para pacientes em falha virológica comprovada por testes de genotipagem e que apresentem resistência a, pelo menos, um antirretroviral de cada uma das três classes (ITRN, ITRNN e IP), detectada em exame realizado há menos de 12 meses. O darunavir foi o antirretroviral mais utilizado na terapêutica de resgate, em 33 pacientes deste estudo. Ademais, a utilização desse com ritonavir deve-se ao fato de ser a terceira linha preferencial nos casos de resistência viral, pelo darunavir também possuir maior barreira genética (Brasil, 2013).

A ação inibitória do ritonavir nas enzimas do citocromo P450 é benéfica quando associado a outros IP como: atazanavir, fosamprenavir, e indinavir. Por esse motivo também, os IPs, como o darunavir, lopinavir, saquinavir e tipranavir requerem coadministração com o ritonavir. No final da década de 90, quando o ritonavir foi incorporado aos esquemas da TARV, era utilizado isoladamente, e a partir de 2000 começou a ser produzido na mesma forma farmacêutica dos outros IP. Doses menores (50 mg) que as terapêuticas (600 mg) desse inibidor enzimático são comumente usadas na prática clínica para melhorar a farmacocinética, aumentar a concentração, prolongar a meia-vida eliminação de outros IP, e aumentar a barreira genética (Murphy *et al.*, 2008). Esse efeito do ritonavir é denominado *booster*. Em consequência ocorre melhora da efetividade clínica do tratamento, além de permitir doses menos frequentes, as quais melhoram a adesão terapêutica (Diaz, 2010; Gosuen, 2010). Dessa maneira, esse antirretroviral apresentou maior número de interações nas prescrições analisadas neste estudo, em decorrência do efeito sinérgico a outros antirretrovirais e classificadas como interações benéficas.

Interações medicamentosas potenciais, clinicamente significativas foram identificadas em 27,0% a 40,0% dos pacientes em terapia antirretroviral, em estudos realizados no Reino Unido e na Suíça, aumentando o risco de reações adversas, hospitalizações e a baixa adesão ao tratamento (Evanz-Jones *et al.*, 2010; Marzolini *et al.*, 2010). Em um estudo transversal realizado na Colômbia, com 968 pacientes em uso de TARV e TR com outros medicamentos foram encontradas 49 interações de risco, 40 delas envolvendo IPs. As interações mais comuns foram entre IPs e estatinas, IPs e antidepressivos, IPs e corticoides, e entre ITRNN com varfarina (Alba *et al.*, 2014). Um

estudo americano apontou 98% de interações clinicamente significativas relacionadas ao uso de IP (Bias *et al.*, 2014).

Neste estudo todas as prescrições apresentaram riscos para interações medicamentosas, grande parte (92%) destas interações foram consideradas positivas, e ocorreram entre os medicamentos antirretrovirais, em virtude do sinergismo desses fármacos e, conseqüentemente, potencialização do efeito terapêutico (Gosuen, 2010). As interações entre enfurvitida e ritonavir e também de ritonavir e tenofovir, foram consideradas benéficas ou intencionais, pois tiveram a finalidade de ação inibidora enzimática do ritonavir. Convém salientar que não foram relatadas possíveis reações adversas pelos pacientes, fato que ainda pode ocorrer, e assim necessitar da utilização de algoritmos para detecção real dessas reações.

A coadministração de ritonavir diminuiu significativamente as concentrações plasmáticas de etravirina, entretanto, esse efeito é verificado apenas para doses com 600 mg de ritonavir, e os pacientes deste estudo utilizavam ritonavir na concentração de 50mg (Gosuen 2010; Terçarioli & Alkmin, 2010). A interação entre tenofovir e ritonavir necessita de avaliação, em decorrência do seu nível de intensidade moderado, e pelo risco de nefrotoxicidade (Drugs.com, 2013; Medscape.com, 2013; Micromedex, 2013). Dois pacientes estavam em uso de terapia de substituição renal decorrente dessa interação.

A interação entre espironalactona e enalapril, considerada de maior intensidade foi detectada para um paciente. Estudos mostram que pacientes tratados com esses fármacos (diurético poupador de potássio e inibidor da enzima conversora da angiotensina), possuem maior tendência no desenvolvimento de hipercalemia. Essa interação pode ser decorrente da competição com a aldosterona, inibindo a secreção do potássio (Lima *et al.*, 2011).

Os inibidores e indutores das enzimas microsossomais hepáticas interferem na metabolização de fármacos pelo sistema microsossomal hepático e ocasionam interações medicamentosas. A carbamazepina, utilizada por um paciente do estudo, em duas doses diárias, é classificada como contraindicada em uso concomitante com darunavir, ritonavir, raltegravir e tenofovir, em razão da sua ação indutora sobre a CYP3A4 e ocorrência de níveis subterapêuticos desses antirretrovirais. Entretanto, o infectologista justifica possível diminuição da dose para uma vez ao dia e com baixa concentração para não comprometer o esquema terapêutico. Se necessário uso concomitante entre ritonavir e carbamazepina, é recomendado reduzir dose de carbamazepina em 25-50% e acompanhar o paciente quanto aos níveis de carbamazepina 3-5 dias antes de iniciar o IP (Brasil, 2010). Outra alternativa para esses esquemas de carbamazepina com antirretrovirais seria monitorar os níveis de ambos os medicamentos pelo risco de falha terapêutica e ajustar as doses quando necessário (Brasil, 2013).

Esse mesmo paciente também utilizava o omeprazol, é comum um paciente com epilepsia, em uso de

carbamazepina e antirretrovirais também receber omeprazol por causa de problemas gastrointestinais. O omeprazol é metabolizado pela CYP3A4 e CYP2C19, e carbamazepina é metabolizada pela CYP3A4, o que pode levar à inibição do metabolismo competitivo da carbamazepina, aumento dos níveis séricos da carbamazepina e risco de reações adversas (Araújo *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2013). Assim os níveis plasmáticos deveriam ser monitorados e observados sinais de possível toxicidade (Brasil, 2010; Li *et al.*, 2013). A administração de doses múltiplas de omeprazol (20 mg uma vez por dia) altera significativamente a farmacocinética da carbamazepina em pacientes com úlcera duodenal. Além disso, o uso combinado de omeprazol e carbamazepina pode levar à diminuição da área sob a curva do omeprazol por causa da indução de CYP3A4 pela carbamazepina. O uso de pantoprazol (40 mg uma vez ao dia), é alternativa para o omeprazol, pois não exige ajuste de dose da carbamazepina (Li *et al.*, 2013)

A ocorrência de interações entre a cimetidina e antirretrovirais, como o darunavir, raltegravir, tenofovir e ritonavir, são resultado das propriedades inibidoras enzimáticas da cimetidina, principalmente das frações CYP3A4, CYP2C19 e CYP2D6, provocando aumento das concentrações plasmáticas dos antirretrovirais. Porém, o omeprazol, também apresenta essa propriedade e a troca entre os medicamentos poderia resultar nas mesmas interações medicamentosas. Assim é recomendada a monitoração da terapêutica para verificação de possíveis reações adversas dos antirretrovirais (Santos *et al.*, 2009; Gosuen, 2010; Li *et al.*, 2013). Considerar a substituição por fármacos com propriedades similares e com menor risco de interação, como a ranitidina (Brasil, 2013).

A entrevista permitiu análise de hábitos dietéticos e sua associação ao uso de medicamentos. A interação fármaco-alimento ou fármaco-nutriente é a consequência da relação físico-química ou fisiológica entre um fármaco e uma macromolécula ou micronutriente, presentes em um determinado alimento ou suplemento dietético. Este tipo de interação pode comprometer a terapêutica em consequência da farmacocinética ou farmacodinâmica alterada. Uma substância dietética pode elevar a exposição sistêmica ao fármaco e, conseqüentemente, aumentar os riscos de eventos adversos e toxicidade; ou diminuir a exposição sistêmica, levando à falha terapêutica (Won *et al.*, 2012).

Por outro lado, é recomendada a administração de ritonavir com as refeições para melhorar a tolerabilidade gástrica. Assim como para o darunavir, tenofovir e etravirina onde a alimentação aumenta a biodisponibilidade oral e a absorção (Drugs.com, 2013; Medscape.com, 2013; Micromedex, 2013). Para garantir a absorção oral máxima, o darunavir coadministrado com ritonavir deve ser administrado com alimentos. A alimentação gordurosa potencializa o efeito de alguns antirretrovirais, como o tenofovir com aumento de sua concentração plasmática em até 40%, e em até 48% para o lopinavir (Gosuen, 2010). O fato dos pacientes deste estudo administrarem esses

medicamentos meia hora após as refeições demonstra que as orientações fornecidas no processo de atenção farmacêutica são adequadas, e contribuem para menor risco de interações alimentares e melhor resultado terapêutico. Além das orientações da equipe multidisciplinar de saúde.

O consumo de efavirenz com alimentos acarreta aumento das concentrações plasmáticas desse fármaco e, conseqüentemente, aumento na frequência de reações adversas associadas ao sistema nervoso central; assim é recomendada a administração com estômago vazio, de preferência antes de dormir (Drugs.com, 2013; Medscape.com, 2013; Micromedex, 2013). Na entrevista um dos pacientes relatou alucinações e tonturas. Esses sintomas podem estar relacionados à reação adversa provocada pela administração com alimentos, em associação com a toxicidade neural já estabelecida para esse fármaco, em consequência da capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (Terçarioli & Alkmim, 2010). O prontuário desse paciente descrevia uma intervenção farmacêutica orientando utilizar o medicamento à noite, antes de dormir e com o estômago vazio para evitar a ocorrência desses sintomas, de acordo com a recomendação na literatura (Brasil, 2010).

Outra classe terapêutica relacionada às interações alimentares foram os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), pois quando administrados próximo ou durante as refeições, não são adequadamente absorvidos; assim, há uma redução no seu efeito terapêutico. As orientações foram recomendadas ao paciente pelo serviço de farmácia, com administração uma hora antes ou duas horas após as refeições (Lima *et al.*, 2011).

Interações potenciais negativas devem ser levadas em consideração durante a escolha do esquema antirretroviral, tendo em vista quem muitos fármacos interagem com os antirretrovirais por inibição ou indução do metabolismo hepático. Entretanto, em várias situações analisadas, algumas interações medicamentosas farmacocinéticas relacionadas à biotransformação, aquelas inibidoras de enzimas hepáticas, são consideradas positivas na terapêutica do HIV/AIDS em consequência do sinergismo entre os fármacos que resulta em potencialização do efeito terapêutico da TARV e TR.

As análises demonstraram um elevado número de interações medicamentosas e alimentares por paciente, porém benéficas. Assim, apenas 8% das potenciais interações medicamentosas e 29,41% das alimentares necessitavam de monitoramento e gestão para o uso racional em busca de melhores resultados terapêuticos, e para evitar possíveis reações adversas e garantir a segurança do paciente. Desta forma, o exercício da atenção farmacêutica, entre outras intervenções, pode minimizar tais ocorrências, já que o farmacêutico é o último contato que o paciente tem antes da administração do medicamento. Nesse sentido, a interação com o prescritor é fundamental para identificar se a interação tem relevância clínica, se é intencional, se deve ser monitorada e/ou exige orientação ao paciente ou cuidador quanto a possíveis reações ou modificação de posologia.

## AGRADECIMENTOS

Aos usuários e colaboradores do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto pela contribuição. Esta pesquisa foi financiada pelos próprios pesquisadores.

## ABSTRACT

*Analysis of drug and food interactions in AIDS patients in use of ART associated with rescue therapy*

**The combination of antiretroviral agents of the rescue therapy in the Syndrome Immunodeficiency Acquired increases the risks of drug and food interactions. The aim in this study was to analyze the risk to drug and food interactions in the use of the antiretroviral therapy with drugs of the rescue by 40 AIDS patients of a quaternary hospital of the northwest region of the State of São Paulo. This is an exploratory, descriptive study, with an approach quantitative and qualitative that it was realized in the period between 2012 and 2013. The patients were interviewed through a questionnaire developed by the multidisciplinary healthcare team. The interviews were conducted by team of pharmacists. The interactions were evaluated by computerized databases. The scheme composed by darunavir, enfuvirtide, lamivudine, raltegravir and ritonavir was the most used (32.5 %) by the patients. The antiretroviral drugs that more presented risk to food interactions were ritonavir, darunavir and tenofovir, in 31 (77.5 %), 29 (72.5 %) and 21 (52.5 %) patients, respectively. Were identified 87 potential drug interactions and seven interactions were classified as major level. In this study all prescriptions presented risks to drug interactions and this demonstrated the need of monitoring. However, the most of the drug interactions was beneficial and result of the potentiating of the therapeutic effect as consequence of the synergism between the drugs of the antiretroviral therapy. The interaction between pharmacists and prescribers can help to provide to rational and safe pharmacotherapy to the patient.**

Keywords: Acquired Immunodeficiency Syndrome. HIV. Anti-Retroviral Agents. Drug Interactions. Food-Drug Interactions.

## REFERÊNCIAS

- Ansari JA. Drug interaction and pharmacist. *J Young Pharm.* 2010;2(3):326-31.
- Araújo DS, Silva HRR, Freitas RM. Carbamazepina: uma revisão de literatura. *Rev Eletrônica Farm.* 2010;7(4):30-45.
- Bias TE, Venugopalan V, Berkowitz LB, Cha A. Incidence of Antiretroviral Drug Interactions During Hospital Course The Role of a Pharmacist-Led Antiretroviral Stewardship Program. *J Pharm Technol.* 2014;30:48-53.

- Brasil. Ministério da Saúde. Formulário Terapêutico Nacional. 2. ed. Brasília (DF); 2010. 1136 p.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico - AIDS e DST. Brasília (DF); 2013. p.3-61.
- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção por HIV em adultos. Brasília (DF); 2013. p.63-100.
- Brito MA. Fármacos recentes usados para o tratamento da infecção pelo HIV-1: enfurvitida, maraviroc, raltegravir e etravirina. *Rev Cienc Farm Basica Apl.* 2011;32(2):159-68.
- Cossarini F, *et al.* Immune recovery and T cell subset analysis during effective treatment with maraviroc. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:2474-78.
- Cunico W, Gomes CRB, Vellasco Junior WT. HIV – recentes avanços na pesquisa de fármacos. *Quim Nova.* 2008;31(8):2111-17.
- Diaz RS. Editorial. Tendências em HIV/AIDS. 2010;5(2):4.
- Drug Interactions Checker. Drug Information Online [Internet]. 2013 [citado 2013 set 12]. Disponível em: [http://www.drugs.com/drug\\_interactions.php](http://www.drugs.com/drug_interactions.php)
- Evans-Jones JG, Cottle LE, Back DJ, Gibbons S, Beeching NJ, Carey PB, Khool SH. Recognition of risk for clinically significant drug interactions among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2010;50(10):1419–21.
- Fernandes JRM, Acurcio FA, Campos LN, Guimaraes MDC. Início da terapia antirretroviral em estágio avançado de imunodeficiência entre indivíduos portadores de HIV/AIDS em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saude Publica.* 2009;25(6):1369-80.
- Geocze L, Mucci S, De Marco MA, Nogueira-Martins LA, Citero VA. Qualidade de vida e adesão ao tratamento antirretroviral de pacientes portadores de HIV. *Rev Saúde Publica,* 2010;44(4):743-49.
- Gianella S, Mehta SR, Young JA, Vargas MV, Little SJ, Richman DD, Pond SLK, Smith DM. Sexual transmission of predicted CXCR4-tropic HIV-1 likely originating from the source partner's seminal cells. *Virology.* 2012;434(1):2-4.
- Gosuen G. Efeitos adversos dos inibidores da protease e interações medicamentosas. *Tendências em HIV/AIDS.* 2010;5(2):5-13.
- Leão DFL, Moura CS, Medeiros DS. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições da atenção primária de Vitória da Conquista (BA), Brasil. *Cienc Saúde Coletiva.* 2014;19(1):311-8.
- Li W, Zeng S, Yu LS, Zhou Q. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9:259–271.
- Lima CLP, Rios PSS, Lima CM, Rios MC. Interações medicamentosas na hipertensão: Papel do farmacêutico no acompanhamento clínico dos pacientes. *Cad Grad; Ciênc Biol Saúde.* 2011;13(14):69-81.
- Alba JEM, Morales PCD, Hoyos SV. Frecuencia de potenciales interacciones medicamentosas entre antirretrovirales y otros grupos farmacológicos en pacientes colombianos. *Investig Andina.* 2014;16(28):910-20.
- Marzolini C, *et al.* Prevalence of comedication and effect of potential drug-drug interactions in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther.* 2010;15(3):413–23.
- Medscape. *Multi-Drug Interaction Checker* [Internet]. 2013 [citado 2013 set 12]. Disponível em: <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
- Miranda AS, Avila CM, da Silva FC, Lopes RO. Maraviroque: uma inovação terapêutica para o tratamanto da AIDS. *Rev Virtual Quim.* 2010;2(2):130-139.
- Moura C, Acurcio F, Belo N. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *J Pharm Pharm Sci.* 2009;12(3):266-72.
- Murphy RL, Silva BA, Hicks CB, Eron JJ, Gulick RM, Thompson MA, McMillan F, King MS, Hanna GJ, Brun SC. Seven-year efficacy of a lopinavir/ritonavir-based regimen in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials.* 2008;9(1):1-10.
- Santos HC, Ribeiro RR, Ferrarini M, Fernandes JPS. Possíveis interações medicamentosas com psicotrópicos encontradas em pacientes da Zona Leste de São Paulo. *Rev Cienc Farm Basica Apl.* 2009;30(3):285-9.
- Terçarioli GR, Alkmim W. Raltegravir: Perfil de resistência genotípica em indivíduos infectados pelo HIV. *Tendências em HIV/AIDS.* 2010;5(2):14-8.
- UNAIDS. Global Report. Report on the global AIDS epidemic 2013 [Internet] [atualizado: 2013 Nov; citado 2014 jun 23]. Disponível em: [http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/unaids\\_global\\_report\\_2013\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/unaids_global_report_2013_en.pdf)
- University of Maryland. Medical Center Drug Checker. Drug Interaction Tool. [Internet]. [acessado 2013 set 12]. Disponível em: [http://www.umm.edu/adam/drug\\_checker.htm](http://www.umm.edu/adam/drug_checker.htm)
- Won CS, Oberlies NH, Paine MF. Mechanisms Underlying Food-Drug Interactions: inhibition of intestinal metabolism and transport. *Pharmacol Ther.* 2012;136(2):186–201.
- World Health Organization. HIV/AIDS. [Internet] Genebra; 2014 [citado 2014 mai 15]. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/en/>

Recebido em 04 de julho de 2014

Aceito em 10 de setembro de 2014

