



Andrea Sofia Batista da Silva

Interações medicamentosas com antineoplásicos: impacto clínico na segurança do doente

Dissertação do upgrade ao Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela Professora Doutora Ana Cristina Rama
apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Junho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Andrea Sofia Batista da Silva

**Interações medicamentosas com antineoplásicos:
impacto clínico na segurança do doente**

Universidade de Coimbra

Faculdade de Farmácia

Coimbra, 2016

Interações medicamentosas com antineoplásicos: impacto clínico na segurança do doente

Monografia apresentada para obtenção de grau
de mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientadora: Professora Doutora Ana Cristina Rama

Agradecimentos

Em primeiro lugar vem sempre a família, por isso deixo o meu agradecimento aos meus pais e marido, pela ajuda e compreensão. Aos meus filhos, pelo carinho.

À Senhora Professora Doutora Ana Cistina Rama, minha orientadora neste trabalho, gostaria de agradecer pela disponibilidade, conselhos, atenção e principalmente por tudo o que me ensinou e conhecimentos que me transmitiu.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	8
FATORES DE RISCO DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	10
MECANISMOS DE INTERAÇÃO	12
CITOCROMO P450	13
GLICOPROTEÍNA P	15
OBJETIVO	16
MATERIAL E MÉTODOS	17
RESULTADOS	19
DISCUSSÃO	29
CONCLUSÃO	32
BIBLIOGRAFIA	33

Índice de tabelas e figuras

Tabela 1: Base de dados de interações medicamentosas relevantes com o antineoplásico axitinib.

Tabela 2: Antineoplásicos em estudo com metabolização pelas isoenzimas do citocromo P450.

Tabela 3: Antineoplásicos em estudo com metabolização pelas isoenzimas do citocromo P450.

Figura 1: Medicamentos antineoplásicos com maior número de interações medicamentosas encontradas.

Figura 2: Principais grupos de medicamentos que mostraram interações medicamentosas com os antineoplásicos em estudo.

Acrónimos

BD – Base de Dados

CYP450 – Citocromo P450

Gp P – Glicoproteína P

IM – Interação medicamentosa

INR – Taxa Normalizada Internacional

IPOCFG – Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E.P.E.

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SNC – Sistema Nervoso Central

Resumo

As interações medicamentosas podem ter grande impacto em doentes oncológicos. Estes têm vários fatores de risco que propiciam a sua ocorrência. Para o seu tratamento são usadas múltiplas combinações de antineoplásicos e ainda são administrados vários medicamentos concomitantemente. As interações podem afetar a farmacocinética e a farmacodinâmica do medicamento, com consequências clínicas relevantes, como diminuição do efeito terapêutico ou aumento de toxicidade. Os mecanismos de interação mais importantes são a metabolização pelo citocromo P450 e a via da glicoproteína P. Foi elaborada uma base de dados, com a descrição das possíveis interações medicamentosas com os antineoplásicos do formulário no Instituto Português de Oncologia de Coimbra. É muito importante conhecer as interações possíveis aquando da prescrição. O papel do farmacêutico é fornecer esta informação, no sentido de aumentar a segurança do doente.

Palavras-chave: Interações medicamentosas, antineoplásicos, citocromo P450, glicoproteína P

Abstract

Drug–drug interactions can have a major impact in cancer patients. These patients have several risk factors for interactions. They are treated with combinations of multiple anticancer drugs and other drugs given concomitantly. Interactions can affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antineoplastic drugs, with significant clinical consequences, like decreased therapeutic efficacy or increased toxicity. An important mechanism of interactions is the metabolism by cytochrome P450 and P-glycoprotein transport. A data base was created with all the antineoplastic drugs used and possible drug–drug interactions in Portuguese Oncology Institute of Coimbra. It is important to be aware of possible interactions between the drugs prescribed. The role of the pharmacist is to provide this information, in order to promote the patient safety.

Key-words: Drug-drug interactions, cytotoxics, cytochrome 450, glycoprotein P

INTRODUÇÃO

A administração de um medicamento resulta em vários efeitos no organismo. O efeito terapêutico será o desejado para a situação clínica em particular, todos os outros que não contribuem para o tratamento da patologia são considerados adversos, secundários ou indesejáveis. De um modo geral, os medicamentos são estranhos ao organismo e este necessita de os eliminar o mais rapidamente possível. Para isso, sofrem biotransformação de forma a torna-los facilmente excretáveis (1).

Quando se administra mais do que um medicamento pode ocorrer uma interação medicamentosa (IM), sendo o efeito de um medicamento modificado pela presença de outro medicamento, comida, bebida ou outro agente químico, traduzindo-se numa resposta farmacológica distinta da esperável (2). Como consequência de uma IM podem resultar efeitos benéficos, alterações sem manifestação clínica, diminuição da efetividade terapêutica ou toxicidade (3). As interações em Oncologia são comuns e, por vezes ignoradas, uma vez que é expectável ver nestes doentes respostas terapêuticas com efeitos secundários associados. Num estudo de prevalência de IM em doentes a realizar tratamento antineoplásico, foi identificado risco de pelo menos uma IM em mais de metade dos doentes, sendo considerada grave em 34% dos casos e que poderia levar a reações adversas graves (4).

A utilização racional do medicamento baseia-se na demonstração favorável da relação risco/benefício para a(s) indicação(s) terapêutica(s). Contudo, os estudos experimentais têm limitações, levando a que o perfil de segurança do medicamento não seja totalmente conhecido, no momento da sua introdução no mercado. Assim, a utilização do medicamento na população geral, heterogénea, propicia a ocorrência de interações medicamentosas não detetadas anteriormente, das quais podem resultar reações adversas de natureza e gravidade variáveis (3). Apesar da seleção de doentes durante os ensaios clínicos, tem sido reportado que 20-30% das reações adversas observadas no decorrer dos ensaios clínicos são causadas por interações medicamentosas (5).

Os medicamentos antineoplásicos devem ser dos fármacos com maior toxicidade usados hoje em dia. A pequena margem de segurança e a eficácia extremamente dependente do esquema de administração, obrigam a um conhecimento rigoroso das suas características farmacológicas, para que possam ser usados com vantagem (6).

A terapêutica antineoplásica tornou-se cada vez mais personalizada. Para além dos medicamentos clássicos, surgiram os fármacos para recetores alvo, como os anticorpos monoclonais, que se caracterizam pela especificidade do mecanismo de ação (7). O significado clínico de interações com estes medicamentos pode ter mais impacto do que com outros medicamentos, pela sua estreita margem terapêutica e pelos efeitos secundários potencialmente fatais, podendo comprometer a segurança do doente oncológico. Por outro lado, é igualmente relevante quando a IM contribui para a redução da biodisponibilidade do medicamento antineoplásico e conseqüentemente poderá contribuir para falta de efetividade.

Alguns fatores, relacionados com o medicamento e com o doente, favorecem a ocorrência de IM durante a terapêutica com antineoplásicos. Nos últimos anos têm surgido cada vez mais formulações orais, que têm maior potencial para interações. É de realçar que o doente oncológico é polimedicado, sendo os protocolos de quimioterapia compostos por vários antineoplásicos e por vários medicamentos de suporte. Estes doentes, por vezes, fazem terapêutica oncológica durante vários anos, o que requer um acompanhamento contínuo. Um número elevado de doentes oncológicos em ambulatório, cerca de um terço, estará exposto a uma potencial IM e o risco estará subestimado (8). As IMs podem acontecer, com maior ou menor impacto clínico, e a falta de reconhecimento pode causar, por um lado falência do tratamento, e por outro sobredosagem, mas sempre com conseqüências clínicas importantes.

Para o farmacêutico, o desafio será cada vez maior, uma vez que é o profissional de saúde especialista no medicamento e indicado para acompanhar todos os cuidados para a otimização da terapêutica antineoplásica. Nesta área, será necessário manter a informação atualizada e disponibilizá-la ao oncologista aquando da prescrição, mas também prestar todos os esclarecimentos diretamente ao doente, em especial nos tratamentos em regime de ambulatório.

A informação sobre interações medicamentosas é acessível através de bases de dados. Geralmente é baseada em relatos clínicos ou em dados *in vitro* obtidos para um determinado medicamento conhecido por ser um indutor ou inibidor enzimático. Assim, será necessário consultar várias fontes para obter informação o mais completa possível.

Fatores de risco de interações medicamentosas

Os fatores de risco de IMs podem estar relacionados tanto com o doente como com os medicamentos.

Os doentes não respondem todos de forma uniforme ao mesmo medicamento. Há muitas variáveis que influenciam: genética, etnia, género, função renal e hepática, comorbilidades, alergias, estado nutricional, idade, entre outros (2).

Os doentes mais suscetíveis à ocorrência de interações são os que tomam vários medicamentos concomitantemente (polimedicação), os que têm uma doença aguda ou doença instável (por exemplo *diabetes mellitus*, epilepsia, demência), os que dependem de terapêutica crónica, aqueles cuja função renal ou hepática está comprometida, e os doentes com mais do que um médico prescritor.

Neste contexto, o doente oncológico é muito complexo, sendo necessária a prescrição de medicamentos de várias classes terapêuticas para o seu tratamento (7). Assim, a probabilidade de interação entre os vários fármacos é elevada. Muitas destas IM têm uma importância relativa, uma vez que poderão ser pouco lesivas ou até desejáveis. Porém, estão descritas interações que poderão causar efeitos adversos graves, podendo ser a causa de morte de cerca de 4% dos doentes oncológicos (4).

O doente a realizar terapêutica oncológica pode apresentar vários sintomas e/ou comorbilidades no decorrer do seu tratamento, nomeadamente infeções bacterianas e fúngicas, distúrbios neurológicos e psiquiátricos (depressão, insónia, convulsões, ansiedade), sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, acidez gástrica, refluxo gastro-esofágico, diarreia, obstipação), eventos cardiovasculares (hipertensão, trombo-embolismo), hiperglicemia, episódios alérgicos, dor, entre outros. Estas situações geralmente acarretam um elevado número de medicamentos.

A idade dos doentes oncológicos está a aumentar e geralmente estes doentes mais velhos já têm muitas comorbilidades, para as quais também recebem medicação (4) (9). A idade mais avançada, com as consequentes alterações fisiológicas e fisiopatológicas, acarreta um risco acrescido de IM. Assim, os doentes idosos são mais vulneráveis, devido a alterações como o aumento do pH gástrico, diminuição da superfície de absorção, da motilidade intestinal e do débito sanguíneo, apresentando patologias crónicas, como insuficiência hepática e renal, que dificultam a metabolização e excreção. Cerca de 80% dos doentes com mais de 65 anos apresentam comorbilidades (10). Também a população mais velha tem fatores que propiciam o uso inapropriado de medicamentos: estado funcional, literacia, desempenho cognitivo e má adesão terapêutica (10). Por outro lado, a população pediátrica, pelas diferenças nas vias metabólicas, constitui também um grupo de risco (3).

Os polimorfismos genéticos das enzimas metabolizadoras e transportadoras de fármacos também têm influência na ocorrência e na gravidade das interações. Para a mesma dose de um fármaco, existe um risco acrescido de toxicidade para metabolizadores lentos e de ineficácia terapêutica em metabolizadores rápidos (3).

Quanto aos fatores relacionados com o medicamento, é de referir a sua potência como indutor ou inibidor enzimático.

A margem terapêutica é relevante para o impacto clínico das interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Já a ligação às proteínas plasmáticas raramente está associada a interações medicamentosas clinicamente relevantes (3), com exceção dos medicamentos com extensa ligação.

Também a via de administração é importante, já que os fármacos administrados pela mesma via têm uma maior possibilidade de sofrerem interações medicamentosas. A posologia também é relevante, dado que muitas das interações são dose-dependentes, isto é, quanto maior a dose maior a possibilidade de interação.

É ainda de realçar que os medicamentos recentemente comercializados têm potencial para IM não descritas, pelo que devem ser sempre analisadas com especial atenção.

Um fator de risco importante a ter em conta será o acompanhamento do doente por diferentes médicos e em diferentes níveis de cuidados de saúde (meio hospitalar, cuidados primários). Igualmente relevantes são os produtos de automedicação e terapias alternativas,

incluindo suplementos vitamínicos, que os doentes tomam e muitas vezes são desconhecidos do médico assistente (3).

Mecanismos de interação

As interações podem ser classificadas em farmacêuticas (ou físico-químicas) e terapêuticas, como farmacodinâmicas ou farmacocinéticas (3).

As interações farmacêuticas ocorrem antes da administração, quando dois fármacos são incompatíveis química e/ou fisicamente. Estas interações de fármacos *in vitro*, isto é, a sua interação quando misturados em soluções para administração endovenosa, são mais corretamente designadas por incompatibilidades farmacêuticas e não são, geralmente, consideradas como interações medicamentosas por ocorrerem antes da entrada no organismo (11).

As interações farmacodinâmicas estão relacionadas com a alteração no efeito terapêutico, que pode ser aditivo, sinérgico ou antagonista; como por exemplo a administração de fluoruracilo e folinato, em que há um aumento de efeito citotóxico do fluoruracilo; ou com o aumento da toxicidade, como por exemplo a ototoxicidade pela administração de cisplatina e furosemida (4).

As interações farmacocinéticas referem-se à influência na absorção, distribuição, metabolismo ou eliminação do medicamento. Nesta categoria existem mecanismos diferentes para interações: inibição ou indução enzimática levando ao aumento da toxicidade; inibição ou indução enzimática, levando a diminuição do efeito terapêutico; alterações na eliminação do medicamento; polimorfismos genéticos nos processos metabólicos (12).

Devido à coadministração de medicamentos ou de medicamentos com alimentos, o mecanismo de absorção pode ficar comprometido por vários motivos, como a formação de complexos ou sais, todavia é possível a sua prevenção pela administração separada. Esta via torna-se clinicamente relevante no caso dos antineoplásicos que causam lesões na mucosa gastrointestinal.

O principal mecanismo de interação ao nível da distribuição prende-se com a capacidade de ligação às proteínas plasmáticas, que pode originar um aumento transitório da fração livre. Interações clinicamente significativas podem ocorrer quando em presença de medicamentos com elevada extensão de ligação a proteínas, como por exemplo a furosemida, que apresenta uma percentagem de ligação às proteínas de 99%, e ainda o cetoconazol, naproxeno, varfarina, entre outros.

Poucos medicamentos são hidrossolúveis o suficiente para terem a excreção renal como via principal de eliminação, e nestes casos a nefrotoxicidade pode levar a aumento da concentração do fármaco com consequências graves (por exemplo: digoxina e lítio).

Uma IM farmacocinética pode resultar da inibição do transportador glicoproteína P (Gp P), que ao alterar a sua atividade pode influenciar a biodisponibilidade do fármaco antineoplásico (4).

É nas vias de metabolização que encontramos maior fonte de variabilidade e a maior fatia de responsabilidade quanto à forma imprevisível de resposta a medicamentos (1). Assim será também o processo com maior potencial para a ocorrência de IMs, já que a maioria das interações resulta do cruzamento entre vias metabólicas do processo de biotransformação, principalmente das que se encontram relacionadas com o citocromo P450 (CYP450). Cerca de 86% das IMs ocorrem por esta via (5).

Citocromo P450

O citocromo P450 é assim designado porque quando combinado com monóxido de carbono absorve luz a 450nm. É uma família de hemoproteínas estreitamente relacionadas, tendo sido identificadas várias isoenzimas, tanto no homem como nos animais. No ser humano foram identificadas três grandes famílias (1).

As enzimas do citocromo P450 são importantes na biossíntese e degradação de compostos endógenos, como lípidos, esteroides ou vitaminas. Também metabolizam muitos químicos presentes na dieta ou no ambiente, assim como medicamentos. As enzimas do CYP450 reduzem ou alteram a atividade farmacológica de muitos medicamentos e facilitam a sua eliminação (13).

O fígado é o principal local onde ocorre metabolismo pelo CYP450, mas os enterócitos no epitélio do intestino delgado também são um local importante. Muitos

antineoplásicos sofrem metabolização por esta via, sendo por isso determinante na ocorrência de várias interações que podem resultar em toxicidade, redução do efeito farmacológico ou reações adversas.

Estas enzimas são classificadas com base na semelhança dos seus aminoácidos e são designadas por um número (família 1, 2 e 3), seguido por uma letra (subfamília, de A a E) (1). Cada enzima tem um número individual dentro da subfamília. Existem várias isoenzimas diferentes, mas a CYP 2D6 e CYP 3A4 incluem cerca de 80% de todas as isoformas. A CYP 3A4 é a mais relevante para a ocorrência de IM e a mais estudada.

A identificação de substratos, indutores ou inibidores deste citocromo pode contribuir para prevenir a ocorrência de interações com significado clínico (14) (1).

Apesar de existirem numerosas substâncias capazes de induzir o metabolismo, o fenómeno de indução apresenta alguma seletividade, pelo que diferentes isoenzimas são induzidas por indutores específicos. No caso do citocromo P450, existem 5 tipos de indutores: hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (ex: omeprazole), tipo barbitúrico (ex: fenobarbital e fenitoína), tipo etanol (ex: isoniazida), tipo esteroide (ex: dexametasona, rifampicina, eritromicina), tipo proliferadores de peroxissomas (ex: clofibrato) (1). Vários fatores podem afetar esta metabolização. A indução enzimática resulta na aceleração da biotransformação e conseqüentemente redução da fração não metabolizada, com diminuição de eficácia ou aumento de toxicidade, no caso dos metabolitos ativos.

A inibição enzimática ocorre quando dois fármacos competem entre si para o mesmo recetor. Poderá ser competitiva ou não competitiva. O inibidor mais potente vai predominar, levando à diminuição do metabolismo do outro fármaco. Em muitos casos resulta no aumento de toxicidade (1).

Estas IM são potenciais e só assumem importância clínica quando um dos fármacos se comporta como inibidor ou indutor potente, a isoenzima é a principal via de eliminação do fármaco, o transportador é determinante no metabolismo do fármaco ou ainda quando ocorre uma alteração significativa da concentração plasmática do fármaco (3). Os fatores que contribuem para a variabilidade na biotransformação incluem polimorfismo genético, doença, idade e género (14).

Glicoproteína P

A glicoproteína P (Gp P) está localizada principalmente na membrana plasmática e está envolvida na multirresistência a fármacos. Age como uma bomba de transporte ATP-dependente, que funciona como barreira fisiológica, transportando fármacos e xenobióticos para o exterior das células do fígado, rins, cérebro, trato gastrointestinal, das células tumorais e das células da barreira hemato-encefálica.

A Gp P reconhece e transporta através da membrana celular uma variedade de compostos, prevenindo a acumulação intracelular destes. Estes compostos não possuem relação estrutural ou farmacológica entre si, incluindo antineoplásicos, imunossupressores, hormonas, bloqueadores dos canais de cálcio, β -bloqueadores, antipsicóticos e antidepressores, glicosídeos cardíacos, inibidores da protéase do vírus da imunodeficiência humana (15) (16).

A Gp P apresenta um papel de proteção do organismo contra agentes xenobióticos. Pode limitar a entrada de fármacos após a sua administração oral, promover a eliminação de fármacos excretando-os na bilis e urina, e também prevenir a acumulação em tecidos sensíveis, como o cérebro. No enterócito, tem um papel fundamental na biodisponibilidade e na depuração intestinal de certos fármacos. Assim, também está relacionada com interações medicamentosas que ocorrem durante a administração concomitante de substratos, indutores e/ou inibidores. Estas IMs podem diminuir a eficácia terapêutica ou potenciar toxicidade.

Várias IMs são causadas pelo envolvimento tanto da Gp P como do CYP450 (17) (16).

OBJETIVO

Esta monografia tem como objetivo principal criar uma base de dados interna do Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E.P.E. (IPOCFG) de interações medicamentosas com antineoplásicos.

MATERIAL E MÉTODOS

Os medicamentos antineoplásicos em estudo são os que constavam do formulário do IPOCFG em Janeiro de 2016.

Para que este trabalho seja desenvolvido será necessário identificar os diversos tipos de IMs, as várias classificações, denominações, terminologias e bibliografia disponíveis.

As interações medicamentosas foram consultadas em várias fontes:

- RCM de cada medicamento, disponível no site <https://www.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php> e <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- bases de dados bibliográficas “drug interaction checker” disponíveis em www.drugs.com e em <http://reference.medscape.com>
- livro “Drug Interactions in the Therapy of Malignant Tumors”, I. Bornmann e K. Herdrich, 6th edition

Foram selecionadas as IMs consideradas prejudiciais ao doente, graves e moderadas. As interações classificadas como minor não foram consideradas. Quanto à intensidade da IM, foi considerada a classificação de severidade mais grave, quando não era a mesma nas duas BD.

Foram excluídas as interações entre antineoplásicos cujo fundamento era aumento de toxicidade, uma vez que a utilização conjunta destes medicamentos está definida em protocolos e sujeita às indicações do RCM. Também não foram inseridas as interações com vacinas, medicamentos antirretrovirais ou com outros imunossuppressores, uma vez que estes ao interferir com o sistema imunitário, implicam sempre aumento de toxicidade potencialmente fatal e requerem à partida uma avaliação criteriosa por parte do oncologista para o seu uso concomitantemente com antineoplásicos.

Para obter bibliografia de suporte foi consultada a biblioteca digital disponível na intranet do IPOCFG, Ovid, Clinical Key e Medline, com as seguintes palavras-chave [“drug interactions” AND “cytotoxic drugs”], [CYP450, cytochrome P450], [“P-glycoprotein” AND “interactions”], com publicação entre 2000-2016. Foram considerados todos os artigos cujo resumo era relevante no contexto deste trabalho e com texto integral disponível.

A informação foi compilada numa base de dados interna, em formato Excel. A informação foi registada numa folha individual para cada medicamento e foi construída uma grelha com os seguintes campos de forma a facilitar a consulta:

- P450 - Indica se a interação em causa resulta de alterações no metabolismo por este citocromo.
- Gp P - Indica se a interação em causa resulta da via do transportador glicoproteína P.
- Medicamento 1 - Antineoplásico.
- Medicamento 2 - Medicamento ou medicamentos de determinado grupo terapêutico com interação com o antineoplásico.
- Efeito - Descrição da alteração farmacocinética ou farmacodinâmica resultante da coadministração dos dois medicamentos.
- Sinais e sintomas - Indicação de alterações fisiopatológicas que poderão surgir como resultado da interação medicamentosa.
- Classificação - Distinção entre grave e moderada consoante a fonte bibliográfica consultada.
- Recomendação - Indicação de medidas a adotar para prevenir ou minimizar os efeitos da interação medicamentosa.
- Fonte bibliográfica - Foram consultadas as quatro fontes bibliográficas descritas anteriormente.
- Data - Corresponde à data em que foi feita a consulta da informação.

Foi utilizada a classificação ATC dos medicamentos para a análise dos resultados, retirada do site da OMS (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).

RESULTADOS

Nesta pesquisa foram incluídos 70 medicamentos antineoplásicos, tanto injetáveis como orais, que constam do formulário do Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E.P.E..

A informação recolhida foi introduzida num ficheiro Excel, que será apresentado em formato digital, pela sua dimensão.

Como exemplo, na tabela I estão descritas as interações encontradas para o primeiro medicamento estudado, o Axitinib.

Tabela I: Base de dados de interações medicamentosas relevantes com o antineoplásico axitinib.

P450	Gp P	MEDICAMENTO 1	MEDICAMENTO 2	EFEITO	SINAIS E SINTOMAS	CLASS.	RECOMENDAÇÃO	FONTE BIB	DATA
3A4		Axitinib	Ácido valproico	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Amiodarona	↑I		G	N Rec	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Amlodipina	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Antifúngicos azóis	↑I			N Rec. Ajuste de dose.	RCM (Inlyta®), 2, 3, 4	29-03-2016
3A4		Axitinib	Aprepitant, fosaprepitant	↑I		G	N Rec	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Betametasona	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Bromocriptina	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Calcitriol	↓I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Carbamazepina, oxcarbazepina	↓I			CI	RCM (Inlyta®), 2, 3	29-03-2016
3A4		Axitinib	Cimetidina	↑I		G	N Rec	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Ciprofloxacina	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Cisapride	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Claritromicina, eritromicina	↑I	Cefaleias, náuseas.	G	N Rec. Ajuste de dose.	RCM (Inlyta®), 2, 3	29-03-2016
3A4		Axitinib	Clemastina	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Clobazam	↓I		G	CI	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Cloranfenicol	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Clotrimazol	↑I		G	N Rec	3	07-04-2016

P450	Gp P	MEDICAMENTO 1	MEDICAMENTO 2	EFEITO	SINAIS E SINTOMAS	CLASS.	RECOMENDAÇÃO	FONTE BIB	DATA
3A4		Axitinib	Clozapina	↑I		G	N Rec	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Colquicina	↓I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Dexametasona	↓I		G	CI	RCM (Inlyta®), 3	29-03-2016
3A4		Axitinib	Diazepam	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Diclofenac	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Diltiazem	↑I		G	N Rec	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Doxiciclina	↑I		G	N Rec	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Entacapona	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Estatinas	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Felodipina	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Fenitoína	↓I			CI	RCM (Inlyta®), 2, 3	29-03-2016
3A4		Axitinib	Fenobarbital	↓I			CI	RCM (Inlyta®), 2, 3	29-03-2016
3A4		Axitinib	Fluconazol	↑I		G	N Rec	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Fluoxetina, paroxetina	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Haloperidol	↑2		G	N Rec	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Hidrocortisona	↓I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Inibidores da bomba de protões	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Irbesartan, losartan	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Isoniazida	↑I		G	N Rec. Ajuste de dose.	3	07-04-2016

P450	Gp P	MEDICAMENTO 1	MEDICAMENTO 2	EFEITO	SINAIS E SINTOMAS	CLASS.	RECOMENDAÇÃO	FONTE BIB	DATA
3A4		Axitinib	Lidocaína	↑I		G	N Rec	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Metilprednisolona, prednisolona	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Metirapona	↓I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Metronidazol	↑I		G	N Rec	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Micafungina	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Midazolam	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Mirtazapina	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Nifedipina	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Norfloxacina	↑I		G	N Rec. Ajuste de dose.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Olanzapina	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Oxibutinina	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Paracetamol	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Pilocarpina	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Primidona	↓I		G	CI	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Progesterona intravaginal gel	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Propofol	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Rifampicina	↓I			CI	RCM (Inlyta®), 3	29-03-2016
3A4		Axitinib	Risperidona	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Selegilina	↑I		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Sertralina	↑I		G	N Rec. Ajuste de dose.	3	07-04-2016
1A2		Axitinib	Teofilina	↑2				RCM (Inlyta®)	29-03-2016

P450	Gp P	MEDICAMENTO 1	MEDICAMENTO 2	EFEITO	SINAIS E SINTOMAS	CLASS.	RECOMENDAÇÃO	FONTE BIB	DATA
3A4		Axitinib	Tetraciclina	↑1		G	N Rec. Ajuste de dose.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Ticlopidina	↑1		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Topiramato	↓1		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Trazodona	↑1		M	Monit.	3	07-04-2016
3A4		Axitinib	Verapamil	↑1		G	N Rec. Ajuste de dose.	3	07-04-2016

Legenda:

↑1: Aumento do efeito / concentração do medicamento 1.

↓1: Diminuição do efeito / concentração do medicamento 1.

↑2: Aumento do efeito / concentração do medicamento 2.

↓2: Diminuição do efeito / concentração do medicamento 2.

↓ absorção 2: Diminuição da absorção do medicamento 2.

↓ absorção 1: Diminuição da absorção do medicamento 1.

↑ T_{1/2} 1: Diminuição do tempo de semi-vida do medicamento 1.

↑ eliminação 1: Aumento da eliminação do medicamento 1.

T: Aumento de toxicidade.

M: Moderada.

G: Grave.

N Rec: combinação não recomendada.

Monit.: Monitorização.

CI: Combinação contraindicada.

2: www.drugs.com

3: <http://reference.medscape.com>

4: Livro "Drug Interactions in the Therapy of Malignant Tumors", L. Bornmann, K. Herdrich, 6th edition, Baxter Oncology

O total de IMs encontradas foi de 1941; das quais 564 (29%) eram consideradas grave em pelo menos uma das BD, e 1281 (66%) eram moderadas.

Como combinações antineoplásico/medicamento não recomendadas foram encontradas 338 (17%), enquanto que contraindicadas foram encontradas 176 (9%). As restantes requerem monitorização e/ou precaução.

De realçar que apenas 18% das IMs estavam mencionadas no respetivo RCM do medicamento antineoplásico. Por outro lado, só 14% das IMs estavam descritas em pelo menos três fontes bibliográficas.

As fontes bibliográficas consultadas revelaram pouca informação na área de sinais e sintomas possíveis de apresentar pelo doente. Apenas foi possível completar essa informação em menos de metade das interações descritas (47%).

Quanto aos efeitos que resultam da interação, o aumento de toxicidade foi o mais predominante (40%). Mas será de realçar também a alteração ao efeito e/ou concentração do antineoplásico: 23% das IMs originam aumento; 12% causam diminuição.

Os antineoplásicos orais são os que apresentam maior potencial para interagir com outros medicamentos, como se confirma quando se pesquisa quais os que detêm mais IMs encontradas (Figura 1).

Entre eles estão idelalisib, nilotinib, dasatinib, lapatinib, imatinib, mitotano, vemurafenib, axitinib, sunitinib, pazopanib e sorafenib.

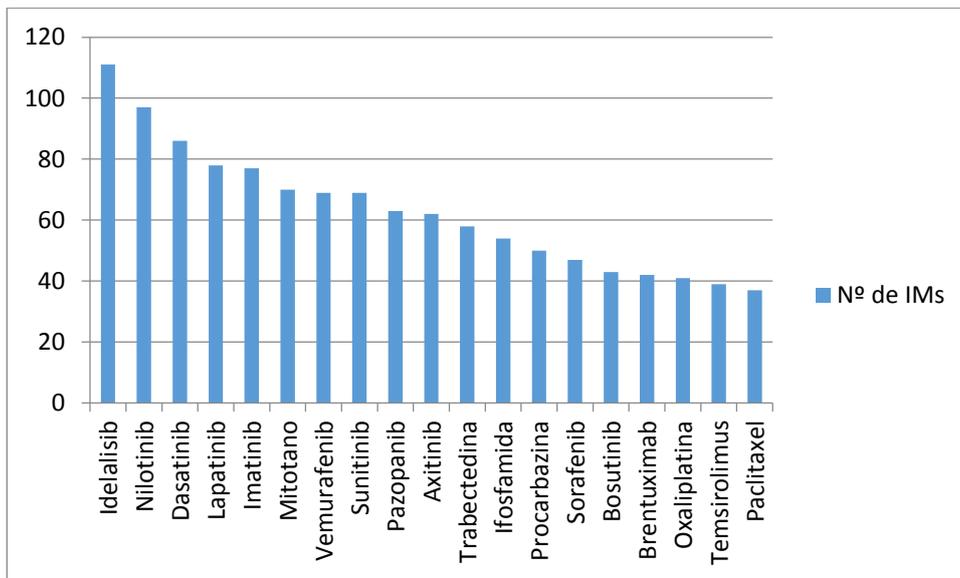


Figura 1: Medicamentos antineoplásicos com maior número de interações medicamentosas encontradas.

Análise dos medicamentos tomados concomitantemente com os antineoplásicos revelou alguns grupos que requerem especial atenção pelo número elevado de antineoplásicos que interagem e ainda pela frequência com que são necessários no decorrer destes tratamentos, como mostra a figura 2.

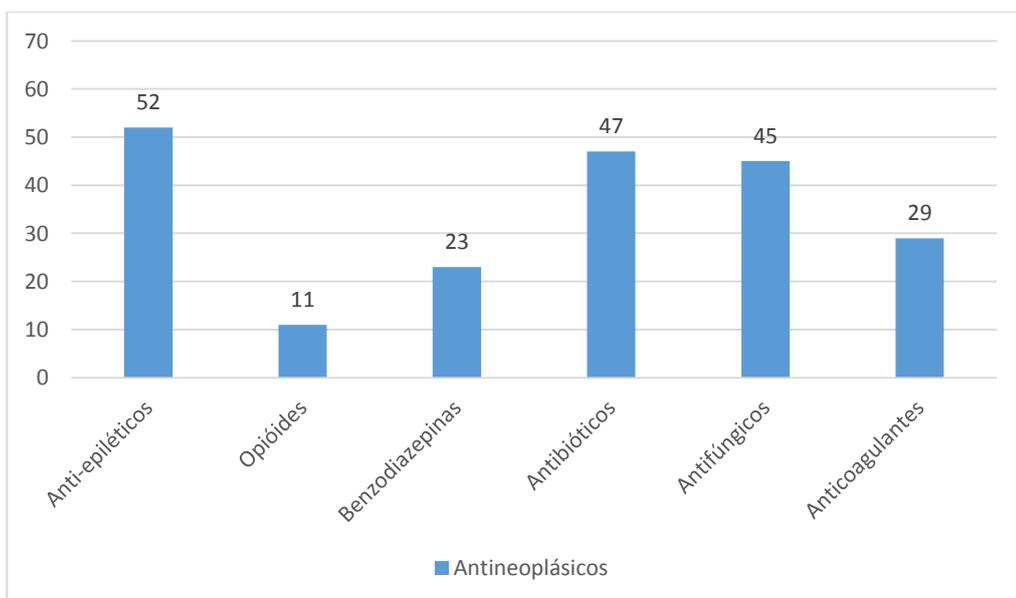


Figura 2: Número de antineoplásicos diferentes que mostraram interação com os principais grupos de medicamentos.

No grupo terapêutico dos antibacterianos, a classe que mostrou mais IMs foi a dos macrólidos, seguida das quinolonas; apresentando interação com 36 e 20 antineoplásicos diferentes respectivamente.

Foram encontradas algumas IMs transversais a quase todos os antineoplásicos, como a clozapina, denosumab, ganciclovir e valganciclovir.

No contexto do tratamento oncológico será ainda de realçar as IMs com alguns medicamentos usados como antieméticos, nomeadamente aprepitant e fosaprepitant, com quase todos os antineoplásicos embora moderadamente; e os antagonistas dos recetores de serotonina, em especial com os antineoplásicos orais inibidores da tirosina cinase.

Ao pesquisar quais as principais vias de interação foi interessante perceber que metade dos antineoplásicos em estudo sofrem metabolização pelo citocromo P450 (43% das IMs) e cerca de 24 (13% das IMs) estão sujeitos a interações pela via da glicoproteína P. A isoenzima 3A4 é claramente a que mais IM causa.

Nas tabelas seguintes é apresentada a lista dos antineoplásicos com potencial para IMs pelo citocromo P450 e pela glicoproteína P (Tabelas 1 e 2).

Tabela 2: Antineoplásicos em estudo com metabolização pelas isoenzimas do citocromo P450.

ANTINEOPLÁSICO	CYP450
Axitinib	3A4, 1A2
Bendamustina	1A2
Bortezomib	3A4, 2C19
Bosutinib	3A4
Brentuximab	3A4
Cabazitaxel	3A4
Capecitabina	2C9
Ciclofosfamida	3A4, 2B6
Cobimetinib	3A4
Dasatinib	3A4
Docetaxel	3A4
Doxorrubicina	3A4
Eribulina	3A4
Erlotinib	3A4, 1A2
Etoposido	3A4
Everolimus	3A4
Gefitinib	3A4, 2D6
Idelalisib	3A4
Ifosfamida	3A4
Imatinib	3A4, 2D6, 2C9/10
Irinotecano	3A4
Lapatinib	3A4
Mitotano	3A4
Nilotinib	3A4, 2C9/10, 2D6
Paclitaxel	3A4
Pazopanib	3A4
Sunitinib	3A4
Temozolomida	3A4
Temsirolimus	3A4
Trabectedina	3A4
Vemurafenib	3A4, 1A2, 2C9
Vimblastina	3A4
Vinorelbina	3A4

Tabela 3: Antineoplásicos em estudo com interação com outros medicamentos pela via da glicoproteína P.

ANTINEOPLÁSICO	
Bosutinib	Lapatinib
Cobimetinib	Mitoxantrone
Dactinomicina	Paclitaxel
Docetaxel	Temsirolimus
Doxorrubicina	Topotecano
Epirubicina	Vimblastina
Erlotinib	Nilotinib
Etoposido	Pazopanib
Everolimus	Sorafenib
Idelalisib	Sorafenib
Imatinib	Vemurafenib
	Sunitinib

DISCUSSÃO

A relevância clínica das IMs depende da gravidade da reação adversa e ainda da qualidade da evidência científica. O seu significado clínico não é fácil de gerir na prática clínica. A utilização de meios informáticos e de publicações criadas para consulta contribuem para reduzir os erros de prescrição. No entanto, verifica-se uma fraca adesão à sua utilização, porque tendem a reduzir a rentabilidade do trabalho clínico, por excessivos avisos com significado duvidoso.

Ao analisar as várias fontes de informação constata-se que cada uma usa formas diferentes de descrever e classificar as interações. Isto reflete a falta de padronização da terminologia usada e a ausência de uma sustentada evidência epidemiológica, contribuindo para a dificuldade em encontrar informação útil e fiável. Muitas das IMs descritas são fundamentadas em casos clínicos ou pequenos estudos (11) (18).

Pela análise das fontes bibliográficas escolhidas para este trabalho confirmam-se estas dificuldades. A primeira fonte estudada foram os RCM e todos se revelaram pobres em informação, muitas vezes inexistente ou muito vaga. O livro estudado, embora específico desta área, acarreta o inconveniente de mais tarde ficar desatualizado. Já as duas bases de dados disponíveis *on line* tem a vantagem de serem gratuitas e sempre disponíveis. Mas a informação não está padronizada: as classificações quanto ao grau de gravidade da IM não são iguais, a mesma IM poderá ter classificações distintas conforme a BD. A consulta torna-se confusa quanto à relevância a atribuir, já que muitas descrições se baseiam na extrapolação de dados obtidos com um medicamento para outros do mesmo grupo ou baseadas em estudos *in vitro*. Na maior parte dos casos não apresentam recomendações mais objetivas para contornar a IM, em especial quanto ao medicamento de substituição. Assim, por vezes não foi possível completar todos os campos com informação relativa a efeitos, sinais e sintomas, classificação e recomendação. A extrapolação de uma interação observada com um medicamento para outros da mesma classe farmacoterapêutica é frequente. Quando a interação envolve mecanismos farmacodinâmicos, isso é aceitável, mas para as interações farmacocinéticas já não será tão linear (11).

Os principais grupos terapêuticos de risco para IM com antineoplásicos foram os que apresentam biotransformação pela CYP450: antibióticos macrólidos, antifúngicos,

antiepiléticos, algumas benzodiazepinas e antidepressores, alguns anti-hipertensores, anticoagulantes. O que está de acordo com a bibliografia consultada (8) (5) (18).

Dos antibióticos macrólidos, a claritromicina, eritromicina e telitromicina apresentam elevado risco de interação, sendo aconselhável optar pela azitromicina (5). As fluoroquinolonas também apresentam risco de toxicidade cardíaca, com a ocorrência de prolongamento do intervalo QT, sendo a ofloxacina a que apresenta menos interação. Assim, sempre que possível será preferível escolher antibióticos betalactâmicos, glicopeptídeos, tetraciclina (5).

Dos antifúngicos, a anfotericina B está envolvida essencialmente em interações clínicas como nefrotoxicidade. Já os antifúngicos azóis, como são metabolizados pela enzimas do CYP450, revelaram ser inibidores potentes, em especial o cetoconazol, seguido do itraconazol, posaconazol, voriconazol e fluconazol. O cetaconazol e itraconazol ainda acrescentam a possibilidade de interação pela via da Gp P (5).

Os antiepiléticos são frequentemente prescritos a doentes oncológicos com patologia do sistema nervoso central ou com metástases cerebrais. Têm sido reportados vários incidentes com o uso de antiepiléticos de primeira geração, como carbamazepina, fenobarbital e fenitoína, sendo de optar pelos mais recentes, como levetiracetam, gabapentina e pregabalina (5).

O doente oncológico necessita muitas vezes de tomar tranquilizantes e/ou antidepressores. Estes também apresentam potencial de interação com os antineoplásicos estudados, em especial diazepam, zolpidem, antidepressores tricíclicos e inibidores da recaptação da serotonina. Será conveniente escolher uma benzodiazepina não metabolizada pelo CYP450, como lorazepam ou oxazepam (5).

Entre os anti-hipertensores encontramos várias possibilidades de interação, algumas graves, tanto pela metabolização por várias enzimas do CYP, como pela alteração na eliminação. Assim, sugerem-se os seguintes como primeira escolha: amlodipina, lisinopril, candesartan, olmesartan e telmisartan (5).

Os anticoagulantes orais têm grande possibilidade de interação com uma grande variedade de medicamentos, sendo preferível usar as heparinas de baixo peso molecular, já que os orais apresentam maior risco, pela metabolização pelo CYP e pela via da Gp P, incluindo os de nova geração (5).

Os antineoplásicos estudados com metabolização pelas enzimas do CYP450 e com utilização da via da Gp P estão de acordo com o que está descrito na literatura (20).

A estratégia terapêutica antineoplásica está a mudar e surgem cada vez mais medicamentos para tratamento oral, terapias dirigidas, como por exemplo os inibidores da tirosina cinase e mTOR. Estes, por seu lado, têm grande potencial para IM, porque são metabolizados pelo CYP450 e por vezes, simultaneamente, são substratos ou inibidores da Gp P (8) (21). Este facto ficou confirmado com o elevado número de IM para os medicamentos orais.

De realçar também as alterações na biodisponibilidade do medicamento oral em consequência da administração concomitante de antiulcerosos. Será de evitar o omeprazol, esomeprazol, cimetidina e famotidina. Mas se for necessário, será uma escolha menos arriscada o lansoprazol e o pantoprazol e antiácidos, sempre com administrações separadas (5).

Na pesquisa no site www.drugs.com foi encontrada referência a interação com vitamina E. Esta está descrita como controversa, já que a ação antioxidante poderá interferir com o efeito terapêutico de alguns antineoplásicos (como alquilantes, antraciclinas, inibidores da topoisomerase), mas também pode ter efeito protetor contra a toxicidade gerada. A toma de vitamina E ou de outros antioxidantes está desaconselhada, mas é importante informar o doente, uma vez que geralmente esta administração resulta de automedicação (8).

CONCLUSÃO

Com este trabalho foi criada uma base de dados interna para 70 medicamentos antineoplásicos do formulário do IPOCFG.

Esta base de dados com informação relativa a IMs foi desenvolvida com o intuito de aumentar a segurança do doente oncológico, diminuindo a possibilidade da ocorrência de erros na prescrição, as consequências para a saúde e os custos associados a estes. A informação contida na base de dados será disponibilizada aos médicos prescritores, para permitir identificar a IM, e efetuar as alterações convenientes, contribuindo assim para o aumento da segurança do doente. Para isso, após a análise criteriosa em conjunto com um médico, estes dados ainda irão ser inseridos nos programas de prescrição eletrónica de antineoplásicos.

A ocorrência de potenciais interações medicamentosas na prática clínica tem sido extensivamente estudada. No entanto, os dados disponíveis para doentes tratados com antineoplásicos são limitados. Da análise dos resultados conclui-se que precisamos de uma forma padronizada de informação, que permita ao médico e ao farmacêutico perceber risco de IM, com ênfase na qualidade da evidência científica por um lado, e na forma correta de atuar por outro. Os dados disponíveis sobre interações variam muito em qualidade e fiabilidade, incluindo a informação disponibilizada pelos laboratórios produtores. Assim, será sempre necessário analisar cuidadosamente e filtrar as interações clinicamente relevantes e consultar mais do que uma fonte de informação.

A análise das IMs evidencia que a coadministração de medicamentos exige uma avaliação individual cuidada dos benefícios e dos riscos esperados. Os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente, quanto a sinais de toxicidade para permitir uma intervenção atempada, e ainda quanto a uma possível redução da eficácia terapêutica e a necessidade de um ajuste de dose. Aqui o farmacêutico poderá ter um papel interventivo e auxiliar o oncologista.

Esta área será sempre desafiante, uma vez que requer atualização e pesquisa constante ou seja o trabalho nunca está terminado!

BIBLIOGRAFIA

1. **GUIMARÃES, Serafim, MOURA, Daniel e SOARES DA SILVA, Patricio.** *Terapêutica medicamentosa e sua bases farmacológicas.* Porto : Porto Editora, 2006. Vol. 1º . 972-0-06029-8.
2. **STOCKLEY, Ivan.** *Drug Interactions.* Cambridge : Cambridge University Press, 2000. 0853694249.
3. **MONTEIRO, Carmen, MARQUES, Francisco e RIBEIRO, Carlos.** Interações medicamentosas como causa de iatrogenia evitável. *Rev Port Clin Geral.* 2007, Vol. 23, pp. 63-73.
4. **VAN LEEWEN, R W F.** Prevalence of potencial drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *British Journal of Cancer.* 2013, pp. (108) 1071-1078.
5. **RANCHON, Florence, et al.** Concomitant drugs with low risks of drug-drug interactions for use in oncology clinical trials. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology.* 2015, Vol. 94, pp. 189-200.
6. **GUIMARÃES, Serafim, MOURA, Daniel e SOARES DA SILVA, Patricio.** *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas.* Porto : Porto Editora, 2006. Vol. 2º. 972-0-06029-8.
7. **HANIGAN, Marie H., et al.** Optimizing Chemotherapy: concomitant medication lists. *Clin Pharmacol Ther.* 89 (1). Janeiro de 2011, pp. 114-119.
8. **SCHOEMANN, Audrey, et al.** Drug interactions with solid tumor targeted therapies. *Critical Reviews in Oncology / Hematology.* 2014, Vol. 89, pp. 179-196.
9. **HINES, Lisa e MURPHY, John.** Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy.* 2011, Vol. 9, pp. 364-377.
10. **GIRRE, V., et al.** Potencial drug interactions in elderly cancer patients. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology.* 2011, Vol. 78, pp. 220-226.
11. **RODRIGUES, H.** Interações medicamentosas e minimização do risco. *Boletim de Farmacovigilância.* 1º Trimestre de 2009, Vol. 13.
12. **MANI, Sridhar.** Alterations of chemotherapeutic pharmacokinetic profiles by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* February, 2009, Vol. 5(2), pp. 109-130.

13. **WILKINSON, Grant.** Drug metabolism and variability among patients in drug response. *The New England Journal of Medicine*. 2005, Vol. 352, pp. 2211-21.
14. **OGU, Chris e MAXA, Jan.** Drug interactions due to cytochrome P450. *BUMC Proceedings*. 2000, Vol. 13, pp. 421-423.
15. **AZEREDO, Francine, UCHÔA, Flávia e COSTA, Teresa.** Papel da glicoproteína P na farmacocinética e nas interações medicamentosas. *Rev Bras Farm*. 2009, Vol. 90(4), pp. 321-326.
16. **LINNET, Kritian e EJSING, Thomas.** A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain. Focus on psychotropic drugs. *European Neuropsychopharmacology*. 2008, Vol. 18, pp. 157-169.
17. **GAERTNER, Jan, et al.** Drug interactions in palliative care - it's more than cytochrome P450. *Palliative Medicine*. Vol. 26(6), pp. 813-825.
18. <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/>. [Online] [Citação: 02 de Abril de 2016.]
19. **HARMSSEN, S., et al.** The role of nuclear receptors in pharmacokinetic drug-drug interactions in oncology. *Cancer Treatment Reviews*. 2007, Vol. 33, pp. 369-380.
20. **VAN LEEWEN, R., et al.** Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncol*. 2014, Vol. 15, pp. 315-26.
21. **XAVIER, João B. e SANDER, Chris.** Principle of system balance for drug interactions. *The New England Journal of Medicine*. 2010, Vol. 362, pp. 1339-40.
22. **KUMMAR, Shivaani, et al.** Drug development in oncology: classical cytotoxics and molecularly targeted agents. *Br J Clin Pharmacol*. 2006, Vol. 62:1, pp. 15-26.
23. **LEE, WILLIAM.** Drug induced hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2003, Vol. 349:5, pp. 474-484.
24. www.interacoesmedicamentosas.com.br. [Online] [Citação: 09 de 05 de 2016.]
25. **ZANGER, Ulrich e SCHWAB, Matthias.** Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*. 2013, Vol. 138, pp. 103-141.

26. **HUANG, Rong, MURRY, Daryl e FOSTER, David.** Role of xenobiotic efflux transporters in resistance to vincristine. *Biomedicina&Pharmacotherapy*. 62, 2008, pp. 59-64.
27. <http://www.ema.europa.eu/ema/>. [Online] Abril e Maio de 2016.
28. <https://www.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>. [Online] Abril e Maio de 2016.
29. http://www.drugs.com/drug_interactions.html. [Online] Abril e Maio de 2016.
30. <http://reference.medscape.com>. [Online] Abril e Maio de 2016.
31. http://www.whooc.no/atc_ddd_index/. [Online] 20 de Maio de 2016.