

Adriano Max Moreira Reis¹
Luana Amaral Pedroso²
Soraya Coelho Costa³
Tácita Pires De Figueiredo²

MEDICAMENTOS UTILIZADOS POR IDOSOS NO DOMICÍLIO QUE ATUAM COMO SUBSTRATOS OU MODULADORES DA GLICOPROTEÍNA P

DRUGS USED BY THE ELDERLY AT HOME WITH ACTION AS SUBSTRATES OR MODULATORS OF P-GLYCOPROTEIN

LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS POR ANCIANOS EN EL HOGAR QUE ACTÚAN COMO SUSTRATOS O MODULADORES DE LA P-GLICOPROTEÍNA

1. Universidade Federal de Minas Gerais Faculdade de Farmácia

2. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

3. Instituto Jenny de Andrade Faria de Atenção à Saúde do Idoso - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

RESUMO

Os idosos são mais vulneráveis às interações medicamentosas (IM) e aos resultados negativos da farmacoterapia devido às alterações interindividuais na farmacodinâmica e farmacocinética e a utilização de polifarmácia. A glicoproteína P (P-gP) é uma proteína de efluxo, envolvida em todas as etapas da farmacocinética, contribuindo para ocorrência de IM. Conhecer a ação dos medicamentos sobre a P-gP torna-se importante para identificação e manejo dessas IM. Este trabalho teve como objetivo identificar medicamentos utilizados no domicílio por idosos que agem como substratos ou moduladores da P-gP. Trata-se de um estudo quantitativo, retrospectivo, descritivo e exploratório, realizado em um hospital de ensino, através da análise documental de prontuários de pacientes internados no período de janeiro a dezembro de 2010. Cerca de metade dos pacientes eram do sexo feminino e utilizavam polifarmácia. A mediana de idade foi 69,5 anos (IQR = 12,0). Em relação à ação como substrato ou modulação da P-gP, foram encontrados descrição na literatura para 37,7% dos medicamentos. Cerca de 80% dos pacientes utilizavam pelo menos um medicamento substrato ou modulador da P-gP. A maioria (73,7%) dos idosos utilizava pelo menos um medicamento que atua como substrato, 65,3% utilizavam pelo menos um inibidor e 13,7% pelo menos um indutor. Os resultados demonstraram que os idosos utilizavam um elevado número de medicamentos contendo fármacos moduladores ou substratos da P-gP.

Palavras chave: Idoso, Glicoproteína P, Farmacocinética, Farmacoterapia.

ABSTRACT

The use of polypharmacy by the elderly and interindividual changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics, make these patients more vulnerable to drug interactions (DI) and negative results of pharmacotherapy. The P-glycoprotein (P-gP) is an efflux protein, involved in all stages of pharmacokinetics, contributing to the occurrence of DI. Knowledge the action of drugs on P-gP becomes important to identify and manage these DI. This study aimed to identify drugs used by the elderly at home with action as substrates or modulators of P-glycoprotein. This is a quantitative, retrospective, descriptive and exploratory study realized in a teaching hospital, through documentary analysis of medical records of patients admitted from January to December 2010. About half of the patients were female and used polypharmacy. The mean age was 69.5 years. Regarding the action as substrate or modulator of the P-gP, were found description in the literature for 37.7% of the drugs. About 80% of patients used at least one drug with activity. The majority (73.7%) of the elderly used at least one drug that acts as substrate, 65.3% used at least one inhibitor and 13.7% at least one inductor. The results showed that the elderly used a large number of drugs with actions as substrates or modulators of P-gp

Key words: Aged, P-glycoprotein, Pharmacokinetic, Drug Therapy

RESUMEN

El uso de la polifarmacia por los ancianos y los cambios en la farmacocinética y la farmacodinámica, hacen que estos pacientes sean más vulnerables a las interacciones entre medicamentos (IM) y los resultados negativos de la farmacoterapia. El (P-gp) P-glicoproteína es una proteína implicada en todas las etapas de la farmacocinética, que contribuyendo para la aparición de las IM. Conocer la acción de los fármacos en el P-Gp se vuelve importante para la identificación y gestión de IM. Este estudio tuvo como objetivo identificar los fármacos que actúan como sustratos o moduladores de la P-gp utilizados en el hogar por personas mayores. Se trata de un estudio cuantitativo, retrospectivo, descriptivo y exploratorio, realizado en un hospital de enseñanza, através del análisis documental de los registros médicos de los pacientes ingresados entre enero

Recebido em: 26/11/2014

Aceito em: 27/02/2015

Autor correspondente:
Adriano Max Moreira Reis
Universidade Federal de Minas Gerais Faculdade de Farmácia
E-mail:
amreis@outlook.com

y diciembre de 2010. Alrededor de la mitad de los pacientes eran mujeres y usaban polifarmacia. La mediana de edad fue de 69,5 años (IQR = 12,0). En cuanto a la acción como un sustrato o la modulación de la P-gp se han encontrado información en la literatura para 37,7% de los medicamentos. Alrededor del 80% de los pacientes estaban en uso de al menos un fármaco sustrato o modulador de la P-gp. La mayoría (73,7%) de los ancianos utilizado al menos un fármaco que actúa como un sustrato, 65,3% utiliza al menos un inhibidor 13,7% y de al menos un inductor. Los resultados mostraron que los ancianos utiliza un gran número de fármacos o sustratos que contienen el fármaco modulador de la P-gp.

Palabra clave: Anciano, Glicoproteína P, Farmacocinética, Quimioterapia

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é um fenômeno sem precedentes e que encontra-se em destaque na maioria das sociedades. Está relacionado à melhoria das condições e expectativa de vida e diminuição das taxas de fecundidade e mortalidade, além do desenvolvimento e disponibilidade de novos métodos diagnósticos e terapêuticos^{1,2}. Com o aumento da expectativa de vida e o crescimento rápido da população idosa, observa-se um aumento na prevalência de doenças crônicas não transmissíveis, que demandam assistência contínua e uso regular de medicamentos³.

A presença frequente de múltiplas comorbidades determina uma maior utilização de medicamentos pelos idosos⁴. A maior utilização de medicamentos associada às alterações intrínsecas ao processo de envelhecimento aumenta a vulnerabilidade do idoso às reações adversas e às interações medicamentosas. Esses fatores podem afetar a resposta terapêutica e tornar a escolha da farmacoterapia adequada um verdadeiro desafio^{5,6}.

A senilidade e a senescência acarretam variações interindividuais na homeostase, assim como alterações na farmacodinâmica e na farmacocinética de medicamentos. As alterações farmacocinéticas são consequências da diminuição do volume e fluxo sanguíneo hepático, da redução da expressão e da atividade de enzimas metabolizadoras e de transportadores de fármacos. Essas alterações são relevantes para a farmacoterapia do idoso porque as enzimas metabolizadoras do Citocromo P450 e transportadores como a glicoproteína P (P-gP) auxiliam na metabolização e eliminação de fármacos do organismo^{7,8}.

A P-gP, é uma proteína de efluxo ATP dependente, localizada em vários tecidos como enterócitos, hepatócitos, células endoteliais do cérebro e rim e na barreira hematoencefálica. Está envolvida também nos processos de modulação da absorção e distribuição, podendo contribuir para a ocorrência de interações medicamentosas farmacocinéticas em pacientes em polifarmácia^{7,8}.

A importância da P-gP foi evidenciada nos últimos 20 anos, mas ainda existem lacunas significativas na compreensão de sua influência na resposta terapêutica a medicamentos. Além disso, a influência do envelhecimento sobre o funcionamento dessa proteína ainda é desconhecida. Estudos apontam que o aumento da idade gera uma alteração na expressão/função da P-gP, o que apesar de não ser consenso, pode ser a base para diversas interações medicamentosas e respostas alteradas a medicamentos em pacientes idosos^{2,7,9,10}.

Na prática clínica, para evitar resultados negativos relacionados à farmacoterapia e garantir a segurança do paciente, é importante que o profissional seja capaz de identificar as interações medicamentosas potenciais e manejar as de relevância clínica⁶. Nesse contexto, maiores conhecimentos sobre a influência da P-gP na resposta a medicamentos, é de essencial importância para a prática profissional. É pautado nessa necessidade, que o presente artigo visa a identificar medicamentos utilizados em domicílio por pacientes idosos que atuam como sustratos ou moduladores da P-gP.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo quantitativo, retrospectivo, descritivo e exploratório, recorte de um estudo de utilização de medicamentos por idosos, realizado em um hospital público geral de ensino de Belo Horizonte, Minas Gerais. Esse recorte aborda os medicamentos utilizados no domicílio por idosos hospitalizados que atuam como sustratos ou moduladores da P-gP.

A população investigada foi composta por prontuários de pacientes

com 60 anos ou mais, que estiveram internados no período de janeiro a dezembro de 2010 na enfermaria de clínica médica do hospital. A enfermaria em questão, além dos pacientes de clínica médica, atende outras especialidades como endocrinologia, geriatria, hematologia, nefrologia e oncologia.

A amostragem foi não probabilística, envolvendo os prontuários de pacientes que preenchessem os seguintes critérios de inclusão: pacientes com 60 anos ou mais, internados de janeiro a dezembro de 2010 na enfermaria de clínica médica do hospital, informação sobre utilização de medicamentos no domicílio com registro em prontuário, disponibilidade do prontuário no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME). A relação dos pacientes internados foi conseguida no censo hospitalar da instituição e a análise foi realizada por meio do acesso aos prontuários dos indivíduos.

A técnica de coleta de dados utilizada foi a análise documental de prontuários, com revisão retrospectiva de informações farmacoterapêuticas e demográficas. As informações coletadas foram registradas em um instrumento especificamente desenvolvido para a pesquisa.

Os fármacos referentes aos medicamentos utilizados pelos idosos foram identificados no bulário eletrônico da ANVISA e no dicionário de especialidades farmacêuticas^{11,12}. Os medicamentos em dose fixa combinada foram incluídos no banco de dados considerando os fármacos isolados, assim como especialidades farmacêuticas em diferentes sistemas de liberação. Os medicamentos utilizados pelos pacientes no domicílio foram classificados segundo os níveis 1 e 3 da classificação Anatomical Therapeutic Chemical - ATC da OMS¹³. A classificação referente à ação sobre a P-gP realizou-se considerando a modulação como inibidor e/ou indutor e a ação como sustrato^{14,15,16}. A unidade de análise da ação sobre a P-gP foi o fármaco.

As variáveis categóricas do estudo são sexo e utilização de medicamentos sustratos ou moduladores da P-gP. As variáveis numéricas são idade, número de medicamentos utilizados no domicílio. Os dados obtidos foram digitados em um banco de dados criado no Epi data 3.1 e a análise estatística descritiva realizada no Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17.0. A análise descritiva dos dados foi executada determinando as frequências e proporções para as características das diversas variáveis categóricas. Para as variáveis numéricas, determinou-se as medidas de tendência central e variabilidade.

O projeto foi aprovado pela Diretoria de Ensino e Pesquisa da instituição e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, sob o número ETIC 0631.0.203.000-10.

RESULTADOS

Durante o período de realização do estudo, 190 pacientes preencheram os critérios de inclusão, sendo 52,1% do sexo feminino. A mediana de idade foi 69,5 anos, com mínimo de 60 e máximo de 100 anos e intervalo interquartil (IIQ) de 12,0.

A frequência absoluta de medicamentos utilizados foi 828 (Tabela 1), abrangendo 158 diferentes medicamentos em apresentações farmacêuticas variadas e com associações em doses fixas contendo de 2 a 4 fármacos. Após contabilização dos fármacos isolados e exclusão dos repetidos, foram identificados 159 fármacos. O número de medicamentos utilizados por paciente no domicílio variou de 1,0 a 12,0 (Mediana = 4,0 e IIQ = 3,0), sendo que cerca de metade (47,9%) dos pacientes faziam uso domiciliar de polifarmácia, definida como o uso de cinco ou mais medicamentos.

Os principais medicamentos utilizados em domicílio foram os do sistema cardiovascular, seguidos pelos que atuam no sangue e órgãos hematopoiéticos, conforme classificação ATC e explicitado na Tabela 1.

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 tireóide	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

*** Incluem os grupos anatómicos terapêuticos (1º nível ATC) com frequência superior a 2% e os subgrupos do 3º nível mais frequentes (totalizando até 80,0% dentro de cada nível).

Com relação à ação sobre a P-gP, 37,7% dos 159 fármacos utilizados pelos pacientes incluídos nessa investigação são descritos na literatura como indutores, inibidores ou substratos. Vale ressaltar que um mesmo

medicamento foi classificado como substrato e modulador da P-gP, conforme dados descritos na literatura. É importante esclarecer também que um mesmo modulador foi classificado como indutor e inibidor da P-gP. Entre os fármacos utilizados pelos idosos incluídos no estudo 48 (30,2%) eram substratos, 36 (22,6%) inibidores e 14 (8,8%) indutores.

No quadro 1, os fármacos são classificados segundo a ação como modulador e/ou substrato da P-gP.

Quadro 1 – Classificação dos fármacos utilizados pelos idosos em domicílio, em relação à ação como modulador e/ou substrato da Glicoproteína P.

Indutor	Inibidor	Substrato
Ácido Valpróico	Amiodarona	Amiodarona
Amitriptilina	Amitriptilina	Amitriptilina
Atazanavir	Anlodipino	Amoxicilina
Budesonida	Atazanavir	Atazanavir
Carbamazepina	Atorvastatina	Atenolol
Dexametasona	Cafeína	Atorvastatina
Efavirenz	Carvedilol	Budesonida
Fenobarbital	Ciclosporina	Carbamazepina
Morfina	Cimetidina	Carvedilol
Paracetamol	Clomipramina	Ciclosporina
Rifampicina	Cloroquina	Cimetidina
Ritonavir	Colchicina	Clopidogrel
Trazodona	Dexametasona	Cloroquina
Venlafaxina	Digoxina	Colchicina
	Diltiazem	Dexametasona
	Doxazosina	Diazepam
	Eritromicina	Digoxina
	Espironolactona	Diltiazem
	Fluconazol	Eritromicina
	Fluoxetina	Fenitoína
	Haloperidol	Fluconazol
	Imipramina	Haloperidol
	Levotiroxina	Imipramina
	Metoprolol	Levodopa
	Midazolam	Losartana
	Morfina	Metoprolol
	Nifedipina	Metotrexato
	Omeprazol	Mirtazapina
	Pantoprazol	Morfina
	Paroxetina	Nifedipina
	Propranolol	Nortriptilina
	Rantidina	Omeprazol
	Ritonavir	Paracetamol
	Sertralina	Pravastatina
	Sinvastatina	Prednisona
	Verapamil	Propranolol
		Ranitidina
		Rifampicina
		Risperidona
		Ritonavir
		Salbutamol
		Sertralina
		Sinvastatina
		Timolol
		Trazodona
		Venlafaxina
		Verapamil

Evidenciou-se que cerca de 80% dos pacientes utilizavam pelo menos um fármaco com ação como modulador e/ou substrato da P-gp, 73,7% utilizaram pelo menos um fármaco que atua como substrato, 65,3% utilizaram pelo menos um inibidor e 13,7% pelo menos um indutor.

Os moduladores e substratos da P-gp, mais comumente utilizados no domicílio pelos idosos são listados na Tabela 2.

Tabela 2 – Fármacos moduladores e substratos Glicoproteína P, utilizados em domicílio por cinco ou mais idosos.

Medicamentos	Pacientes Frequência absoluta	Modulador		
		Indutor	Inibidor	Substrato
Sinvastatina	38		██████████	////
Losartana	32			////
Carvedilol	28		██████████	////
Espironolactona	27		██████████	////
Propranolol	24		██████████	////
Anlodipino	21		██████████	////
Digoxina	20		██████████	////
Omeprazol	20		██████████	////
Atenolol	17			////
Prednisona	10			////
Amiodarona	9		██████████	////
Nifedipino	8		██████████	////
Salbutamol	8			////
Clopidogrel	6			////
Dexametasona	6		██████████	////
Amitriptilina	5		██████████	////
Atazanavir	5		██████████	////

DISCUSSÃO

Os resultados demonstram que os idosos utilizavam um elevado número de medicamentos contendo fármacos moduladores ou substratos da P-gp. O crescente conhecimento acerca da P-gp mostra que esse transportador possui um amplo espectro de substratos, mediando o efluxo de uma variedade de fármacos de diferentes classes. Os substratos da P-gp incluem medicamentos antineoplásicos, imunossuppressores, antimicrobianos, fármacos cardiovasculares, fármacos que atuam no sistema nervoso central, entre outros. O amplo espectro, aliado à localização e distribuição da P-gp nas barreiras de membranas, tornam a glicoproteína um importante determinante da farmacocinética e de variações na resposta terapêutica, além de atuar como um mediador de interações medicamentosas^{7,17}.

A variabilidade na resposta terapêutica pode ser relacionada à

diferença interindividual na expressão da P-gp e associada aos seguintes fatores: uso de inibidores e indutores, comorbidades e fatores genéticos. No presente estudo, identificou-se que farmacoterapia dos idosos engloba diferentes fármacos que atuam como indutores ou inibidores da P-gp. Portanto, os fármacos com essa atividade sobre a P-gp podem interferir diretamente na biodisponibilidade dos medicamentos em uso concomitante. Além disso, a utilização de polifarmácia, presente em 47,9% dos pacientes do estudo, pode agravar ainda mais a alteração da resposta terapêutica e o risco de interações medicamentosas¹⁶.

Dentre os fatores que influenciam a expressão da P-gp estão idade e sexo. Apesar de estudos in vitro mostrarem uma alteração da atividade da P-gp com a idade, estudos in vivo avaliando o impacto na farmacoterapia do idoso relacionado às alterações na atividade da P-gp decorrente do envelhecimento são incipientes. Nesse sentido, o desenvolvimento de investigações para demonstrar se a idade avançada, isoladamente ou em conjunto com as doenças prevalentes no idoso, exerce um impacto significativo na atividade e expressão de P-gp em diferentes órgãos e sistemas são essenciais². Entende-se que a identificação da alteração da atividade desse transportador com o aumento da idade respalda a necessidade de monitorização e manejo de doses de medicamentos em pacientes idosos. Para ampliar a compreensão da farmacocinética em idosos, é prioritário saber a influência das alterações da atividade da P-gp no fígado, rim, trato gastrointestinal e barreira hematoencefálica^{2,9}.

Em relação à barreira hematoencefálica, investigações em humanos encontraram diminuição da atividade da P-gp, mas ausência de diferenças em relação ao sexo. Nessas investigações a mensuração da função in vivo da P-gp na barreira hematoencefálica é realizada usando técnica validada empregando substrato marcado com carbono radioativo. O substrato da P-gp usado foi o verapamil. A diminuição da função da P-gp com o envelhecimento pode implicar em aumento de concentração plasmática dos fármacos capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e elevação das reações adversas no sistema nervoso central em idosos. Além disso, é importante destacar que devido às comorbidades e à utilização de múltiplos medicamentos, a farmacoterapia dos idosos pode incluir fármacos inibidores da P-gp, os quais podem ampliar a redução da atividade do transportador prevista com o envelhecimento⁹. Outro aspecto relevante que deve ser enfatizado, é que a redução da atividade da P-gp com aumento da idade pode tornar o idoso mais vulnerável às neurotoxinas endógenas e exógenas que são transportadas pela P-gp, contribuindo como fator de risco para desenvolvimento de distúrbios neurodegenerativos^{9,10}.

Mais da metade dos pacientes utilizavam pelo menos um inibidor da P-gp, cuja consequência na farmacoterapia pode ser o aumento ou acúmulo intracelular dos fármacos, elevando as concentrações plasmáticas e reduzindo a eliminação de seus substratos, através da diminuição do efluxo dos mesmos^{16,18}.

Os medicamentos que atuam no sistema cardiovascular foram os mais utilizados em domicílio pelos idosos incluídos no estudo. Estes dados vêm ao encontro da clínica e corroboram com os achados na literatura, onde observa-se alta incidência e prevalência de doenças cardiovasculares em pacientes idosos. Tal fato pode ser relacionado aos avanços do tratamento clínico, com diminuição das taxas de mortalidade e tendência à cronificação dessas doenças¹⁹. Em relação à influência sobre a atividade da P-gp, as informações relativas aos medicamentos cardiovasculares são as mais amplamente divulgadas na literatura. A P-gp é um transportador relevante para a terapêutica cardiovascular²⁰.

A amiodarona e a digoxina são fármacos cardiovasculares, com atividade sobre a P-gp, comumente utilizados pelos idosos e apresentam potencial de causar interação medicamentosa de relevância clínica. A amiodarona é um potente inibidor da P-gp utilizada no tratamento de arritmias supraventriculares, como a fibrilação atrial. A administração conjunta de amiodarona com a digoxina pode duplicar as concentrações plasmáticas do digitalico, aumentando os riscos de

intoxicação. Essa interação farmacocinética apresenta significância porque a digoxina é um fármaco de índice terapêutico estreito e no idoso apresenta menor depuração e meia vida aumentada²⁰. A digoxina é um medicamento potencialmente inapropriado para o idoso em doses maiores que 125mcg /dia. Esse conjunto de fatores leva à necessidade de atenção à dose prescrita e de monitorização periódica dos níveis plasmáticos de digoxina. Além disso, orientação ao paciente sobre os sinais e sintomas de intoxicação digitalica pode garantir o uso seguro da associação, que em determinadas condições clínicas faz-se necessária^{1,3,20,21}.

A classe de fármacos cardiovasculares mais frequente entre os idosos dessa investigação foi a dos beta-bloqueadores. Apesar dos conhecimentos sobre a interação dos beta bloqueadores com a P-gP serem limitados a estudos in vitro, sua relevância clínica é bem reconhecida. O carvedilol é um beta-bloqueador que atua como inibidor da P-gP e apresenta interação potencial com a digoxina podendo elevar as concentrações plasmáticas do glicosídeo cardíaco em até 32%. Inibição igualmente significativa é observada com propranolol. Todavia, os benefícios clínicos do uso conjunto de glicosídeos e beta bloqueadores devem ser considerados. As estratégias de manejo e monitorização para uso seguro de digoxina também se aplicam neste contexto clínico²⁰.

Os bloqueadores dos canais de cálcio também atuam como inibidores da P-gP. O efeito inibitório in vitro é maior com nifedipina e verapamil, seguido por diltiazem e nifedipina²². O verapamil interage com P-gP nas membranas apicais das células tubulares renais²⁰. Em estudos in vitro com célula Caco 2 verapamil inibiu o transporte de digoxina mediado por P-gP²³. A administração concomitante da digoxina com o verapamil, em doses de 240mg/dia, foi investigada em um estudo clínico e detectou-se diminuição da depuração renal da digoxina e elevação da concentração plasmática de 60 a 80%²⁴. Dada a importância dessa interação, recomenda-se que as doses do digitalico sejam reduzidas se houver o início de tratamento com verapamil^{16,20}.

Em virtude da relevância clínica, os anticoagulantes orais têm sido amplamente investigados em relação aos aspectos farmacocinéticos. Os antagonistas de vitamina K são medicamentos com indicação bem estabelecida para prevenção de acidente vascular cerebral e outros eventos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial, o que explica a utilização de varfarina pelos idosos incluídos no estudo. Investigações sugerem que a varfarina atua como inibidor da glicoproteína P nos hepatócitos, o que juntamente com as alterações da função hepáticas inerentes ao envelhecimento, podem justificar o uso de menores doses do anticoagulante em pacientes idosos. Todavia, devido à sua alta biodisponibilidade, é improvável que a P-gp intestinal afete significativamente a absorção da varfarina^{20,25}. Apesar dos avanços no conhecimento, ainda não há consenso na literatura sobre a ação exercida pela varfarina sobre a glicoproteína P; há descrição tanto da ação inibidora como substrato²⁰.

O índice terapêutico estreito da varfarina, aliado às diversas interações medicamentosas potenciais, aos riscos para segurança dos pacientes e à necessidade de monitorização frequente, levaram ao desenvolvimento de uma nova geração de fármacos anticoagulantes. Os novos anticoagulantes, como dabigatran, rivaroxaban e apixaban, são substratos da P-gP e podem ter sua farmacocinética alterada pela administração concomitante com inibidores ou indutores da P-gP^{26,27}.

A administração dos novos anticoagulantes com inibidores da P-gP, como verapamil e amiodarona, pode elevar suas concentrações plasmáticas e causar sangramentos, motivo pelo qual recomenda-se uma redução da dose do anticoagulante²⁰. É crescente a preocupação com a ocorrência de eventos hemorrágicos graves em pacientes idosos com função renal diminuída, em uso concomitante de amiodarona e dabigatran, e com possibilidade de outras interações farmacocinéticas envolvendo fármacos com atividade sobre a P-gP^{27,28}.

A administração dos indutores da P-gp, rifampicina, com os novos anticoagulantes orais também pode acarretar problemas

em relação à segurança da farmacoterapia, devido à diminuição da biodisponibilidade dos anticoagulantes, podendo comprometer a efetividade e, conseqüentemente, submetendo o paciente ao risco de trombose e/ou eventos cerebrovasculares^{20,26}.

Em idosos cardiopatas e com tuberculose pulmonar, uma interação medicamentosa relevante e relacionada à indução da P-gP envolve o antimicrobiano rifampicina e o glicosídeo cardíaco digoxina. Estudos mostram que, além de ser potente indutor do CYP3A, rifampicina também induz a P-gP, reduzindo a biodisponibilidade da digoxina em até 30% quando coadministrados¹⁶.

Embora o uso de indutores da P-gP pelos pacientes incluídos no estudo tenha sido pouco frequente, é importante considerar o impacto clínico das interações envolvendo estes medicamentos. Estudos apontam que o uso de indutores da P-gP provocam a redução da absorção e aumento da excreção de medicamentos como psicofármacos e antimicrobianos, causando redução das concentrações dos fármacos nos locais de ação e falha no tratamento. A indução da P-gP da barreira hematoencefálica pela rifampicina, limita a penetração dos psicofármacos no sistema nervoso central, conforme demonstrado em um estudo com camundongos²⁹. Há relatos de interações de significância clínica com rifampicina mais risperidona e quetiapina, medicamentos empregados na abordagem de sintomas comportamentais da demência em idosos¹⁸.

Em idosos cardiopatas e com tuberculose pulmonar, uma interação medicamentosa relevante e relacionada à indução da P-gP envolve o antimicrobiano rifampicina e o glicosídeo cardíaco digoxina. Estudos mostram que, além de ser potente indutor do CYP3A, rifampicina também induz a P-gP, reduzindo a biodisponibilidade da digoxina em até 30% quando coadministrados¹⁶.

A carbamazepina é um conhecido indutor do CYP3A e da P-gP com atividade demonstrada em estudos in vitro e in vivo^{18,30,31}. A administração conjunta com risperidona, quetiapina, haloperidol, citalopram e imipramina pode reduzir a biodisponibilidade desses psicofármacos^{16,18}. Essas interações são de relevância em geriatria devido ao uso elevado de psicofármacos por idosos.

Os antidepressivos podem atuar tanto como indutores como inibidores da P-gP, dependendo de sua classe farmacológica. Os antidepressivos tricíclicos (ADT), como nortriptilina, amitriptilina e imipramina, são classificados como inibidores da P-gP. Apesar de estudos in vivo e in vitro demonstrarem alta afinidade dos ADT pela P-gP, não há pesquisas demonstrando que na prática clínica os ADT interferem na farmacocinética de substratos da P-gP^{18,32,33}.

Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina, em sua maioria, são classificados na literatura como inibidores da P-gP. Dentre os mais comumente prescritos com ação conhecida sobre a P-gP estão paroxetina, fluoxetina e sertralina. Dos três medicamentos citados, a sertralina é o inibidor menos potente da P-gP, com menor possibilidade de causar interações medicamentosas de relevância clínica evidenciado em estudos clínicos com humanos. Nesses estudos determinaram a concentração mínima de sertralina para inibir a P-gP, parâmetros farmacocinéticos ou clínicos de substratos como digoxina e fenoxafenadina em coadministração com a sertralina^{34,35}. Sendo assim, considerando as evidências atuais, a sertralina é o inibidor seletivo da recaptção da serotonina que apresenta melhor perfil de segurança para prescrição em paciente idoso que faz uso de outros fármacos substratos da P-gP¹⁸.

As pesquisas demonstram que há uma sobreposição entre os indutores e inibidores do CYP3A e os indutores e inibidores da glicoproteína P. Devido essa estreita relação entre P-gP e CYP3A, várias interações medicamentosas podem ser causadas pelo envolvimento de ambos. Desta forma, o conhecimento antecipado a respeito de interação potencial entre diferentes fármacos é necessário para definição adequada das posologias quando medicamentos que competem pelo CYP3A e pela P-gP são administrados em associação^{16,18}.

Essa investigação, apesar da natureza descritiva e exploratória,

oferece contribuições importantes para o manejo da farmacoterapia do paciente idoso. Todavia apresenta limitações próprias de uma pesquisa retrospectiva, com coleta de dados em prontuários dos pacientes. Portanto, sujeita a variabilidade em relação ao processo de abordagem sobre o uso de medicamentos no domicílio e o registro no prontuário. Além disso, fitoterápicos, medicamentos utilizados para condições agudas e por automedicação não foram incluídos na análise. Outro fator limitante é a escassez de informações na literatura, pois dos 159 fármacos listados, identificou-se informações em relação a classificação como substrato e à ação moduladora da P-gP para menos de 40%, o que caracteriza a importância de investigar e divulgar essas informações para aplicação na prática clínica.

Para melhorar a efetividade e propiciar manejo adequado da farmacoterapia, o FDA recomendou em 2012, que todo novo medicamento em investigação, deve ser avaliado *in vitro* para determinação de sua potencial ação sobre a P-gP. Essa medida implicará na maior disponibilidade de informações sobre a influência da P-gP na farmacocinética dos novos fármacos, contribuindo para o uso seguro dos mesmos^{20,36}. Vale destacar que também é importante ampliar a investigação sobre os fármacos já empregados na terapêutica, pois existe uma escassez de informação em relação ao comportamento frente a P-gP. As investigações devem abranger além de estudos *in vitro*, estudos farmacocinéticos em humanos visando aplicação do conhecimento produzido sobre P-gP na prática clínica.

CONCLUSÃO

A utilização de fármacos com ação sobre a P-gp é frequente entre os idosos incluídos no estudo. É escassa a disponibilidade de informações sobre a ação de fármacos de uso na terapêutica geriátrica sobre a P-gP. A identificação pelo farmacêutico da ação dos fármacos como substratos e moduladores da P-gP possibilita a elaboração de orientações de alerta para os demais profissionais de saúde e auxilia o manejo da farmacoterapia, além de facilitar a tomada de decisões para a intervenção farmacêutica e contribuir para a melhoria da qualidade da assistência e da segurança do paciente. Esse estudo traz contribuições nesse sentido, apresentando aplicações para prática clínica assistencial do farmacêutico.

REFERÊNCIAS

1. Bueno, C.S.; Oliveira, K.R.; Berlezi, E.M.; Eickhoff, H.M.; Dallepiane, L.B.; Girardon-Perlini, N.M.O.; Mafalda, A. Utilização de medicamentos e risco de interações medicamentosas em idosos atendidos pelo Programa de Atenção ao Idoso da Unijuí. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*, 2009;30(3):331-338.
2. Mangioni, A.A. The impact of advancing age on P-glycoprotein expression and activity: current knowledge and future directions. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*, 2007, 3(3): 315-32.
3. Carvalho, M.F.C.; Romano-Lieber, N.S.; Bergsten-Mendes, G.; Secoli, S.R.; Ribeiro, E.; Lebrão, M.L.; Duarte, Y.A.O. Polifarmácia entre idosos do Município de São Paulo - Estudo SABE. *Rev Bras Epidemiol*, 2012, 15(4): 817-27.
4. Varallo, F.R.; Costa, M.A.; Mastroianni, P.C. Potenciais interações medicamentosas responsáveis por internações hospitalares. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*, 2013,34(1):79-85.
5. Guimaraes, P.L.; Moura, C.S. Fatores Associados ao Uso de Medicamentos Impróprios de Alto Risco em Pacientes Idosos Hospitalizados. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*, 2012, 3(4):15-19.
6. Amaral, D.M.D.; Perassolo, M.S. Possíveis interações medicamentosas entre os anti-hipertensivos e antidiabéticos em participantes do Grupo HIPERDIA de Parobé, RS (Uma análise teórica). *Rev Ciênc Farm Básica Apl*, 2012, 33(1):99-105.
7. Kinirons, M.T.; O'Mahony, M.S. Drug metabolism and ageing. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 57(5): 540-544.
8. Doligalski, C.T.; Logan, A.T.; Silverman, A. Drug Interactions: A primer for the gastroenterologist. *Gastroenterology & Hepatology*, 2012, 8(6):376-383.
9. van Assema D.M., Lubberink M., Bauer M. et al. Blood-brain barrier P-glycoprotein function in Alzheimer's disease. *Brain*, 2012, 135:181- 189.
10. van Assema, D.M.; Lubberink, M.; Boellaard, R.; Schuit, R.C.; Windhorst, A.D.; Scheltens, P.; Lammertsma, A.A.; Berckel, B.N.M. P-Glycoprotein Function at the Blood-Brain Barrier: Effects of Age and Gender. *Mol Imaging Biol*, 2012; 14:771-776.
11. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário eletrônico. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 05/08/ 2013,14h00min.
12. Dicionário de especialidades farmacêuticas: DEF 2011/12. 40 ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas; 2011. 924 p.
13. WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC Code). Disponível em: <http://www.whocc.no/atcddd>. Acesso em: 05/11/2013, 15h30min.
14. Taatro, David S. Drug interaction facts: the authority on drug interactions. 2013. Missouri: Wolters Kluwer Health, 2012, 2249 p.
15. Zhou, S.F.; Xue, C.C.; Yu, X.Q.; Li, C.; Wang, G. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of Cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *I. Drug Monit*, 2007; 29(6): 687-710.
16. Azeredo, Uchôa e Dalla Costa, F.J.; Uchôa, F.T.; Dalla Costa, T. Papel da Glicoproteína-P na Farmacocinética e nas Interações Medicamentosas. *Ver Bras Farm*, 2009, 90(4): 321-326.
17. König, J.; Müller, F.; Fromm, M.F. Transporters and Drug-Drug Interactions: Important Determinants of Drug Disposition and Effects. *Pharmacol Rev*, 2013, 65:944-966.
18. Akamine, Y.; Yasui-Furukori, N.; Ieiri, I.; Uno, T. Psychotropic Drug-Drug Interactions Involving P-Glycoprotein. *CNS Drugs*, 2012, 26:959-973.
19. Gravina C.F., Rosa R.F., Franken R.A., Freitas E.V., Liberman A., et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretrizes Brasileiras em Cardiogeriatría. *Arq Bras Cardiol*, 2010, 95(3 supl.2): 1-112.
20. Wessler, J.D.; Grip, L.T.; Mendell, J.; Giugliano, R.P. The P-Glycoprotein Transport System and Cardiovascular Drugs. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 61(25): 2495-502.
21. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *JAGS*, 2012, 60:616-631
22. Takara K, Sakaeda T, Tanigawara Y, Nishiguchi K, Ohmoto N, Horinouchi M, Komada F, Ohnishi N, Yokoyama T, Okumura

- K. Effects of 12 Ca²⁺ antagonists on multidrug resistance, MDR1-mediated transport and MDR1 mRNA expression. *Eur J Pharm Sci*, 2002, 16(3):159-65.
23. Cavet ME, West M, Simmons NL. Transport and epithelial secretion of the cardiac glycoside, digoxin, by human intestinal epithelial (Caco-2) cells. *Br J Pharmacol*, 1996, 118(6):1389-96.
 24. Verschraagen M, Koks CH, Schellens JH, Beijnen JH. P-glycoprotein system as a determinant of drug interactions: the case of digoxin-verapamil. *Pharmacol Res*, 1999, 40(4):301-6.
 25. Wadelius M, Sorlin K, Wallerman O, et al. Warfarin sensitivity related to CYP2C9, CYP3A5, ABCB1 (MDR1) and other factors. *Pharmacogenomics J* 2004, 4:40–8.
 26. Jungbauer, L.; Dobias, C.; Stollberger, C.; Weidinger, F. The frequency of prescription of P-glycoprotein-affecting drugs in atrial fibrillation. Letters to the editor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010, 8: 2069–2091.
 27. Legrand M, Mateo J, Aribaud A, et al. The use of dabigatran in elderly patients. *Arch Intern Med*, 2011, 171:1285–6.
 28. Stöllberger C.; Finsterer J. Concerns About the Use of New Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Drugs Aging*, 2013, 30(12):949-958.
 29. Kirschbaum KM, Henken S, Hiemke C, Schmitt U. Pharmacodynamic consequences of P-glycoprotein-dependent pharmacokinetics of risperidone and haloperidol in mice. *Behav Brain Res*, 2008, 188(2):298-303.
 30. Giessmann T, May K, Modess C, Wegner D, Hecker U, Zschiesche M, Dazert P, Grube M, Schroeder E, Warzok R, Cascorbi I, Kroemer HK, Siegmund W. Carbamazepine regulates intestinal P-glycoprotein and multidrug resistance protein MRP2 and influences disposition of talinolol in humans. *Clin Pharmacol Ther*, 2004, 76(3):192-200.
 31. Yang HW, Liu HY, Liu X, Zhang DM, Liu YC, Liu XD, Wang GJ, Xie L. Increased P-glycoprotein function and level after long-term exposure of four antiepileptic drugs to rat brain microvascular endothelial cells in vitro. *Neurosci Lett*, 2008, 434(3):299-303.
 32. O'Brien FE, Dinan TG, Griffin BT, Cryan JF. Interactions between antidepressants and P-glycoprotein at the blood-brain barrier: clinical significance of in vitro and in vivo findings. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(2):289-312.
 33. Ejsing TB, Hasselstrøm J, Linnet K. The influence of P-glycoprotein on cerebral and hepatic concentrations of nortriptyline and its metabolites. *Drug Metabol Drug Interact*, 2006, 21(3-4):139-62.
 34. Saruwatari J, Yasui-Furukori N, Niioka T, Akamine Y, Takashima A, Kaneko S, Uno T. Different effects of the selective serotonin reuptake inhibitors fluvoxamine, paroxetine, and sertraline on the pharmacokinetics of fexofenadine in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol*, 2012, 32(2):195-9.
 35. Rapeport WG, Coates PE, Dewland PM, Forster PL. Absence of a sertraline-mediated effect on digoxin pharmacokinetics and electrocardiographic findings. *J Clin Psychiatry*, 1996, 57 Suppl 1:16-9.
 36. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: drug interaction studies—Study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm292362.pdf>>. Acesso em 20 novembro 2013, 16h00.