



Interações medicamentosa mediadas pela CYP 450 em pacientes críticos: ênfase em antifúngicos triazólicos

CYP 450-mediated drug interactions in critical patients: emphasis on triazole antifungals

Interacciones medicamentosas mediada por CYP 450 en pacientes críticos: énfasis en antifúngicos triazoles

Sabrina Santarém de Moraes¹, Liliane Rosa Alves Manaças², Rebeka Caribé Badin¹.

RESUMO

Objetivo: Fornecer informações sobre as principais alterações fisiológicas que podem influenciar as propriedades farmacológicas em pacientes críticos e das interações medicamentosas de relevância clínica mediadas pelas enzimas do citocromo P450, com ênfase nos antifúngicos triazólicos. **Revisão bibliográfica:** Os pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) apresentam frequentemente alterações fisiológicas que ocasionam modificações no perfil farmacológico de diversos medicamentos. A presença de disfunções hepáticas, renais, hipóxia e isquemia periférica, distúrbios circulatórios, elevação de marcadores inflamatórios, hipoalbumemia e obesidade alteram parâmetros de absorção, distribuição, metabolização e excreção de fármacos. Essas modificações aliadas ao uso concomitantemente de diversos fármacos representam um grande desafio para a abordagem farmacoterapêutica destes pacientes. Dentre a ampla variedade de classes farmacológicas, enfatizamos os antifúngicos triazólicos, devido ao seu grande impacto e uso em UTI. **Considerações finais:** O conhecimento das alterações farmacocinéticas em pacientes críticos e sobre a modulação das enzimas do citocromo P450 é uma valiosa ferramenta para prevenir e manejar possíveis interações medicamentosas, principalmente nas UTI. A atuação em conjunto dos intensivistas e dos farmacêuticos clínicos pode otimizar consideravelmente o tratamento farmacoterapêutico.

Palavras-chave: Interações medicamentosas, Citocromo P 450, Unidade de Terapia Intensiva.

ABSTRACT

Objective: To provide information on the main physiological alterations that may influence the pharmacological properties in critically ill patients and clinically relevant drug interactions mediated by cytochrome P450 enzymes. **Bibliographic review:** Patients hospitalized in the Intensive Care Unit (ICU) often present physiological alterations that cause changes in the pharmacological profile of several medications. The presence of hepatic and renal dysfunctions, hypoxia and peripheral ischemia, circulatory disorders, the elevation of inflammatory markers, hypoalbuminemia, and obesity alter the parameters of absorption, distribution, metabolization, and excretion of drugs. These modifications together with the concomitant use of

¹ Hospital Universitário Getúlio Vargas, Manaus - AM.

² Instituto Nacional de Câncer, HCII, Rio de Janeiro - RJ.

several drugs represent a great challenge for the pharmacotherapeutic approach of these patients. Among the wide pharmacological classes, emphasizing triazole antifungals due to their impact and use in ICUs. **Final considerations:** Knowledge of pharmacokinetic changes in critically ill patients and the modulation of cytochrome P 450 enzymes is valuable to prevent and managing possible drug interactions, especially in ICUs. The joint action of intensivists and clinical pharmacists can considerably optimize pharmacotherapeutic treatment.

Keywords: Drug interaction, Cytochrome P450, Intensive Care Unit.

RESUMEN

Objetivo: Proporcionar información sobre las principales alteraciones fisiológicas que pueden influir en las propiedades farmacológicas en pacientes críticos e interacciones medicamentosas clínicamente relevantes mediadas por las enzimas del citocromo P450, con énfasis en los antifúngicos triazólicos. **Revisión bibliográfica:** Los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) suelen presentar alteraciones fisiológicas que provocan cambios en el perfil farmacológico de varios medicamentos. La presencia de disfunciones hepáticas y renales, hipoxia e isquemia periférica, trastornos circulatorios, elevación de marcadores inflamatorios, hipoalbuminemia y obesidad alteran los parámetros de absorción, distribución, metabolización y excreción de los fármacos. Estas modificaciones junto con el uso concomitante de varios fármacos representan un gran desafío para el abordaje farmacoterapéutico de estos pacientes. Entre las amplias clases farmacológicas, destacando los antifúngicos triazólicos por su repercusión y uso en UCI. **Consideraciones finales:** El conocimiento de los cambios farmacocinéticos en pacientes críticos y la modulación de las enzimas del citocromo P 450 es valioso para prevenir y manejar las posibles interacciones medicamentosas, especialmente en las UCI. La actuación conjunta de intensivistas y farmacéuticos clínicos puede plantearse optimizar el tratamiento farmacoterapéutico.

Palabras clave: Interacciones medicamentosas, Citocromo P 450, Unidad de Cuidados Intensivos.

INTRODUÇÃO

As interações medicamentosas (IMs) ocorrem quando os efeitos e/ou a toxicidade de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco ou alimento (CARIBÉ RA, et al., 2013; BERARDINELLI MB, et al., 2020). As IM benéficas ou desejáveis têm por objetivo tratar doenças concomitantes, reduzir efeitos adversos, impedir ou retardar o surgimento de resistência bacteriana, aumentar a adesão ao tratamento e incrementar a eficácia ou permitir redução da dose. As interações maléficas ou indesejáveis são as que provocam redução do efeito ou resultado contrário ao esperado, aumentando a incidência e a gama de efeitos adversos e consequentemente o custo da terapia (BADIN RA, et al., 2022).

As IM podem ser classificadas quanto a gravidade e ao tipo. A gravidade das IM pode ser grave (podem acarretar óbito), moderada (podem exacerbar o estado clínico do paciente) e leve (sem consequências significativas e raramente necessitam alteração ajuste na terapia) (CÂNDIDO SH, et al., 2022; ALVIM MM, et al., 2015). No que concerne a tipologia das IM, podemos categorizar em farmacodinâmicas e farmacocinéticas. As interações farmacodinâmicas provocam modificações do efeito bioquímico ou fisiológico do medicamento, ocorrendo nos receptores ou nas cascatas de eventos bioquímicos específicos sendo capaz de causar efeitos semelhantes ou opostos. Enquanto as interações farmacocinéticas interferem no perfil farmacocinético de um dos fármacos ou em ambos, podendo afetar os padrões de absorção, distribuição, metabolização ou excreção (BERARDINELLI MB, et al., 2020; CANDIDO SH, et al., 2022).

A maioria das interações farmacocinéticas clinicamente relevantes ocorrem na fase da metabolização, devido à ação das enzimas do citocromo 450 (CYP 450). As enzimas do CYP 450 têm como função metabolizar diversas drogas inclusive as que são amplamente utilizadas no ambiente hospitalar (VOLPATO DC, et al., 2022).

Algumas populações são mais vulneráveis as IM como idosos, neonatos, pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e imunodeprimidos (CARIBÉ RA, et al., 2013; VOLPATO DC, et al., 2022; OLIVEIRA MB, et al., 2023).

O potencial de IM em pacientes críticos é elevado principalmente pelas múltiplas drogas administradas, alteração da disponibilidade das drogas, disfunção renal, doenças hepáticas ou alteração dos níveis séricos das proteínas plasmáticas. Adicionalmente, alguns fatores podem influenciar a suscetibilidade para o aparecimento de IM como polimorfismo genético, polifarmácia, idade, dieta e microbiota intestinal (IORIS LM, et al., 2019; OLIVEIRA MB, et al., 2023).

As informações científicas sobre incidência de interações medicamentosas são em muitos casos divergentes, principalmente devido à diferença da metodologia aplicada e a diferença entre a interpretação da relevância clínica (CARIBÉ RA, et al., 2013). Os riscos para a ocorrência de uma IM são multifatoriais, a polifarmácia destaca-se, pois, estima-se que a ocorrência está entre 3 e 5% em pacientes que usam menos de cinco medicamentos e 20% entre aqueles que fazem uso de 10 a 20 medicamentos concomitantes (OLIVEIRA MB, et al., 2023). Essa relação direta entre as IM e a polifarmácia tem ganhado maior notoriedade na assistência médica (SILVA LA, et al., 2022)

Infelizmente no âmbito da UTI, o fenômeno das IM ainda é pouco explorado, apesar da sua potencialidade de interferir na evolução clínica desses pacientes, visto que algumas interações podem causar danos permanentes e muitas vezes são responsáveis pela deterioração clínica do paciente acarretando aumento no tempo de internação, entre outras consequências. Dessa forma, esse artigo faz uma revisão das possíveis alterações fisiológicas em pacientes críticos que podem influenciar as propriedades farmacocinéticas e sobre as principais interações medicamentosas mediadas pela CYP 450, com ênfase na classe de antifúngicos triazólicos.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Pacientes Críticos e Alterações farmacocinéticas

Os pacientes críticos, especialmente os internados na UTI, apresentam frequentemente alterações fisiológicas, devido a sua patofisiologia, que podem ocasionar modificações dos perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos das drogas. Essas modificações representam um grande desafio para a abordagem farmacoterapêutica desses pacientes (SPRIET I, et al., 2009; OLIVEIRA MB, et al., 2023).

Os mecanismos de absorção podem ser influenciados em vários aspectos devido a alteração dos movimentos peristálticos do intestino, assim como a presença de falência cardíaca prejudica a absorção intestinal das drogas por uma redução da perfusão de órgãos e congestão do sistema venoso. Modificações da pele, dos músculos e da hidratação do corpo podem alterar a absorção de drogas administradas pelas vias intramuscular, subcutânea e transdérmica. Contudo, a principal via de administração de medicamentos em UTI é a intravenosa, pois apresenta uma alta biodisponibilidade das drogas, além de permitir uma rápida correção da dose (ROBERTS JA e LIPMAN J, 2006; ZAGLI G, et al., 2008; SPRIET I, et al., 2009; BADIN RA, et al., 2022).

Em pacientes críticos a falência hepática pode ocorrer em consequência da redução da perfusão e do fornecimento de oxigênio, como ocorre em casos de sepse grave/choque séptico e trauma, condições clínicas de alta prevalência em UTI. Alterações na função hepática interferem em todas as fases farmacocinéticas, principalmente na distribuição e metabolização das drogas. O fígado participa em vários níveis do perfil farmacocinéticos das drogas como: o transporte do fármaco através do fluxo da veia porta, o controle da fração livre da droga no sangue e a excreção através dos canais biliares (ZAGLI G, et al., 2008; CHAI MG, et al., 2020).

A depuração renal de drogas pode ser muito prejudicada em pacientes criticamente doentes, como por exemplos, pacientes com sepse/choque séptico, com falência cardíaca ou politraumatizados, devido as lesões renais diretas ou indiretas. Por esse fato, pacientes críticos devem ter ajuste de dose de acordo com a

depuração da creatinina. Nos pacientes que fazem uso de antimicrobianos e/ou drogas sedativas determina-se frequentemente que as suas concentrações plasmáticas sejam monitoradas (TROTMAN RL, et al., 2005; KIELSTEIN JT, et al., 2006; TROISI C, et al., 2023).

Outra questão importante é a hipóxia e a isquemia periférica que causam uma redução do pH tecidual e lesões endoteliais. O pH tecidual inclina-se para acidez principalmente pelo aumento do metabolismo anaeróbico das células após a redução do fornecimento de oxigênio, com a conversão da glicose em ATP através da via glicolítica anaeróbia, acarretando um aumento da concentração de ácido láctico. As modificações farmacocinéticas e farmacodinâmicas ocasionadas pela alteração do pH tecidual não foram estudadas extensivamente. No entanto, para os medicamentos que são ácidos fracos, a acidose metabólica pode determinar um aumento na fração não-ionizada, que, teoricamente aumentaria a difusão da droga através da membrana celular, ao passo que os medicamentos que são bases fracas teriam sua difusão diminuída devido ao aumento da sua fração ionizada (DE PAEPE P, et al., 2002).

O aumento da permeabilidade capilar é a principal causa da lesão endotelial. Com o extravasamento do plasma, uma grande quantidade de fluídos pode se acumular dentro dos interstícios e nos espaços anatômicos usualmente ausentes de fluídos. Esse fenômeno altera o processo de distribuição interferindo no perfil farmacocinéticos de muitas classes de antimicrobianos (ZAGLI G, et al., 2008).

Agentes antimicrobianos tempo-dependentes como glicopeptídeos, beta-lactâmicos e oxazolidinonas necessitam manter concentrações plasmáticas mais altas que a concentração inibitória mínima (MIC), para serem efetivos. Por outro lado, os agentes antimicrobianos concentração-dependentes (fluoroquinolonas e aminoglicosídeos) devem ser administrados com base na relação entre a área sob a curva (AUC) e o MIC e, na relação entre concentração máxima no plasma (C_{max}) e o MIC. Sendo assim, o monitoramento diário das concentrações plasmáticas de antimicrobianos deveria ser realizado em pacientes críticos cujos determinantes farmacocinéticos (volume de distribuição, perfusão, clearance hepático, proteína plasmática) estão profundamente alterados (PEA F e VIALE P, 2006; PISTOLESI V, et al., 2019; RICHTER DC, et al., 2022; TROISI C, et al., 2023).

A diminuição da permeabilidade capilar e a falência renal contribui para uma redução da fração de albumina circulante. A redução na concentração da proteína plasmática altera radicalmente a taxa de ligação entre drogas-proteínas. Nessa linha de raciocínio, alterações na concentração de proteínas plasmáticas podem acarretar efeitos farmacológicos inesperados. O aumento de fração livre poderá ocasionar níveis tóxicos, essas alterações tornam-se clinicamente importantes para os fármacos com alta taxa de ligação (> 75 %) e com índice terapêutico estreito (FRANCO GC, et al., 2007; LIPAROTTI G, et al., 2022). Outro fator importante é a obesidade, uma vez que o excesso de gordura pode aumentar o risco para determinadas doenças. Nessa condição, há mudanças fisiopatológicas que segundo alguns estudos podem alterar a cinética de alguns fármacos, como a distribuição, metabolização e excreção. Dependendo da droga deverá ser aplicado fatores de correção baseado no peso atual e o peso "ideal" principalmente no uso de drogas sedativas e de antimicrobianos (EL-SOLH AA, 2004; FRANCO GC, et al., 2007; PAI MP e BEARDEN DT, 2007; BLUM, et al., 2019).

Citocromo P 450 e o Metabolismo de Medicamentos

A biotransformação é um dos processos mais importantes para determinar o perfil farmacocinético de uma droga administrada. A biotransformação é influenciada por alguns fatores como: status fisiológico do paciente, composição genética e coadministração de outros medicamentos, que podem resultar em uma dose subterapêutica ou tóxica (BADIN RA, et al., 2022). As interações medicamentosas têm recebido notável atenção na última década devido ao aumento do seu entendimento, principalmente a nível molecular com identificação das enzimas, responsáveis pela biotransformação das drogas, e seus polimorfismos (KIANG TK, ENSOM MH e CHANG TK, 2005; WARING, 2020).

A biotransformação das drogas ocorre principalmente no fígado, onde duas fases podem ser distinguidas. As reações da fase I têm a finalidade de converter uma droga original em um metabólito mais hidrófilo que pode ser farmacologicamente ativo ou inativo. A maioria dessas reações são mediadas por enzimas do

citocromo P 450. Nas reações da fase II, que não são mediadas pelo citocromo P450, ocorre a conjugação da droga original ou seu metabólito, oriundo das reações da fase I, com moléculas endógenas como ácido glicurônico, sulfato ou glutatona, com a finalidade de tornar a droga mais hidrofílica e facilitar a excreção (WILKINSON GR, 2005; KOPS CB, et al., 2020).

Citocromo P 450 (CYP 450) constituem uma superfamília de enzimas, que contém um grupo heme, que catalisam o metabolismo de diversas moléculas inclusive dos medicamentos. Estão localizados principalmente no retículo endoplasmático rugoso dos hepatócitos, porém ocorrem em outros tecidos. O sistema de nomenclaturas das diferentes enzimas CYP 450 emprega uma classificação em três níveis com base na Biologia Molecular: a família (membros da mesma família possuem mais que 40 % de homologia em suas sequências de aminoácidos), subfamília (55 % de homologia) e gene individual. As CYP 450 são indicadas respectivamente por um algarismo arábico (família), uma letra maiúscula (subfamília) e outro algarismo arábico (gene) (BIBI Z, 2008; CHAMBOKO CR, et al., 2023).

Em humanos, as enzimas responsáveis pelo metabolismo das drogas pertencem à família CYP 1-4. Aproximadamente 80 % das reações de oxidação de drogas em humanos são atribuídas a seis enzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4/5, e mais da metade dessas drogas são metabolizadas pelas enzimas da família CYP 3A. No homem foram identificadas cerca de 56 enzimas CYP 450 envolvidas no metabolismo de drogas, cada enzima é codificada por seu gene correspondente.

Os efeitos farmacológicos e toxicológicos das drogas dependem do genótipo e fenótipo individual. Polimorfismos em genes que codificam receptores, proteínas transportadoras, canais de íons ou enzimas influenciam as propriedades fármaco/toxicodinâmicas e fármaco/toxicocinéticas das drogas. Ao longo dos últimos anos, muitos estudos têm sido publicados sobre o impacto da variabilidade genética no comportamento farmacocinético e nos riscos toxicológicos de diferentes medicamentos, formando a área da farmacogenética (MANN HJ, 2006; WILKINSON GR, 2005; MEYER MR e MAURER HH, 2011; CHAMBOKO CR, et al., 2023).

A modulação da atividade de CYP 450 através de indução e inibição por drogas pode ocasionar interações medicamentosas de relevância clínica que vão desde perda de eficácia até o surgimento de efeitos adversos. As interações resultantes de inibição CYP são as mais frequentes, os inibidores da CYP podem ser classificados em reversíveis (competitivos e não competitivos), quase-reversível e irreversíveis (ORR ST, et al., 2012).

A inibição reversível é o mecanismo mais comum entre as interações medicamentosas, sendo caracterizada pela competição entre o substrato e o inibidor pelo mesmo sítio da enzima, o que reduz o metabolismo do substrato. A inibição competitiva é reversível, visto que, a atividade da enzima retorna ao normal com a retirada do inibidor. Enquanto a inibição não-competitiva pode ser quase-irreversível ou irreversível, pois atua através da formação de metabólitos reativos que alteram a conformação da enzima de modo que o sítio ativo deixa de ser funcional (SPRIET I, et al., 2009; ORR, et al., 2012;).

Em contraste, a indução da enzima ocorre quando um indutor aumenta a síntese ou reduz a degradação de uma enzima CYP 450 (**Quadro 1**). A atividade da enzima é assim aumentada, resultando em uma diminuição do efeito da droga afetada, exceto no caso dos pró-fármacos que são ativados pela metabolização. Ao contrário do que ocorre na inibição, a indução é um processo lento, o efeito máximo geralmente se desenvolve ao longo de vários dias ou semanas (SPRIET I, et al., 2009; TORNIO DC, et al., 2012; CHAMBOKO CR, et al., 2023).

Quadro 1 - Principais indutores e inibidores da CYP relacionados a interações medicamentosas clinicamente relevantes em UTI.

	SUBSTRATO	INIBIDORES	INDUTORES
CYP 1A2	Propranolol Tacrina Haloperidol	Fluvoxamina Imipramina Amitriptilina Ciprofloxacina	Rifampicina Carbamazepina
CYP 2C9	Diclofenaco Ibuprofeno Naproxeno Losartan Warfarina Fenitoína	Fluoxetina Metronidazol Fluconazol Voriconazol Amiodarona	Rifampicina Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína
CYP 2C19	Omeprazol Citalopram Voriconazol Diazepam	Amitriptilina Clomipramina Fluoxetina Paroxetina Voriconazol	Rifampicina Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína
CYP 2D6	Codeína, Tramadol Haloperidol Amitriptilina Carvedilol Propranolol Metoprolol	Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina Amiodarona	
CYP 3A4	Fentanil Sulfentanil Midazolam Alprazolam Diazepam Metilprednisolona Hidrocortisona Warfarina Ritonavir Saquinavir Nelfinavir Carbamazepina Haloperidol Diltiazem Verapamil	Fluconazol Itraconazol Amiodarona Voriconazol Diltiazem Verapamil Claritromicina	Rifampicina Carbamazepina Efavirenz Fenitoína Fenobarbital

Fonte: Moraes SS, et al., 2023. Fundamento em: Gilman PK, 2007; Spriet I, et al., 2009; Garske CD, et al., 2016; Oliveira MB, et al., 2023.

O polimorfismo genético refere-se a mutações no gene CYP 450 resultando em diferentes atividades das enzimas. Os seres humanos são classificados em três fenótipos: pobre, extensivo e ultra rápido metabolizadores. O polimorfismo genético é descrito para CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1, entre outros (SPRIET I, et al., 2009; JARRAR YB e LEE S, 2019; CHAMBOKO CR, et al., 2023).

Infelizmente, muitas classes de drogas prescritas na UTI exercem um efeito inibitório nas enzimas CYP 450 como: inibidores de bomba de prótons usado largamente para a profilaxia de úlceras de estresse no trato gastrointestinal, drogas antiepiléticas, drogas usada para sedação e agentes antifúngicos (ZAGLI G, et al., 2008; TEXEIRA LH, et al., 2021; OLIVEIRA MB, et al., 2023).

Soma-se a esse panorama, a condição que muitos desses pacientes apresentam como: quadro infeccioso, estresse ou admissão após trauma ou cirurgias de grande porte que culminam no aumento dos níveis de citocinas que interferem na sua capacidade metabólica. Alguns estudos “*in vitro*” mostraram que a atividade da CYP 450 é inibida por duas importantes citocinas pró-inflamatórias IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF- α) (RENTON KW, 2004; KULMATYCKI KM e JAMALI F, 2005).

Dessa forma, o monitoramento farmacológico desses pacientes deve ser cuidadoso, visto que, muitos pacientes internados na UTI estão mais propensos a desenvolver interações medicamentosas clinicamente relevantes. Adicionalmente, existem classes farmacológicas que devido ao seu largo uso nesse ambiente e/ou pelo seu sua alta capacidade de interagir no metabolismo de outros fármacos e conseqüentemente alterar perfil farmacocinético merecem atenção especial, destacamos os antifúngicos triazólicos.

Antifúngicos Triazólicos

Em unidades de terapia intensivas, pacientes que possuem doenças de base que afetam o sistema imunológico e que são submetidos a inúmeros procedimentos invasivos possuem maiores chances de adquirir infecções fúngicas nosocomiais (ARENAS R, et al., 2012; BERTO C, et al., 2018; ROCHA AP, et al., 2020). Dentre as infecções fúngicas, destacam-se aspergilose invasiva, candidíase e mucormicose (MORAES SS e BADIN RC, 2022). Os antifúngicos triazólicos são amplamente utilizados na rotina hospitalar, com destaque para fluconazol, posaconazol e voriconazol (SARI S, et al., 2019; PACHOLAK A, et al., 2020; MARZI M, et al., 2021).

O fluconazol apresenta estrutura denominada de α -(2,4-difluorfenil) - α -(1H-triazol-1-metil) -1H-1,2,4-triazol-1-etanol. Possui apresentações de formas farmacêuticas que permitem a sua utilização por vias de administração oral e parenteral. É utilizado no tratamento de infecções orofaríngea, esofágica, peritoneal, vaginal e na cistite sintomática por *Candida spp* (SCORZONI L, et al., 2021).

O fluconazol é capaz de inibir principalmente duas enzimas envolvidas no metabolismo, a CYP2C9 e CYP3A4, sendo a sua ação sobre esta última mais fraca. Uma importante interação medicamentosa envolvendo o fluconazol está relacionada aos anticoagulantes orais antagonistas da vitamina K e inibidores do fator Xa. Devido ao fato de ser um potente inibidor da CYP2C9 apresenta interações importantes com a varfarina que podem acarretar um acúmulo de varfarina no organismo, aumentando o risco para hemorragias. Essa situação também é preocupante com o uso concomitante de fluconazol e inibidores do fator Xa como apixabana, rivaroxabana e edoxaban que são fármacos metabolizados pela CYP3A4 (HERSH EV, et al., 2017; HOLT A, et al., 2022).

Um medicamento opiáceo muito utilizado em UTI é o fentanil, que depende da CYP3A4 para sua metabolizado e subsequente eliminação do organismo, essa enzima realiza a N-desalquilação a norfentanil. Por ser um inibidor da CYP3A4, o fluconazol apresenta um potencial de interação farmacológica grave com o fentanil, acarretando um aumento das concentrações plasmática do fentanil e levando conseqüentemente o paciente a depressão respiratória (SAARI TI, et al., 2007; TORNIO A, et al., 2019). O voriconazol apresenta um alto espectro de ação em comparação ao fluconazol, sendo ativo contra todas as espécies de *Candida*, incluindo as espécies resistentes ao fluconazol: *candida krusei*, *candida glabrata* e *candida albicans*. É indicado para tratamento de aspergilose invasiva sendo amplamente ativo contra espécies de *Aspergillus*, incluindo *Aspergillus terreus* resistentes à anfotericina B (SARAVOLATZ LD, et al., 2003).

Também utilizado no tratamento de infecções fúngicas predominantemente fatais causadas por *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp., refratários a outros antifúngicos e para o tratamento empírico de neutropenia febril (DONNELLY JP e DE PAUW BE, 2004). O voriconazol apresenta grande potencial para interações medicamentosas, em razão de ser tanto inibidor quanto substrato das isoenzimas do citocromo P450 (BELLMANN R e SMUSZKIEWICZ P, 2017). Por ser metabolizado pela CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4, o voriconazol pode ter sua concentração plasmática aumentada ou diminuída por indutores ou inibidores dessas isoenzimas. A Rifampicina, carbamazepina e fenobarbital diminuem a concentração máxima plasmática (C_{max}) do voriconazol em 93% e a área sob a curva (AUC_T) em 96%, contraindicando o uso dessas drogas simultaneamente. Enquanto a cimetidina pode elevar a C_{max} e AUC_T do voriconazol em 18% e 23%, respectivamente, necessitando de ajuste de dose do voriconazol (DONNELLY, 2004).

Outra interação bastante citada na literatura é a coadministração entre rifabutina, fenitoína e voriconazol, pois essas drogas diminuem a concentração plasmática do voriconazol assim como o voriconazol aumenta as concentrações plasmáticas dessas drogas (SARAVOLATZ LD, et al., 2003). A inibição do metabolismo de imunossupressores como a ciclosporina e tacrolimus pode ser observada quando tratamento com voriconazol é iniciado, devendo reduzir as doses dessas drogas. O voriconazol aumenta a C_{max} e AUC_T de sirolimus, contraindicando o uso concomitante. Adicionalmente, pode prolongar o efeito sedativo dos benzodiazepínicos e opioides, causar hipoglicemia em pacientes que fazem tratamentos com sulfonilurêias, aumentar os níveis de estatinas com risco de causar rabdomiólise. Aditivamente, os inibidores de transcriptase reversa do HIV não nucleosídeos (delavirdina e efavirenz) podem elevar a concentração de voriconazol (BELLMANN R e SMUSZKIEWICZ P, 2017).

Por último, temos o posaconazol que foi sintetizado a partir da molécula do itraconazol (BHATTACHARYA M, et al., 2010). Nos EUA e na Europa está disponível nas apresentações suspensão oral, comprimido de liberação retardada e uma formulação intravenosa, entretanto no Brasil está disponível apenas na forma de suspensão oral. Estima-se que em breve, todas essas apresentações também estarão disponíveis em território brasileiro (CHEN L, et al., 2020). O posaconazol é indicado para profilaxia de infecções fúngicas invasivas (IFI), principalmente em pacientes que estão em tratamento para leucemia mieloide aguda ou síndromes mielodisplásicas e receptores de transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas. Além disso, é indicado também para tratamento de pacientes com IFI que são intolerantes à terapia de primeira linha (itraconazol e fluconazol) e tratamento de IFI causada por fungos raros como nas doenças: fusariose, cromoblastomicose, micetoma e coccidioidomicose (DOLTON MJ, et al., 2012; CHEN L, et al., 2020).

As diferenças nas apresentações farmacêuticas do posaconazol tem impacto significativo nas interações medicamentosas, por exemplo, a biodisponibilidade da suspensão oral é altamente afetada pelo uso concomitante com medicamentos que afetam o pH gástrico e motilidade gastrointestinal, já os comprimidos de liberação retardada não foram impactados pelo uso concomitante com esses medicamentos. O posaconazol pode gerar múltiplas interações medicamentosas com fármacos que são metabolizados pela CYP3A4, como também é substrato e indutor da glicoproteína-P (GUARNACHO-MONTEIRO J e PARILLA FJ, 2011; NOCUA-BÁEZ LC, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A abordagem farmacológica em pacientes graves internados em Unidades de Terapia Intensiva é um desafio principalmente pela complexidade de diferentes graus de disfunção orgânica, que por sua vez, alteram profundamente o perfil farmacocinético das drogas administradas. Soma-se a isso, o fato que frequentemente esses pacientes estão expostos há uma ampla variedade de drogas que aumentam significativamente os riscos de interações medicamentosas. A inibição e a indução das CYP 450 provavelmente resultarão em interação farmacocinética devido a alterações do metabolismo de diversas drogas. O conhecimento das drogas que são substratos, indutores e inibidores dessas enzimas é uma valiosa ferramenta para o seguimento farmacoterapêutico desses pacientes e prevenir possíveis interações. A atuação em conjunto dos intensivistas e dos farmacêuticos clínicos pode consideravelmente melhorar o cuidado prestado aos pacientes internados em UTIs.

REFERÊNCIAS

1. ALVIM MM, et al. Eventos adversos por interações medicamentosas potenciais em unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 2015; 27: 353-359.
2. ARENAS R, et al. Classification of subcutaneous and systemic mycoses. *Clinics in dermatology*, 2012, 30 (4), 369-371.
3. BADIN RC, et al. Pharmacological profile and potential drug interactions in ovarian cancer hospitalized patients. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2022; 10781552221091298.
4. BELLMANN R e SMUSZKIEWICZ P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection*, 2017; 45(6): 737-779.
5. BERARDINELLI MBM, et al. Potenciais repercussões clínicas decorrentes de interações medicamentosas em terapia intensiva. *Enfermagem em Foco*, 2020; 11(2).
6. BERTO C, et al. Bases da resistência antifúngica: uma revisão comentada. *Revista Uningá*, 2018; 55(3): 52-71.
7. BHATTACHARYA M, et al. Posaconazole. *Journal of Postgraduate Medicine*, 2010; 56(2): 163.
8. BIBI Z. Role of cytochrome P 450 in drug interactions. *Nutrition & Metabolism*, 2008; 5: 1-10.
9. BLUM S, et al. Lack of pharmacokinetic basis of weight-based dosing and intra-operative re-dosing with cefazolin surgical prophylaxis in obese patients: implications for antibiotic stewardship. *Surgical Infections*, 2019; 20(6): 439-443.
10. CÂNDIDO SHS, et al. Retrato do uso de carbapenêmicos em um hospital pertencente ao sistema único de saúde. *Research, Society and Development*, 2022; 11(9): e16811931647.
11. CARIBÉ RA, et al. Potenciales interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis internados en la unidad de terapia intensiva. *Farmacia hospitalaria*, 2013; 37(5): 383-387.
12. CHAI MG, et al. What are the current approaches to optimising antimicrobial dosing in the intensive care unit? *Pharmaceutics*, 2020; 12(7): 638.
13. CHAMBOKO CR, et al. Human Cytochrome P450 1, 2, 3 Families as Pharmacogenes with Emphases on Their Antimalarial and Antituberculosis Drugs and Prevalent African Alleles. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023; 24(4): 3383.
14. CHEN L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of posaconazole. *Drugs*, 2020; 80(7): 671-695.
15. DE PAEPE P, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamics considerations when treating patients with sepsis and septic shock. *Clin. Pharmacokinet.*, 2002; 41(14): 1135-1151.
16. DOLTON MJ, et al. Posaconazole exposure-response relationship: evaluating the utility of therapeutic drug monitoring. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2012; 56(6): 2806-2813.
17. DONNELLY JP e DE PAUW BE. Voriconazole—a new therapeutic agent with an extended spectrum of antifungal activity. *Clinical Microbiology and Infection*, 2004; 10: 107-117.
18. EL-SOLH AA. Clinical approach to the critically ill, morbidly obese patient. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2004; 169: 557-561.
19. FRANCO GCN, et al. Interações medicamentosas: fatores relacionados aos pacientes - Parte I. *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-fac.*, 2007; 7(1): 17-28.
20. GARNACHO-MONTERO J e PARRILLA FJ. Interacciones farmacológicas en el paciente crítico. ¿ Un factor relevante para usar micafungina? *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2011; 29: 33-37.
21. GARSKE CCD, et al. Avaliação das interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes em unidade de terapia intensiva. *Saúde e Pesquisa*, 2016; 9(3): 483-490.
22. GILMAN PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *British Journal of Pharmacology*. 2007; 151(6): 737-48.
23. HERSH EV, et al. Fluconazole-Warfarin Interaction: A case report with deadly consequences. *Australasian Medical Journal (Online)*, 2017; 10(6): 544.
24. HOLT A, et al. Bleeding Risk Following Systemic Fluconazole or Topical Azoles in Patients with Atrial Fibrillation on Apixaban, Rivaroxaban, or Dabigatran. *The American Journal of Medicine*, 2022; 135(5): 595-602.
25. IORIS LMD e BACCHI AD. Interações medicamentosas de interesse em odontologia. *Revista da Faculdade de Odontologia-UPF*, 2019; 24(1): 148-154.
26. JARRAR YB e LEE S. Molecular functionality of cytochrome P450 4 (CYP4) genetic polymorphisms and their clinical implications. *International journal of molecular sciences*, 2019, 20 (17), 4274.
27. KIANG TKL, et al. UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. *Pharmacology & Therapeutics*, 2005; 106(1): 97-132.
28. KIELSTEIN JT, et al. Pharmacokinetics and total elimination of meropenem and vancomycin intensive care unit patients undergoing extended daily dialysis. *Crit Care Med.*, 2006; 34(1): 51-56.
29. KOPS CB, et al. GLORYx: prediction of the metabolites resulting from phase 1 and phase 2 biotransformations of xenobiotics. *Chemical research in toxicology*, 2020; 34(2): 286-299.
30. KULMATYCKI KM e JAMALI F. Drug disease interactions: role of inflammatory mediators in disease and variability in drug response. *J Pharm Pharmaceut Sci*, 2005; 8(5): 602-625.
31. LIPAROTI G, et al. Individualizing doses of antiepileptic drugs. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2022; 18(3): 219-233.

32. MANN HJ. Drug-associated disease: cytochrome P450 interactions. *Crit Care Clin.*, 2006; 22(2): 329-345.
33. MARZI M, et al. A Recent Overview of 1, 2, 3-Triazole-Containing Hybrids as Novel Antifungal Agents: Focusing on Synthesis, Mechanism of Action, and Structure-Activity Relationship (SAR). *Journal of Chemistry*, 2022.
34. MEYER MR e MAURER HH. Absorption, distribution, metabolism and excretion pharmacogenomics of drug of abuse. *Pharmacogenomics*, 2011; 12(2): 215-233.
35. MORAES SS e BADIN, RC. Isavuconazol: um novo fármaco para tratamento de aspergilose invasiva e mucormicose: Isavuconazole: a new drug for the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis. *Brazilian Journal of Health Review*, 2022; 5(4): 16644-16655.
36. NOCUA-BÁEZ LC, et al. Azoles de antes y ahora: una revisión. *Revista chilena de infectología*, 2020; 37(3): 219-230.
37. OLIVEIRA MB, et al. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes internados em unidade de terapia intensiva. *Brazilian Journal of Development*, 2023; 9(1): 4912-4929.
38. ORR STM, et al. Mechanism- Based Inactivation (MBI) of Cytochrome P450 enzymes: structure-activity relationship and discovery strategies to mitigate drug-drug interaction risks. *Journal Medicinal Chemistry*, 2012; 55(11): 4896-4933.
39. PAI MP e BEARDEN DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy.*, 2007; 27(8): 1081-1091.
40. PACHOLAK A, et al. Evaluating the effect of azole antifungal agents on the stress response and nanomechanical surface properties of *ochrobactrum anthropi* Aspcl2. 2. *Molecules*, 2020; 25(15): 3348.
41. PEA F e VIALE P. The antimicrobial therapy puzzle: could pharmacokinetic- pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients? *Clin Infect Dis.*, 2006; 42(12): 1764-1771.
42. PISTOLESI V, et al. A guide to understanding antimicrobial drug dosing in critically ill patients on renal replacement therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2019; 63(8): e00583-19.
43. RENTON KW. Cytochrome P450 regulation and drug biotransformation during inflammation and infection. *Curr Drug Metab*, 2004; 5(3): 235-243.
44. RICHTER DC, et al. Antibiotic stewardship and therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics: Is there a link? An opinion paper. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2022; 44(1): 103-111.
45. ROBERTS JA e LIPMAN J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetic, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin. Pharmacokinet.*, 2006; 45(8): 755-773.
46. ROCHA APS, et al. Perfil epidemiológico das leveduroses sistêmicas em Unidades de Terapia Intensiva de hospitais públicos da cidade do Recife-PE, Brasil. *Brazilian Journal of Health Review*, 2020; 3(6): 19098-19111.
47. SAARI TI, et al. Effect of voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of intravenous fentanyl. *European journal of clinical pharmacology*, 2008; 64(1): 25-30.
48. SARAVOLATZ LD, et al. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clinical infectious diseases*, 2003; 36(5): 630-637.
49. SARI S, et al. Discovery of new azoles with potent activity against *Candida* spp. and *Candida albicans* biofilms through virtual screening. *European journal of medicinal chemistry*, 2019; 179: 634-648.
50. SILVA LA, et al. Potenciais de interações medicamentosas em pacientes cirúrgicos de um hospital universitário. *Research, Society and Development*, 2022; 11(9): e16111931544.
51. SCORZONI L, et al. Current and promising pharmacotherapeutic options for candidiasis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2021; 22(7): 887-888.
52. SPRIET I, et al. Mini-series: II. Clinically relevant CYP450- mediated drug interactions in the ICU. *Intensive Care Med.*, 2009; 35(4): 603-12.
53. TEIXEIRA LHS, et al. Interações medicamentosas em unidades de terapia intensiva do Brasil: Revisão integrativa. *Brazilian Journal of Health Review*, 2021; 4(2): 7782-7796.
54. TORNIO A, et al. Clinical studies on drug-drug interactions involving metabolism and transport: methodology, pitfalls, and interpretation. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2019; 105(6): 1345-1361.
55. TROISI C, et al. Measuring Creatinine Clearance Is the Most Accurate Way for Calculating the Proper Continuous Infusion Meropenem Dose for Empirical Treatment of Severe Gram-Negative Infections among Critically Ill Patients. *Pharmaceutics*, 2023; 15(2): 551.
56. TROTMAN RL, et al. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infec Dis.*, 2005; 41(8): 1159-1166.
57. VOLPATO DC, et al. Idade e polifarmácia como fatores de risco para potenciais interações de drogas psicotrópicas via CYP450. *Revista Contexto & Saúde*, 2022; 22(46): e9543.
58. WARING RH. Cytochrome P450: genotype to phenotype. *Xenobiotica*, 2020; 50(1): 9-18.
59. WILKINSON GR. Drug Metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med.*, 2005; 352: 2211-2221.
60. ZAGLI G, et al. Altered pharmacology in the intensive care unit patient. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2008; 22(5): 493-501.