

Medicamentos com atividade sobre o citocromo P450 utilizados por idosos em domicílio

Drugs with activity on the cytochrome P450 used by elderly at home

Cyntia de Lima Braz¹, Tácia Pires de Figueiredo², Soraya Coelho Costa Barroso³, Adriano Max Moreira Reis⁴

RESUMO

Medicamentos com atividade sobre a mesma família de enzimas do citocromo P450 (CYP450), quando administrados concomitantemente, podem interagir entre si e afetar o clearance sistêmico de um dos fármacos, resultando em redução da efetividade ou aumento da toxicidade do medicamento afetado. O presente estudo tem como objetivo determinar a prevalência de uso de medicamentos com atividade sobre isoenzimas do CYP450 por pacientes idosos em domicílio. Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, descritivo, realizado em hospital público geral de ensino de Belo Horizonte, Minas Gerais. Foram incluídos no estudo 190 pacientes com 60 anos ou mais, internados de janeiro a dezembro de 2010 na enfermaria de clínica médica do hospital e em uso domiciliar de medicamentos com registro no prontuário. Os fármacos com atividade sobre as isoenzimas da família CYP450 foram classificados em indutores, inibidores ou substratos segundo literatura especializada. Dentre os 190 idosos incluídos na investigação, 99 (52,1%) eram do sexo feminino. A mediana da idade foi 69,5 e intervalo interquartil (IQR)12. Foi observado que 172 pacientes (90,5%) utilizaram algum fármaco com atividade sobre CYP450. Em relação aos fármacos utilizados, verificou-se que 94 (59,1 %) exerciam atividade sobre enzimas do CYP450, o que implica em alto potencial para ocorrência de interações medicamentosas. Fica evidente a importância da informação acerca da atividade dos fármacos sobre o CYP450, para subsidiar as decisões clínicas em relação à farmacoterapia do idoso, contribuindo assim para maior segurança e efetividade no uso dos medicamentos.

Palavras-chave: Citocromo P450;Idoso;Farmacocinética; Farmacoterapia.

¹ Farmacêutica. Especializanda em Saúde do Idoso. (Residente Multiprofissional em Saúde do Hospital das Clínicas).

² Farmacêutica. Especializanda em Saúde do Idoso (Residente Multiprofissional em Saúde do Hospital das Clínicas).

³ Farmacêutica. Mestre em Infectologia e Medicina Tropical. (Farmacêutica do Instituto Jenny de Andrade Faria).

⁴ Farmacêutico. Doutor em Ciências. (Professor Adjunto da Faculdade de Farmácia).

Instituição:

Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.

* Autor Correspondente:

Adriano Max Moreira Reis
E-mail: amreis@outlook.com

Recebido em: 14/07/2016.

Aprovado em: 12/03/2018.

ABSTRACT

Drugs that act on the same family of CYP450 enzymes, when administered concurrently, may interact among themselves and affect the systemic clearance of one of the drugs, reducing the effectiveness or increasing the toxicity of the affected medication. The present study aims to determine the prevalence use of drugs by elderly patients at home with activity on CYP450 isoenzymes. This is a cross-sectional, retrospective, descriptive study executed at a general public teaching hospital in Belo Horizonte, Minas Gerais. A hundred ninety patients with 60 years or older, admitted to internal medicine ward of the hospital from January to December 2010 and who had medical records of medicine used at home were included in the study. Drugs with activity on CYP450 isoenzymes family were classified into inducers, inhibitors or substrates according specialized literature. Among the 190 elderly included in the investigation, 99 (52.1%) were from the female gender. The median age was of 69.5 and interquartile range (IQR) 12. It was observed that 172 patients (90.5%) used any drug with activity on CYP450. Concerning the drugs used, it was found that 94 (59.1%) had activity on CYP450 enzymes, what implicates in a high potential to the occurrence of drug-drug interactions. It becomes evident the importance of information about the activity of drugs on CYP450, to subsidize the clinical decisions concerning the geriatric pharmacotherapy, therefore contributing to a higher security and effectiveness in the medications usage.

Keywords: Cytochrome P450; Aged; Drug Therapy; Pharmacokinetics.

INTRODUÇÃO

O crescimento da população idosa é um fenômeno mundial e, no Brasil, as modificações se dão de forma radical e bastante acelerada. A velocidade do processo traz uma série de questões cruciais, tanto para a gestão dos sistemas de saúde quanto para a sociedade como um todo.¹ Com o aumento da expectativa de vida da população cresce o contingente de portadores de doenças crônicas não transmissíveis, que demandam assistência contínua. Neste contexto, o medicamento é um importante agente terapêutico, visto que o protocolo de tratamento de muitas doenças crônicas prevê a associação de diversos medicamentos. Idosos portadores de uma ou mais comorbidades tem grande probabilidade de usar cinco ou mais medicamentos, numa prática denominada polifarmácia.²

A prática frequente de polifarmácia e a complexidade dos esquemas terapêuticos, que caracterizam a farmacoterapia geriátrica, favorecem a ocorrência de interações medicamentosas mediadas por enzimas do citocromo P450 (CYP450).^{2,3}

O CYP450 é uma importante família de monooxigenases envolvida no metabolismo de medicamentos.³ As isoenzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4, entre as enzimas que integram o CYP450, são as que parecem contribuir com maior frequência no metabolismo da maioria dos medicamentos.^{4,5} Medicamentos

que exercem atividade sobre a mesma família de enzimas do CYP450, quando administrados concomitantemente, podem interagir entre si e afetar o *clearance* sistêmico de um dos fármacos. A natureza, extensão, e relevância clínica dessas interações medicamentosas, dependem se o fármaco exerce atividade de substrato, indutor e/ou inibidor de enzimas CYP450.⁶

As interações medicamentosas decorrentes da inibição de enzimas do CYP450 são mais frequentes que as causadas pela indução enzimática, e geralmente ocorrem quando inibidor e substrato competem diretamente pelo sítio de ligação da enzima.^{5,7}

A inclusão de indutores do CYP450 no regime terapêutico do paciente pode ter como principal consequência clínica a redução da efetividade de um dos medicamentos. Por outro lado, as consequências da inibição incluem aumento da toxicidade do medicamento afetado pela interação, ou redução da efetividade, quando o medicamento é um pró-fármaco e depende da atividade de enzimas do CYP450 para ser ativado.⁵

Diante das alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas inerentes ao envelhecimento é importante conhecer os medicamentos que podem alterar o metabolismo de outros medicamentos em uso, através da indução ou inibição de enzimas do CYP450, estratégia importante para prevenir a ocorrência de interações medicamentosas e subsidiar ações

na prática assistencial ao idoso, garantindo assim maior segurança e efetividade na farmacoterapia.

O presente estudo tem como objetivo determinar a prevalência de uso de medicamentos com potencial de induzir, inibir ou ser substrato de isoenzimas do CYP450 por pacientes idosos em domicílio.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo quantitativo, descritivo, exploratório e retrospectivo, recorte de um estudo de segurança da utilização de medicamentos, realizado em um hospital público geral de ensino de Belo Horizonte, Minas Gerais. Para tal, utilizou-se como fonte de consultas dados de medicamentos utilizados em domicílio registrados em prontuário de pacientes com 60 anos ou mais, internados de Janeiro a Dezembro de 2010, na enfermaria de clínica médica do hospital. A amostragem foi não probabilística, envolvendo todos os pacientes que preenchessem os critérios de inclusão: idade ≥ 60 anos, informação disponível sobre utilização de medicamento no domicílio com registro em prontuário, disponibilidade do prontuário no serviço de arquivo médico estatístico. A relação dos pacientes internados de Janeiro a Dezembro de 2010 foi obtida por meio de relatório gerado pelo sistema informatizado de gerenciamento de leitos do hospital.

A técnica de coleta de dados utilizada foi a análise documental de prontuários por revisão retrospectiva. Foram coletadas informações que compuseram o estudo, tanto em relação a dados demográficos, quanto às características clínicas e a farmacoterapia dos pacientes.

A caracterização demográfica dos pacientes e as informações sobre data de internação, alta e tipo de tratamento foram coletadas do registro de internação e da evolução clínica, disponíveis no prontuário. Já a caracterização clínica dos pacientes foi realizada com base nos diagnósticos de admissão e no índice de comorbidade de Charlson.⁸ O índice de comorbidade de Charlson foi obtido pela soma dos respectivos escores das condições clínicas do paciente coletadas, das informações disponíveis no prontuário. As informações clínicas e demográficas para cálculo desse índice foram extraídas das seções nota de admissão e autorização de internação hospitalar.

Os medicamentos utilizados pelos pacientes no domicílio foram classificados segundo os subníveis anatômico e farmacológico da classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* - ATC da Organização Mundial de Saúde.⁹ Os fármacos dos medicamentos foram identificados utilizando o dicionário de especialidades farmacêuticas 2011/2012 e o bulário eletrônico da ANVISA.^{10,11} Os medicamentos em dose fixa combinada foram incluídos no banco de dados considerando os fármacos isolados, assim como as especialidades farmacêuticas disponíveis em diferentes sistemas de liberação.

Os fármacos com atividade sobre as isoenzimas da família CYP450 foram classificados em indutores, inibidores ou substratos segundo literatura especializada.^{4,12,13} Além disso, os indutores e os inibidores de CYP3A4 e CYP2D6, isoenzimas mais frequentemente envolvidas no metabolismo de medicamentos, foram classificados quanto à força da atividade em: fraca, moderada, ou forte baseado em parâmetros cinéticos derivados de estudos disponíveis na literatura.^{4,13,14}

Os dados obtidos foram digitados em um banco de dados criado no Epidata 3.1 e a análise estatística descritiva

realizada no Statistical Package for the Social Sciences 17.0. A análise descritiva dos dados foi executada determinando as frequências e porcentagens para as características das diversas variáveis categóricas e medidas de tendência central (mediana) e medidas de dispersão (intervalo interquartil) para as quantitativas.

A investigação foi autorizada pela instituição e aprovada pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais sob o número ETIC 0631.0203.000-10.

RESULTADOS

Dentre os 190 idosos incluídos na investigação, 99 (52,1%) eram do sexo feminino. A mediana da idade foi 69,5 e intervalo interquartil (IQR) 12. A mediana do número de doenças foi 3 (IQR 2) e do índice de comorbidade de Charlson foi 5,3 (IQR3). A principal comorbidade apresentada pelos idosos foi a hipertensão arterial sistêmica (HAS) observada em 125 (65,8%) pacientes. Também foram frequentes entre os idosos as seguintes doenças: insuficiência cardíaca (67; 35,3%), doença renal crônica (50; 26,3 %), *diabetes mellitus* (49; 25,8 %), doença pulmonar obstrutiva crônica/asma (37; 19,5 %) e doença cerebrovascular (31; 16,3 %).

Foi registrado um total de 828 medicamentos utilizados, dentre os quais foram identificados 158 medicamentos em diferentes apresentações farmacêuticas e em associações em doses fixas contendo de 2 a 4 fármacos. Após contabilização de fármacos isolados e exclusão dos repetidos, foram incluídos 159 fármacos no banco de dados para análise.

O número de medicamentos utilizados por paciente no domicílio apresentou mediana de 4,0 (IQR 3,0). Os medicamentos mais utilizados pelos pacientes do estudo, segundo a classificação ATC, foram aqueles que atuam no sistema cardiovascular (462; 55,8%), sangue e órgãos hematopoiéticos (90; 10,9%) e sistema nervoso (70; 8,5%). (Tabela 1). Observou-se também que 91 pacientes (47,9%) utilizavam 5 ou mais medicamentos em domicílio.

Entre os 190 pacientes incluídos no estudo verificou-se que 172 pacientes (90,5%) utilizaram pelo menos um fármaco com atividade sobre CYP450. Detectou-se que 157 pacientes (82,6%) utilizaram pelo menos um fármaco com atividade sobre CYP3A4 e 144 (75,8%), sobre CYP2D6. Em relação aos 159 fármacos utilizados, verificou-se que 94 (59,1%) exerciam atividade sobre enzimas do CYP450, sendo que desses, 79 (49,7%) exerciam atividade sobre CYP3A4 e 47 (29,6%) sobre CYP2D6 (Tabela 2).

Foi verificado que, dentre os fármacos utilizados em domicílio pelos participantes do estudo, 71 (44,7%) são metabolizados por CYP3A4, enquanto apenas 8 (5%) são substratos de CYP2E1. Verificou-se também que 47 (29,6%) fármacos são inibidores de CYP3A4; 36 (22,6%) inibem CYP2D6; e 29 (18,2%) inibem CYP1A2. Foram encontrados 15 medicamentos (9,4%) com atividade de indução sobre CYP3A4, entretanto não foram encontrados fármacos com potencial de induzir CYP2D6 (Tabela 3).

Dentre os 15 fármacos classificados como indutores de CYP3A4, 9 (60,0%) foram considerados indutores fortes e 6 (40,0%) foram considerados indutores fracos. Não foram encontrados indutores moderados. Já entre os 47 fármacos classificados como inibidores de CYP3A4, 23 (48,9%) foram classificados como inibidores fortes; 23 (48,9%) como

Tabela 1. Distribuição de Medicamentos utilizados pelos 190 idosos, segundo o nível 1 e 3 da classificação ATC. Belo Horizonte, Minas Gerais, 2010.

Classificação ATC*	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
1. Fármacos do sistema cardiovascular	462	55,8
C03A - Diuréticos de baixa potência, tiazídicos	42	5,1
C07A - Agentes beta-bloqueadores	70	8,5
C09A - Agentes com ação no sistema renina-angiotensina	82	9,9
C10A - Agentes moduladores de lipídeos	42	5,1
C03C - Diuréticos de alta potência	65	7,9
C08C - Bloqueadores seletivos dos canais de cálcio com principal efeito vascular	29	3,5
C09C - Antagonistas da angiotensina II	33	4,0
2. Fármacos que atuam no sangue e órgãos hematopoiéticos	90	10,9
B01A - Agentes antitrombóticos	80	9,7
3. Trato alimentar e metabolismo	80	9,7
A02B - Fármacos para úlcera péptica e doença do refluxo gastro-esofágico	24	2,9
A10A - Insulinas e análogos	21	2,5
A10B - Medicamentos hipoglicemiantes, exceto insulinas	22	2,7
4. Fármacos do sistema nervoso	70	8,5
N02A - Opióides	10	1,2
N03A - Antiepilepticos	11	1,3
N05A - Antipsicóticos	7	0,9
N06A - Antidepressivos	25	3,0
5. Fármacos do sistema respiratório	31	3,7
R03A - Adrenérgicos, inalantes	18	2,2
R03B - Outros fármacos para doenças obstrutivas das vias respiratórias, inalantes	7	0,9
6. Fármacos do sistema músculo esquelético	27	3,3
M01A - Antiinflamatórios e antireumáticos não esteroidais	16	1,9
M04A - Preparações antigotosas	7	0,9
7. Fármacos hormonais sistêmicas, exceto hormônios sexuais e insulinas	24	2,9
H02A - Corticóides de uso sistêmico	10	1,2
H03A - Fármacos da tireoide	13	1,6
8. Antiinfeciosos de ação sistêmica	19	2,3
J02A - Antimicóticos de uso sistêmico	2	0,2
J04A - Fármacos para o tratamento da tuberculose	4	0,5
J05A - Antivirais de ação direta	7	0,9
J01E - Sulfonamidas e trimetropim	2	0,2
Outros	105	12,7
Total	828	100

Tabela 2. Descrição da atividade sobre o CYP 450 dos 159 fármacos e frequência de utilização pelos 190 idosos. Belo Horizonte, Minas Gerais, 2010.

CYP	Medicamentos		Idosos	
	N	%	N	%
CYP3A4	79	49,7	157	82,6
CYP2D6	47	29,6	144	75,8
CYP1A2	44	27,7	127	66,8
CYP2C19	40	25,2	130	68,4
CYP2B6	22	13,8	58	30,5
CYP2E1	19	11,9	38	20,1

inibidores fracos, e apenas 1 (2,1%) como inibidor moderado (Quadro 1).

Com relação ao CYP2D6, dos 36 fármacos classificados como inibidores, 4 (11,1%) foram considerados inibidores fortes; 16 (44,4%), inibidores moderados; e 16 (44,4%), inibidores fracos (Quadro 2).

DISCUSSÃO

A investigação evidenciou alta frequência de idosos em utilização de medicamentos com atividade sobre o CYP450 no domicílio. No Canadá, 80% dos idosos com polifarmácia admitidos em um hospital geral utilizavam medicamentos

Tabela 3. Fármacos com atividade sobre isoenzimas do CYP450 utilizados pelos 190 idosos. Belo Horizonte, Minas Gerais (n=159).

Atividade	Número	%
CYP1A2		
Indutores	7	4,4
Inibidores	29	18,2
Substratos	21	13,2
CYP2B6		
Indutores	7	4,4
Inibidores	7	4,4
Substratos	13	8,2
CYP2C19		
Indutores	4	2,5
Inibidores	21	13,2
Substratos	27	17,0
CYP2D6		
Indutores	0	0
Inibidores	36	22,6
Substratos	36	22,6
CYP2E1		
Indutores	2	1,3
Inibidores	11	6,9
Substratos	8	5,0
CYP3A4		
Indutores	15	9,4
Inibidores	47	29,6
Substratos	71	44,7

com potencial para interações medicamentosas mediadas por enzimas do CYP.³ Estudo nacional realizado no Paraná com idosos não institucionalizados identificou que 61,4% dos idosos utilizavam medicamentos com atividade sobre CYP450.¹⁵ A maior frequência detectada nessa investigação (90,5%) pode ser explicada pelo perfil dos pacientes, portadores de polipatologias, com alto índice de comorbidade de Charlson e predomínio de doenças cardiovasculares. Além disso, apresentam probabilidade de serem portadores de doenças crônicas complexas pois estavam internados em um hospital de referência.

Foi verificado que a maioria dos fármacos utilizados exercia atividade sobre enzimas do CYP450, o que implica em alto potencial para ocorrência de interações medicamentosas. Entender o efeito de cada fármaco sobre o CYP450 se torna importante para orientar a prescrição de medicamentos a pacientes idosos, visto que interações medicamentosas podem reduzir ou aumentar o efeito dos mesmos, causando reações adversas.¹⁵

Dentre os fármacos utilizados, foram mais frequentes os que exercem atividade no CYP3A4 e CYP2D6. Esse achado está de acordo com a literatura, que apresenta estas

duas isoenzimas do CYP450 como sendo as mais significativas na metabolização de medicamentos.¹⁴ É crescente o interesse sobre as isoenzimas CYP3A4 e sua influência na farmacoterapia porque estima-se que estas sejam responsáveis pela metabolização de cerca de 50% dos medicamentos utilizados na prática clínica, porcentagem semelhante à encontrada neste estudo, que demonstrou que 44,7% dos medicamentos utilizados são metabolizados por CYP3A4. A elucidação do envolvimento da isoenzima CYP2D6 no metabolismo de fármacos psicoativos tem chamado a atenção para o risco de interações medicamentosas com essa classe terapêutica. Interações clinicamente relevantes entre inibidores da recaptção de serotonina, fluoxetina e paroxetina (ambos inibidores fortes de CYP2D6), e antidepressivos tricíclicos tem sido amplamente relatadas.¹⁶ Fluoxetina e paroxetina também podem inibir o metabolismo de beta-bloqueadores, levando à redução da pressão arterial e bradicardia, entre outros efeitos adversos. A inibição de CYP2D6 pode reduzir a formação de metabólitos ativos da codeína e tramadol, reduzindo a efetividade do tratamento com estes opióides. É importante lembrar que interações envolvendo inibidores seletivos da recaptção de serotonina ocorrem tardiamente, devido ao longo tempo de meia vida destes medicamentos.¹⁷

Infecções por HIV são uma preocupação crescente nos idosos, e, como resultado de melhorias na terapêutica, observa-se aumento da expectativa de vida nesta população.¹⁸ Os pacientes idosos são potencialmente mais complicados de tratar do que indivíduos mais jovens infectados pelo HIV, devido ao número de comorbidades associadas e aos efeitos fisiológicos do envelhecimento sobre a farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos. Os antiretrovirais identificados no estudo apresentam atividade de indução (ritonavir) e/ou inibição (atazanavir/ritonavir) de isoenzimas do citocromo P450, responsáveis pelo metabolismo de muitos medicamentos utilizados para o tratamento de comorbidades comuns entre idosos. A polifarmácia, observada frequentemente nesta população, aumenta significativamente a probabilidade de interações medicamentosas, que podem levar a reações adversas ou redução da efetividade do fármaco coadministrado e à redução da adesão ao antiretroviral.¹⁹

Em consonância com os estudos de transição demográfica, que indicam a feminização do envelhecimento, o sexo feminino predominou na casuística investigada. Este fenômeno está relacionado com o diferencial da mortalidade de sexos, cabendo às mulheres, desde a década de 1950, uma maior expectativa de vida.²⁰ A influência do sexo no metabolismo mediado por CYP3A4 é um aspecto importante que tem sido amplamente discutido. Para muitos fármacos metabolizados por CYP3A4, nenhuma diferença relacionada ao sexo tem sido relatada. Já para alguns substratos, como eritromicina, midazolam e verapamil, utilizados por pacientes deste estudo, esta diferença é observada, sendo que as mulheres tendem a metabolizar mais rápido que homens. Entretanto, quando diferenças são encontradas, aparentemente são mais pronunciadas em indivíduos mais jovens e menos significativas para idosos. Além disso, existem muitas inconsistências nos estudos que tratam desse tema. A explicação para a diferença no metabolismo relacionada ao sexo pode estar no fato de que CYP3A desempenha papel importante no metabolismo de hormônios sexuais, como estradiol e progesterona. Alguns estudos tem mostrado que certos esteroides tem capacidade de induzir/inibir enzimas CYP3A,

Quadro 1. Fármacos inibidores fracos, moderados e fortes e indutores fracos e fortes de CYP3A4

Inibidores			Indutores	
Fracos	Moderados	Fortes	Fracos	Fortes
Ácido Valproico	Ciclosporina	Amiodarona	Clonazepam	Ácido Valproico
Carbamazepina		Amitriptilina	Colchicina	Atorvastatina
Ciclofosfamida		Anlodipina	Diazepam	Carbamazepina
Clonazepam		Atazanavir	Pantoprazol	Dexametasona
Dexametasona		Atorvastatina	Prednisona	Efavirenz
Diazepam		Cafeína	Ritonavir	Fenitoína
Entacapone		Cimetidina		Fenobarbital
Glibenclamida		Diclofenaco		Rifampicina
Hidralazina		Diltiazem		Sinvastatina
Losartana		Efavirenz		
Mirtazapina		Eritromicina		
Omeprazol		Fluconazol		
Paracetamol		Fluoxetina		
Paroxetina		Haloperidol		
Pravastatina		Isoniazida		
Prednisona		Midazolam		
Propranolol		Nifedipina		
Risperidona		Norfloxacino		
Sildenafil		Nortriptilina		
Teofilina		Ritonavir		
Ticlopidina		Sertralina		
Trazodona		Sinvastatina		
Venlafaxina		Verapamil		

Quadro 2. Fármacos inibidores fracos, moderados e fortes de CYP2D6

Inibidores fracos	Inibidores moderados	Inibidores fortes
Ácido Valproico	Amiodarona	Fluoxetina
Codeína	Amitriptilina	Paroxetina
Diltiazem	Anlodipina	Ticlopidina
Efavirenz	Cimetidina	Tioridazina
Entacapone	Citalopram	
Metoprolol	Clomipramina	
Mirtazapina	Cloroquina	
Omeprazol	Haloperidol	
Pravastatina	Imipramina	
Propranolol	Isoniazida	
Ranitidina	Nifedipina	
Risperidona	Nortriptilina	
Sildenafil	Ritonavir	
Sinvastatina	Sertralina	
Timolol	Trazodona	
Venlafaxina	Verapamil	

possivelmente através da ligação a um ou mais domínios no sítio ativo das mesmas.²¹

Fatores associados à idade contribuem para redução da capacidade de metabolização de medicamentos. Muitos estudos mostram redução do *clearance* de substratos de CYP3A4

em idosos, e muitos deles demonstram que homens são mais suscetíveis à redução do *clearance* relacionada à idade do que mulheres da mesma idade.²¹ Esta redução não parece estar relacionada à diminuição da expressão ou da atividade de enzimas metabolizadoras, mas sim à polifarmácia e

redução do volume e fluxo sanguíneo hepático.²² Acredita-se que, com o envelhecimento, ocorra redução de 20-50% no fluxo sanguíneo hepático e que o volume hepático diminua em aproximadamente 20-30%, o que é mais relevante para substratos cujo *clearance* é altamente dependente do fluxo sanguíneo. Além disso, outras alterações fisiológicas observadas no envelhecimento, como redução da massa muscular e aumento do tecido adiposo, podem influenciar parâmetros farmacocinéticos, aumentando a vulnerabilidade a interações medicamentosas.^{15,21}

A redução da capacidade de metabolização observada em pacientes idosos é particularmente relevante para medicamentos de índice terapêutico estreito, incluindo antipsicóticos e antidepressivos, anticoagulantes e betabloqueadores.²² Entre os fármacos com essas características identificados neste estudo destaca-se propranolol, risperidona, fluoxetina, fenitoína e varfarina. Indivíduos anticoagulados com varfarina, fármaco de baixo índice terapêutico, em uso concomitante de fluconazol, um inibidor do CYP2C9, apresentam risco de episódios de sangramento devido à inibição do metabolismo do anticoagulante, mediada pelo antifúngico.¹⁷ Em idosos, a significância dessa interação é maior e deve ser monitorada a partir da introdução do fluconazol, para evitar eventos graves.

Antagonistas de canais de cálcio são prescritos para o tratamento de distúrbios cardiovasculares como hipertensão, arritmias e doença arterial coronariana. Um dos principais representantes desta classe, o verapamil, com frequência de utilização pequena neste estudo, é metabolizado principalmente por CYP3A. Porém, estudos que avaliam a influência da idade no *clearance* deste medicamento são inconsistentes. Um fator complicador para a avaliação do *clearance* do verapamil administrado por via oral é a sua atividade de substrato e inibidor da glicoproteína P, uma proteína transmembrana responsável por expulsar xenobióticos das células, prevenindo a acumulação intracelular. Alterações observadas no *clearance* de verapamil podem estar relacionadas não somente à atividade de CYP3A, mas também a interações com glicoproteína P. Esta sobreposição é relevante quando ocorre na mucosa intestinal, onde CYP3A e glicoproteína P estão co-localizadas. Assim, para aumentar a segurança no uso dos medicamentos, torna-se importante conhecer a atividade dos mesmos não somente sobre enzimas do CYP450, como também sobre a glicoproteína P.²¹

A terapia antiplaquetária dual com ácido acetilsalicílico e clopidogrel reduz eventos cardiovasculares após síndrome coronariana aguda ou implantação de stent, mas o aumento do risco de sangramento gastrointestinal como consequência desta associação muitas vezes leva à coadministração de inibidores da bomba de prótons (IBPs), como o omeprazol. IBPs são conhecidos por inibir CYP2C19, isoenzima envolvida na ativação do clopidogrel, administrado na forma de pró-fármaco. Os ensaios clínicos investigando interações entre IBPs e clopidogrel tem apresentado resultados conflitantes e estão sujeitos a críticas metodológicas. Entretanto, alguns estudos tem demonstrado que IBPs podem diminuir os efeitos antiplaquetários da clopidogrel, levantando preocupações sobre a segurança cardiovascular desta combinação de fármacos.²² A agência norte-americana Food and Drug Administration (FDA) recomenda a escolha de pantoprazol ao invés de omeprazol para pacientes em uso de clopidogrel, quando possível.¹⁷

O citalopram, um inibidor da recaptação de serotonina, tem sido associado a arritmias cardíacas devido ao prolongamento do intervalo QT dose-dependente. Como consequência, o FDA recomendou recentemente que a dose deste medicamento não ultrapasse 20 mg diários em idosos utilizando inibidores de CYP2C19.²³ Estudo prospectivo avaliou o prolongamento do intervalo QT entre pacientes geriátricos em uso concomitante de (S)-citalopram e omeprazol, sabidamente inibidor de CYP2C19, e concluiu que esta associação levou a um prolongamento estatisticamente significativo no intervalo QT, mesmo quando (S)-citalopram foi administrado em doses recomendadas pelo FDA.²⁴

Nem todas as isoenzimas do CYP450 parecem sofrer indução. Não há evidências na literatura de que CYP2D6 pode ser induzida por medicamentos.⁵ Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e ácido valpróico) e rifampicina estão entre os medicamentos classificados como indutores fortes de CYP3A4. A indução desta isoenzima pode resultar em redução da efetividade de medicamentos metabolizados por ela, quando utilizados concomitantemente.¹⁵ Alterações consequentes da indução de CYP3A4 por fenobarbital podem demorar entre 14 a 22 dias para serem observadas, em decorrência do longo tempo de meia vida deste medicamento. Diferentemente, a indução enzimática desencadeada pela rifampicina pode ser observada apenas 4 dias após sua administração.⁷ Alguns medicamentos, como rifampicina e fenitoína, podem induzir o seu próprio metabolismo mediado por CYP3A4, num processo denominado auto-indução. As consequências da auto-indução são o aumento do *clearance* e a redução do tempo de meia vida do medicamento, podendo resultar em um tipo de tolerância farmacocinética.^{4,7}

Em 2011, o FDA publicou um alerta de segurança para profissionais de saúde informando o risco de miopatia associado a altas doses de sinvastatina, metabolizada principalmente por CYP3A4. Muitas vezes, esse risco é aumentado por interações com fármacos inibidores desta isoenzima, que resultam em aumento dos níveis de sinvastatina no organismo. O FDA recomenda que a dose de sinvastatina não ultrapasse 20 mg diários, quando administrada com amiodarona ou anlodipino, e 10 mg diários quando administrada com verapamil ou diltiazem.²⁵

Conforme destacado acima, diversos medicamentos utilizados na prática clínica apresentam atividade sobre isoenzimas do CYP450 e, portanto, submetem pacientes ao risco de interações medicamentosas. Contudo, apesar do risco de interações, há evidências de que o uso de muitos destes medicamentos trazem grandes benefícios aos pacientes, sendo necessários na prática clínica. É importante considerar que muitos medicamentos utilizados pelos pacientes do presente estudo, como benzodiazepínicos e antidepressivos tricíclicos, além de representarem um risco de interações medicamentosas, são considerados inapropriados para idosos, devido à sua toxicidade ou baixa efetividade.¹⁵ Neste contexto, vale ressaltar a importância de ferramentas disponíveis na literatura com o objetivo de orientar a prescrição segura de medicamentos a pacientes idosos, como os critérios de Beers e Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions (STOPP).^{26,27}

Embora a produção científica sobre interações medicamentosas seja vasta, pacientes continuam a sofrer com reações adversas decorrentes dessas interações. Muitos estudos trazem informações detalhadas sobre a farmacocinética das

interações, mas apresentam como limitação a ausência ou escassez de informações sobre a relevância clínica das mesmas. Outra limitação dos estudos que abordam o tema é a falta de informações sobre o manejo adequado das interações medicamentosas. É importante que o profissional de saúde saiba quais medidas podem ser tomadas para reduzir o risco de efeitos adversos. Alguns manejos possíveis são: evitar a combinação de medicamentos, para os casos em que os riscos superam os benefícios do uso de determinado medicamento; ajuste de dose do fármaco que sofre a interação; espaçamento dos horários de administração, para fármacos que interagem entre si no trato gastrointestinal; e monitorização clínica e/ou laboratorial dos parâmetros de efetividade e segurança para detecção precoce da interação medicamentosa.^{28,29}

Ressalta-se a importância da informação farmacocinética para orientar os profissionais de saúde sobre a relevância clínica das interações medicamentosas e as possíveis medidas de manejo. É importante explicitar o processo farmacocinético e apresentar as isoenzimas do CYP P450 envolvidas, quando as interações estiverem relacionadas ao metabolismo. Essas medidas são essenciais no contexto de atenção à saúde de pacientes geriátricos, que, em razão da farmacoterapia complexa que geralmente apresentam, frequentemente fazem uso concomitante de medicamentos que atuam sobre isoenzimas do CYP P450. A significância clínica e os riscos associados às interações devem ser analisados pelo farmacêutico em conjunto com o médico, considerando a história clínica, as metas terapêuticas propostas e as opções de manejo para cada paciente idoso, bem como os medicamentos utilizados, o perfil farmacocinético dos mesmos e a atividade que exercem sobre CYP 450.

Essa investigação mostra a magnitude da utilização de medicamentos com ação no CYP450 por idosos e traz contribuições substanciais para a prática clínica. Entretanto, apresenta como limitações o delineamento retrospectivo, que pode gerar viés em relação ao perfil de medicamentos; e a forma de coleta de dados, que foram obtidos a partir de registros realizados por profissionais da assistência à saúde, e, portanto, podem estar sujeitos a variações. Além disso, fitoterápicos, medicamentos utilizados para condições agudas e por automedicação não foram incluídos na análise.

CONCLUSÃO

A utilização de medicamentos com ação no CYP450 é frequente por idosos. Na prática clínica é importante a informação acerca da atividade dos fármacos sobre o CYP450, para subsidiar as decisões clínicas da equipe de saúde em relação à farmacoterapia do idoso, contribuindo assim para maior segurança e efetividade no uso dos medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. Veras R. Envelhecimento populacional e as informações de saúde do PNAD: demandas e desafios contemporâneos. *Cad Saúde Pública* 2007; 23(10):2463-6.
2. Carvalho MFC, Romano-Lieber NS, Bergsten-Mendes G, Secoli SR, Ribeiro E, Lebrão ML et al. Polifarmácia entre idosos do município de São Paulo - Estudo SABE. *Rev Bras Epidemiol* 2012; 15(4): 817-827.
3. Doan J, Zakrzewski-Jakubiak H, Roy J, Turgeon J, Tanenbaum C. Prevalence and risk of potential cytochrome P450-mediated drug-drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 324-332.
4. Zhou SF. Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4. *Current Drug Metabolism* 2008; 9: 310-322.
5. Doligalski, CT, Logan AT, Silverman A. Drug interactions: a primer for the gastroenterologist. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 8(6): 373-383.
6. Cheng JWM, Frishman WH, Aronow WS. Updates on cytochrome P450-mediated cardiovascular drug interactions. *Am J Ther* 2009; 16: 155-163.
7. Kalra BS. Cytochrome P450 Enzyme isoforms and their therapeutic implications: an update. *Indian J Med Sci* 2007; 61(1): 102-116.
8. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1997; 47:1245-1251.
9. World Healthy Organization. Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology [homepage na internet]. Anatomical therapeutic chemical classification (ATC Code). [Acesso em 30 jul 2015] Disponível em: http://whocc.no/atc_ddd_index.
10. Dicionário de especialidades farmacêuticas: DEF 2011/12. 40 ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas; 2011.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [homepage na internet]. Bulário eletrônico.[Acesso em 30 mai 2013]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp.
12. Tatro DS. Drug interaction facts: the authority on drug interactions 2013/2012. Missouri: Wolters Kluwer Health; 2012.
13. Semla TP, Beizer JL, Higbee MD. Geriatric dosage handbook: including clinical recommendations and monitoring guidelines. 15 ed. Hudson: Lexi-Comp Inc.; 2010.
14. Linch T, Price A. the effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician* 2007; 76: 391-396.
15. Cabrera MAS, Dip RM, Furlan MO, Rodrigues SL. Use of drugs that act on the cytochrome P450 system in the elderly. *Clinics* 2009; 64(4): 273-278.
16. Davies SJC, Eayrs S, Pratt P, Lennard MS. Potential for drug interactions involving cytochromes P450 2D6 and 3A4 on general adult psychiatric and functional elderly psychiatric wards. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57(4): 464-472.
17. Cascorbi I. Drug interactions: principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109 (33): 546-556.
18. Vouri SM, Blaszczyk AT. HIV: a growing concern in the elderly population. *Consult Pharm* 2012; 27(5): 358-364.
19. Nachega JB, Hsu AJ, Uthman OA, Spinewine A, Pham PA. Antiretroviral therapy adherence and drug-drug interactions in the aging HIV population. *AIDS* 2012; 31(26): 39-53.

20. Nicodemo D, Godoi MP. Juventude dos anos 60-70 e envelhecimento: estudo de casos sobre feminização e direitos de mulheres idosas. *Revista Ciência em Extensão* 2010; 6(1): 40-53.
21. Cotreau MM, Moltke LL, Grennblatt DJ. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(1): 33-60.
22. D'ugo E, Rossi S, Caterina DR. Proton pump inhibitors and clopidogrel: an association to avoid? *Intern Emerg Med*. 2014; 9(1):11 -22.
23. Food and Drug Administration [homepage na internet]. FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. [Acesso em 14 nov 2015] Disponível em <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm256581.htm>.
24. Bibian C, Quilez RM, Gil J, Constante Y, Garcia-Arilla E, Lozano R. Clinical relevance of the (S)-citalopram-omeprazole interaction in geriatric patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 ; 77(6): 1086-7.
25. Food and Drug Administration. [homepage na internet]. FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses. [Acesso em 14 nov 2015]. Disponível em www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm297391.htm.
26. American Geriatrics Society. 2012 Beers criteria update expert panel. American Geriatrics Society updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60:616-631.
27. Gallagher P, Rayn C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening tool of older person's prescriptions) and START (Screening tool to alert doctors to right treatment). consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008; 46: 72-83.
28. Hansten PD. Drug interaction management. *Pharm World Sci* 2003; 25(3): 94-97.
29. Zakrzewski-Jakubiak H, Doan J, Lamoreux P, Singh D, Turgeon J, Tannenbaum C. Detection and prevention of drug-drug interactions in the hospitalized elderly: utility of new cytochrome P450 -based software. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011; 9(6): 461-470.