**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATOLICA DE GOIÁS**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**MARCELA JULIANA REYNOLDS TAVEIRA VALSECCHI**

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS E FÁRMACOS PSICOATIVOS**

GOIÂNIA

**2020**

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATOLICA DE GOIÁS**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**MARCELA JULIANA REYNOLDS TAVEIRA VALSECCHI**

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS E FÁRMACOS PSICOATIVOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Pontifícia Universidade Católica de Goiás como requisito parcial a obtenção do título de bacharel em Medicina, sob orientação do Prof. Vinicius Barreto da Silva.

GOIÂNIA

**2020**

**AGRADECIMENTOS**

Agradeço a minha família, por estar ao meu lado, ao apoio incondicional aos estudos e por me dar forças para sempre continuar.

Agradeço principalmente a meu filho, Tomás, por me fornecer tantas horas da sua infância, para que este projeto fosse realizado.

Agradeço ao meu professor e orientador Vinicius, pelas horas dedicadas à minha pesquisa, por me orientar em muitos aspectos, em normas técnicas, em dúvidas acadêmicas, e quando todo o conhecimento foi suficiente, por me fazer perceber que as vezes precisamos parar, para poder continuar. Você foi realmente importante neste processo.

**RESUMO**

A ocorrência de infecções fúngicas aumentou significativamente nos últimos anos, o que faz com que os agentes antifúngicos tenham um valor terapêutico substancial na prática clínica. Os antifúngicos azólicos exibem a capacidade de inibir de as enzimas do citocromo P450 (CYP) humano, resultando em alto potencial de interações medicamentosas quando associados a outros fármacos que apresentam metabolismo dependente das CYP. Apesar dos azólicos apresentarem alto potencial para interações medicamentosas, são mais seguros e eficazes quando comparados às suas alternativas. Paralelamente, os fármacos psicoativos são os mais consumidos em todo o mundo. Considerando a prática frequente da automedicação associada ao emprego cada vez mais rotineiro de antifúngicos, torna-se fundamental compreender a relevância clínica das interações medicamentosas entre antifúngicos azólicos e fármacos psicoativos. Este estudo visa coletar por meio do repositório Drugs.com dados sobre as interações medicamentosas entre antifúngicos azólicos e fármacos psicoativos, incluindo benzodiazepínicos, antidepressivos, anticonvulsivantes e antipsicóticos, descrevendo seus efeitos nocivos para guiar as condutas clínicas de profissionais de saúde. O principal resultado encontrado no levantamento das interações medicamentosas foi a inibição das vias de metabolismo dos fármacos psicoativos mediada pelos azólicos, o que contribui para aumentar a duração da ação e/ou a intensidade do efeito terapêutico doa agentes psicoativos, podendo inclusive promover intoxicação.

**Palavras-chave:** CYP450; psicotrópicos; metabolismo; antifúngicos.

**INTRODUÇÃO**

Estima-se que existam mais de 5 milhões de espécies de fungos em todo o mundo, aproximadamente 300 espécies de fungos foram registradas como causadoras de doenças em seres humanos, das quais cerca de 20 a 25 são causadoras de doenças fúngicas frequentes (PERFECT, 2017). Aproximadamente 1,2 bilhão de indivíduos em todo o mundo sofrem de infecções por fungos, e a ocorrência dessas infecções aumentou significativamente nos últimos anos devido ao aumento do número de pacientes imunocomprometidos em virtude da terapia imunossupressora, sobretudo os acometidos por AIDS, câncer, doenças autoimunes ou que foram submetidos a transplante órgão (CHANG et al., 2017).

Com exceção dos danos dermatológicos fúngicos na pele e unhas, as infecções fúngicas costumam ser desconhecidas pelo público em geral. Tais infecções costumam ser negligenciadas em relação a outras classes de doenças infecciosas, apesar de ocorrerem em mais de um quarto da população mundial (FISHER et al., 2018). No entanto, as micoses invasivas são um problema crescente para as equipes de saúde, devido à complexidade das manifestações clínicas atreladas às infecções e toxicidade desencadeada por alguns fármacos antifúngicos. Pacientes com infecções fúngicas podem ainda fazer uso de outros agentes terapêuticos, portanto, as interações medicamentosas precisam ser cuidadosamente consideradas (PERFECT, 2017).

Até a década de 1940, relativamente poucos agentes farmacológicos estavam disponíveis para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas. O desenvolvimento dos antifúngicos poliênicos, aqueles que se ligam a esteróis na membrana celular de fungos (principalmente ao ergosterol) representou um grande avanço na micologia clínica. A anfotericina B rapidamente se tornou o principal suporte da terapia para infecções graves, contudo seu uso está associado a efeitos indesejáveis relacionados à infusão intravenosa, além da nefrotoxicidade que é um fator limitador de dose. A busca contínua por novos antifúngicos menos tóxicos levou à descoberta dos azóis. (CHANG et al., 2017).

Os azóis são divididos em imidazóis e triazóis. Os imidazóis incluem clotrimazol, miconazol, cetoconazol, econazol, butoconazol, oxiconazol, sertaconazol e o sulconazol. Já os triazólicos são compostos por terconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol e o isavuconazol (BRUNTON et al., 2012).

O cetoconazol, o primeiro composto disponível para o tratamento oral de infecções fúngicas sistêmicas, foi liberado no início dos anos 80 e por quase uma década foi considerado o fármaco de escolha. Tanto o fluconazol quanto o itraconazol apresentam um espectro mais amplo de atividade antifúngica do que os imidazóis e tiveram um perfil de segurança significativamente melhor em comparação com a anfotericina B e o cetoconazol (CHANG et al., 2017). Apesar do emprego frequente na prática clínica, no entanto, esses agentes ficaram sujeitos a uma série de limitações clinicamente importantes relacionadas à restrição do espectro antifúngico, ao desenvolvimento de resistência, à indução de interações medicamentosas clinicamente relevantes, ao seu perfil farmacocinético e à toxicidade. Para superar essas limitações, vários análogos foram desenvolvidos, incluindo voriconazol, posaconazol e ravuconazol, os quais apresentam maior potência e possuem maior atividade contra patógenos resistentes e emergentes, sendo rotineiramente denominados de triazóis de segunda geração (MAERTENS, 2004).

As terapias antifúngicas atualmente disponíveis variam consideravelmente em termos de propriedades farmacológicas, interações medicamentosas e potencial de toxicidade (LEE & LEE, 2018). Os azóis, por exemplo, inibem a enzima fúngica do citocromo P450, a lanosterol 14α-desmetilase (CYP51), uma enzima chave na síntese do ergosterol. No entanto, exibem a capacidade de inibir de forma cruzada as enzimas do citocromo P450 (CYP) humano, resultando em alto potencial de interações medicamentosas quando associados a outros fármacos que apresentam metabolismo dependente das CYP.

As enzimas do citocromo P450 foram descobertas no início dos anos 1960 e estão envolvidas em aproximadamente 75% das reações enzimáticas que ocorrem no metabolismo das drogas no organismo humano (GUENGERICH et al., 2016). Estas enzimas representam uma superfamília de enzimas microssomais que contém heme, cujo papel principal durante as reações hepáticas de Fase I é oxidar, reduzir ou hidrolisar os substratos das drogas para ativar um pró-fármaco ou converter fármacos originais em metabólitos ativos ou inativos para serem eliminados (SHAPIRO et al., 2002).

Oito citocromos individuais, com especificidades de substrato distintas, são amplamente reconhecidos como clinicamente relevantes para o metabolismo de drogas: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 e CYP3A5 (HUANG et al., 2008). Os fármacos que interagem com o sistema CYP450 podem ser classificados como substratos, inibidores ou indutores (TANNENBAUM; SHEEHAN, 2014).

A inibição das isoenzimas CYP é um mecanismo de interação medicamentosa clinicamente significativa. Uma diminuição no metabolismo de drogas que são substratos para a enzima mencionada leva ao aumento da concentração de drogas no plasma, podendo contribuir com o aparecimento de efeitos tóxicos (FEGHALI, 2015.).  A inibição de isoenzimas pode ser reversível e irreversível. Em relação aos indutores, normalmente, são necessários vários dias para o desenvolvimento de interações medicamentosas entre o indutor da isoenzima CYP e o seu substrato, porque o mecanismo inclui a indução da codificação da transcrição gênica e a síntese subsequente (SYCHEV et al., 2018).

A isoforma CYP3A4, no fígado humano, é responsável por muitas biotransformações críticas, sendo a mais significativa para o metabolismo de fármacos em seres humanos, apesar dos mecanismos detalhados não serem completamente compreendidos. Os substratos do CYP3A4 são separados em tipo P e tipo A, e estes últimos podem ser vistos em estruturas como o cetoconazol e análogos de ritonavir (DENISOV et al., 2015).

Os indutores mais importantes da CYP3A4 são carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina e extrato de erva-de-são-joão.  Por outro lado, alguns antifúngicos do grupo dos azóis (cetoconazol, itraconazol), inibidores de protease (indinavir, nelfinavir, ritonavir) e claritromicina fazem parte do grupo de inibidores mais relevantes da CYP3A4 (SYCHEV et al., 2018).

Uma interação medicamentosa deve ser considerada clinicamente significativa caso sejam observados eficácia modificada e/ou efeitos adversos exacerbados nos pacientes. Poucos estudos de interação medicamentosa costumam ser realizados em populações de pacientes para avaliar os resultados terapêuticos e normalmente não são longos o suficiente para avaliar completamente o desenvolvimento de efeitos adversos (TANNENBAUM; SHEEHAN, 2014).

Curiosamente, as isoformas de CYP humana afetadas variam de acordo com o fármaco, sublinhando a importância de avaliar cada paciente para possíveis interações medicamentosas antes do uso de um agente azólico (CHANG et al., 2017). Apesar de estarem associados a vários efeitos adversos, os azóis são mais seguros e eficazes quando comparados a suas alternativas. Portanto, é importante o conhecimento profundo das reações indesejadas associadas a este grupo de fármacos, para que possam ser reconhecidas e gerenciadas imediatamente. (BENITEZ et al., 2019).

Os efeitos adversos, que são geralmente brandos, incluem náusea, cefaleia e dor abdominal. Todavia, lesões de pele, incluindo ocasionalmente a síndrome de Stevens Johnson, foram relatadas em alguns indivíduos (WILLEFORD et al., 2018; RANG et al., 2012; THIYANARATNAM et al., 2010). A toxicidade hepática, geralmente reversível, é comum a todos os azóis. Efeitos adversos endócrinos incluem perda de cabelo, ginecomastia, diminuição da libido, impotência e (raramente) insuficiência adrenal. Pacientes com pele clara em uso de voriconazol devem usar continuamente fotoprotetores e/ou roupas de proteção solar, pois podem apresentar reações fototóxicas que progridem para o desenvolvimento de câncer de pele a longo prazo (BENITEZ et al., 2019).

Medicamentos são importantes bens sociais e sua utilização pela população brasileira é relevante e influenciada por vários fatores. Dentre estes, o aumento da expectativa de vida da população e o consequente aumento da carga de doenças crônicas, a persistência da disseminação de doenças transmissíveis, o aumento da prevalência dos transtornos de humor, as doenças resultantes da degradação do meio ambiente, da poluição ambiental e das mudanças climáticas. Apesar dos avanços, persistem dificuldades de acesso, lentidão e baixa qualidade do atendimento nos serviços de saúde, tanto do setor público quanto do privado. Soma-se a esses aspectos, a veiculação de propagandas de medicamentos isentos de prescrição na mídia, a presença da farmacinha caseira nos domicílios e a crença de que os medicamentos resolvem tudo, constituindo fatores importantes para estímulo da prática da automedicação.

Segundo Arrais e colaboradores (2016), em um estudo  transversal de base populacional realizado com dados da Pesquisa Nacional de Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de medicamentos (PNAUM), coletados de setembro de 2013 a fevereiro de 2014, por meio de entrevistas em domicílio, os medicamentos mais consumidos de acordo com o primeiro nível da classificação ATC (Anatomical Therapeutical Chemical Classification System) foram os utilizados para sistema nervoso central (34,3%), seguido dos produtos utilizados para o aparelho musculoesquelético, trato alimentar e metabolismo, sistema respiratório, sistema geniturinário e hormônios sexuais, antimicrobianos para uso sistêmico e outros. Considerando o contexto apresentando, reforçado pelo alto consumo de medicamentos psicoativos, pela prática frequente da automedicação e pelo emprego cada vez mais rotineiro de antifúngicos, torna-se fundamental compreender a relevância clínica das interações medicamentosas entre antifúngicos azólicos e fármacos psicoativos, no sentido de permitir aos profissionais de saúde uma prática clínica mais segura durante as tomadas de decisão, sobretudo com o estímulo do uso racional de medicamentos.

**OBJETIVOS**

Mapear as interações medicamentosas entre antifúngicos azólicos orais e benzodiazepínicos, antidepressivos, anticonvulsivantes e antipsicóticos, para descrição de possíveis efeitos nocivos importantes para guiar as condutas clínicas de profissionais de saúde.

**MÉTODO**

A seleção das interações medicamentosas entre antifúngicos azólicos orais e benzodiazepínicos, antidepressivos, anticonvulsivantes e antipsicóticos foi realizada por meio do módulo “Interactions Checker” do repositório Drugs.com (<https://www.drugs.com/>). As possibilidades de interações medicamentosas foram buscadas na plataforma através da combinação aos pares de palavras-chave, as quais foram definidas a partir dos próprios nomes dos fármacos enquadrados nas classes farmacológicas supracitadas adicionadas ao nome de um antifúngico azólico.

De acordo com a plataforma Drugs.com, as interações são classificadas em:

1) maior relevância clínica – combinações clínicas altamente significativas, nas quais o risco da interação entre os fármacos supera o benefício, podendo oferecer perigo de morte e/ou requerer intervenção médica urgente para minimizar os graves efeitos adversos que podem ser gerados;

2) moderadas – combinações clínicas moderadamente significativas que devem ser usadas apenas em circunstâncias especiais, pois podem resultar em exacerbação de condições patológicas do paciente e/ou requerer troca de terapia;

3) menor relevância clínica – combinações clínicas pouco significativas nas quais é necessário avaliar os riscos e considerar a possibilidade de uso de um fármaco alternativo por aumentar a frequência e severidade dos efeitos colaterais. Medidas devem ser tomadas para contornar o risco de interação e/ou instituir um plano de monitoramento.

Os dados de todas as interações fármaco-fármaco capazes de gerar algum efeito nocivo, independentemente do nível de relevância clínica, foram coletados e, posteriormente, descritos através de três níveis de informação: efeito esperado, mecanismo provável e conduta clínica a ser adotada.

**RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Interação medicamentosa é um evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, fitoterápico, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental. Quando dois medicamentos são administrados concomitantemente, podem agir de forma independente ou interagir entre si, com aumento ou diminuição do efeito terapêutico e/ou tóxico. Algumas vezes, a interação medicamentosa reduz a eficácia de um fármaco, podendo ser tão nociva quanto o aumento de sua toxicidade. Não é possível distinguir claramente quem irá ou não experimentar uma interação medicamentosa adversa. Possivelmente, pacientes com múltiplas doenças, com disfunção renal ou hepática e aqueles que fazem uso de muitos medicamentos, um estado conhecido como polifarmácia, são os mais suscetíveis. Além de apresentarem um risco para o paciente e um insucesso para o profissional da saúde, as interações medicamentosas podem aumentar muito os custos da saúde, tanto pelo aumento do número de dias de internação hospitalar como pela maior necessidade de testes laboratoriais para monitorar os seus desfechos (JACOMINI; SILVA, 2011).

Embora a associação entre fármacos psicoativos e antifúngicos azólicos possa gerar inúmeras reações danosas, exacerbando os efeitos adversos ou reduzindo os efeitos terapêuticos (Tabela 1), alguns estudos mostram sinergia entre estas duas classes de medicamentos, e até mesmo efeitos antifúngicos de alguns fármacos psicoativos quando utilizados isoladamente, o que nos leva a pensar em um possível reposicionamento farmacológico (GU et al., 2016).

**Tabela 1.** Efeitos esperados, mecanismos prováveis e condutas clínicas das interações medicamentosas entre antifúngicos azólicos e fármacos psicoativos. Informações coletadas a partir do módulo Interactions Checker da plataforma Drugs.com. (<https://www.drugs.com/drug_interactions.html>)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Interações medicamentosas** | **Efeito esperado** | **Mecanismo provável** | **Conduta clínica** |
| Benzodiazepínicos + azólicos | Aumento das concentrações plasmáticas dos benzodiazepínicos. | Inibição do CYP450 3A4 intestinal e hepático pelos azólicos. | Considerar:  - Uso da terbinafina que não é um inibidor do CYP450 3A4.  - empregar benzodiazepínicos não metabolizados pelo CYP450 3A4 (lorazepam, oxazepam, temazepam), caso os pacientes necessitem utilizar itraconazol ou cetoconazol.  - Ajustes de dose do bzd, e realizar monitoramento clínico e laboratorial. |
| * Nefazodona ou fluvoxamina + Isavuconazol | Aumento das concentrações plasmáticas do Isavuconazol. | Inibição da CYP450 3A4 causada pelos antidepressivos | Os pacientes devem ser monitorados quanto a efeitos adversos, como náusea, vômito, diarreia, edema periférico, hipocalemia, hipomagnesemia e hepatotoxicidade. |
| * ISRS\* + azólicos * ADT\*\* + azólicos * Venlafaxina + azólicos * Trazodona + azólicos * Clorpromazina + azólicos * Haloperidol + azólicos * Flufenazina + azólicos * Tioridazina + azólicos * Pimozida + azólicos * Clozapina + azólicos * Olanzapina + azólicos * Risperidona + azólicos * Ziprasidona + azólicos | * Elevação do risco do prolongamento do intervalo QT. * Intensificação dos efeitos do ISRS no sistema nervoso central. | Inibição do CYP450 2C19 pelos antifúngicos azólicos. | Ensinar o paciente a reconhecer os sintomas de possíveis arritmias ventriculares.  Monitoramento dos efeitos adversos do ISRS no SNC.  Evitar exceder 20 mg/dia de Citalopram quando prescrito em combinação com inibidores do CYP450 2C19. |
| * ISRS + azólicos * Vilazodona + azólicos * Aripiprazol + azólicos * Fluvoxamina + cetoconazol * Sertralina + itraconazol | Aumento das concentrações plasmáticas dos antidepressivos. | Diminuição da depuração dos antidepressivos devido à inibição competitiva da atividade da CYP450 3A4. | Ajustar a dose dos antidepressivos se necessário e promover monitoramento clínico e laboratorial. |
| Bupropiona + Isavuconazol | Diminuição da concentração plasmática de Bupropiona. | Indução do metabolismo da Bupropiona via CYP450 2B6 mediado pelo isavuconazol. | Aumento na dose de bupropiona, sem exceder a dose máxima recomendada. |
| Mirtazapina + azólicos | Aumento das concentrações plasmáticas de mirtazapina. | Inibição de vias metabólicas da mirtazapina. | Descontinuação ou alteração da dose dos inibidores do CYP450, e a dose da mirtazapina ajustada conforme necessário. |
| Carbamazepina + azólicos | Diminuição da concentração plasmática dos azólicos. | Indução das isoenzimas do CYP450, responsáveis pela depuração metabólica dos azólicos. |  |
| Fenitoína + azólicos | Aumento dos níveis séricos de fenitoína.  Diminuição da concentração dos azólicos. | Inibição do metabolismo hepático CYP450 2C9 e 2C19 mediado pelos azólicos. | Monitoramento do paciente, observando sintomas de toxicidade como sonolência, distúrbios visuais, náuseas, ataxia, alteração no estado mental. |
| Etossuximida + azólicos | Aumento dos níveis séricos de etossuximida. | Diminuição da depuração pela inibição da atividade do CYP450 3A4 e/ou do efluxo mediado por P-gp mediado pelos azólicos | Ajustes posológicos, monitoramento clínico e laboratorial. |
| Quetiapina + azólicos | Aumento do risco e de sintomas extrapiramidais, hiperglicemia, dislipidemia, hiperprolactinemia, hipotensão ortostática, aumento da PA, priapismo, prolongamento QT, comprometimento cognitivo e deficiência motora, disfagia e doenças relacionadas ao calor devido à interrupção da regulação da temperatura corporal. | Inibição da atividade do CYP450 3A4. | Redução da dosagem de quetiapina para 1/6 da dosagem recomendada. |

\*ISRS = Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

\*\*ADT = Antidepressivos tricíclicos

O principal resultado encontrado no levantamento das interações medicamentosas entre antifúngicos azólicos e fármacos psicoativos foi a inibição das vias de metabolismo dos fármacos que agem no SNC, mediada pelos azólicos, das enzimas do citocromo CYP450.

Os azóis inibem a enzima fúngica do citocromo P450, a lanosterol 14α-desmetilase (CYP51), uma enzima chave na síntese do ergosterol, o que resulta em interações medicamentosas significativas com outros fármacos devido à semelhança entre as enzimas fúngicas e humanas. As isoformas de CYP humanas que são afetadas variam de acordo com o fármaco, sublinhando a importância de avaliar cada paciente para possíveis interações medicamentosas antes do uso de um agente azólico (CHANG et al., 2017).

As principais isoformas do CYP450 são a 3A4, 1A2, 2C9, 2C19 e 2D6, as quais são responsáveis pelas reações de fase I do metabolismo de mais de 75% dos fármacos disponíveis (GUENGERICH, 2008). O processo de inibição das enzimas CYP450 gera como resultado esperado na prática clínica o aumento das concentrações plasmáticas de diversos fármacos psicoativos, causando amplificação dos efeitos adversos inerentes a cada fármaco, incluindo intensificação da atividade no SNC, elevação do risco do prolongamento do intervalo QT e síndrome serotonérgica. Além disso, as interações também podem induzir diminuição dos níveis plasmáticos de alguns fármacos azólicos.

Considerando os fármacos benzodiazepínicos, o uso concomitante com antifúngicos azólicos costuma induzir elevação em suas concentrações plasmáticas, devido ao processo de inibição de CYP3A4 mediado pelos antifúngicos. Neste caso, espera-se uma intensificação dos seus efeitos adversos, incluindo sedação, sonolência, ataxia e distúrbios gastrintestinais, os quais devem ser monitorados. Dessa forma, na necessidade de instituir tratamentos antifúngicos em usuários de benzodiazepínicos deve-se considerar o emprego de terbinafina, visto que é um fármaco que não inibe CYP3A4. Outra opção seria privilegiar a escolha de benzodiazepínicos não metabolizados por CYP3A4, como lorazepam, oxazepam e temazepam.

Os benzodiazepínicos (BDZ) são os medicamentos psicotrópicos mais prescritos e consumidos no mundo, sobretudo porque são relativamente seguros, sendo frequentemente prescritos por médicos psiquiatras e não-psiquiatras principalmente para tratamento de distúrbios do sono e ansiedade. Diretrizes internacionais recomendam que seu uso deva ser restrito a pacientes com transtorno de depressão maior associado a ansiedade e / ou insônia (ALCANTARA; COUTINHO; FAERSTEIN, 2020). Esta classe de psicotrópicos está associada ao rápido desenvolvimento de tolerância, bem como ao risco de uso abusivo e dependência, comprometimento cognitivo e insônia por rebote após a descontinuação (BRETT; MURNION, 2015). O metabolismo dos BZDs é geralmente hepático, por meio da oxidação de enzimas do citocromo P450, incluindo as isoformas 3A4, 3A5, 2B6, 2C9, 2C19 e 1A2 (ASSIS, 2018).

As interações medicamentosas com benzodiazepínicos ocorrem sobretudo com fármacos que afetam a via do citocromo P450, especificamente o CYP3A4 e o CYP2C19. Por exemplo, fármacos como o cetoconazol são inibidores do CYP3A4 e podem aumentar os níveis sanguíneos de benzodiazepínicos, aumentando a duração da ação e/ou a intensidade do efeito terapêutico, podendo inclusive gerar intoxicação (GUSSOW, 2018).

A apresentação clínica da intoxicação por benzodiazepínicos é inespecífica e pode ser altamente variável. As manifestações predominantes são neurológicas e caracterizadas por sonolência, tonturas, fala arrastada, confusão, ataxia, incoordenação, rebaixamento do nível de consciência e comprometimento geral da função intelectual. Coma prolongado é atípico, e deve-se suspeitar de intoxicação com outros agentes. Os agentes mais frequentemente associados à amnésia anterógrada são lorazepam, midazolam e triazolam (GUSSOW, 2018).

A coadministração de nefazodona ou fluvoxamina com isavuconazol pode aumentar as concentrações plasmáticas do antifúngico, o qual é metabolizado principalmente pelo CYP450 3A4 e 3A5 e, subsequentemente, pelas glucuronosiltransferases de difosfato de uridina (UGT). A alteração nos níveis plasmáticos do isavuconazol se justifica porque ambos antidepressivos são inibidores do CYP450 3A4. Quando uma dose única de sulfato de isavuconazol (equivalente a 200 mg de isavuconazol) foi administrada a voluntários saudáveis ​​após administração múltipla de cetoconazol, um potente inibidor de CYP450 3A4, a concentração plasmática máxima de isavuconazol aumentou em 9 % e a exposição sistémica aumentou 422%. Os pacientes devem ser monitorados quanto a efeitos adversos, como náuseas, vômitos, diarreia, edema periférico, hipocalemia, hipomagnesemia e hepatotoxicidade. (CRESEMBA, 2019)

Ainda em relação aos agentes antidepressivos, vários fármacos são metabolizados por CYP3A4 e 2C19 e costumam ser naturalmente susceptíveis à elevação de suas concentrações plasmáticas quando associados a antifúngicos azólicos. Assim, monitoramento de efeitos adversos deve ser instituído com foco nos efeitos que acometem o sistema nervoso central e aqueles provocados por prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma. Ajustes de dose devem ser considerados para alguns fármacos, como citalopram e fluvoxamina.

A eliminação da bupropiona ocorre por meio de hidroxilação e a CYP2B6 foi identificada como principal enzima que catalisa essa reação metabólica. Sua inativação pelo mecanismo do CYP2B6 pode ter implicações neuropsicofarmacológicas significativas para pacientes tratados concomitantemente com medicamentos metabolizados pelo CYP2B6, como por exemplo, os antifúngicos azólicos (SRIDAR; KENAAN; HOLLENBERG, 2012).

Já na terapia com anticonvulsivantes, a maior preocupação a partir dos possíveis efeitos gerados após a ocorrência de interações medicamentosas com antifúngicos azólicos é diferente. Uma vez que fenitoína e carbamazepina são indutores enzimáticos, espera-se que o metabolismo dos azólicos seja acelerado durante uso concomitante. Neste caso, a efetivação da interação pode resultar em diminuição da eficácia do tratamento antifúngico. Pode ser considerada também a possibilidade de interação bidirecional, em que o azólico inibe o metabolismo dos anticonvulsivantes, resultando em elevação de suas concentrações plasmáticas, ao mesmo tempo que os anticonvulsivantes aceleram o metabolismo dos azólicos. Consequentemente, torna-se saudável instituir medidas de monitoramento dos efeitos adversos dos anticonvulsivantes, incluindo observar sintomas de toxicidade como sonolência, distúrbios visuais, náuseas, ataxia, alteração no estado mental e monitoramento clínico e laboratorial.

A fenitoína é uma droga anticonvulsivante amplamente utilizada para controle e/ou prevenção de crises convulsivas em adultos e crianças. Seu metabolismo é hepático, e é eliminada principalmente por hidroxilação, esta reação é catalisada primariamente por CYP 2C9 e secundariamente pela CYP 2C19 (MARCOLIN et al., 2004).

A carbamazepina é uma das drogas antiepilépticas mais prescritas, também utilizada em transtornos psiquiátricos, particularmente no transtorno de humor bipolar. É substrato de CYP 1A2, 2C8, 2C9/10 e 3A3/4, sendo CYP3A4 a principal via para sua biotransformação. Está propensa a interações clinicamente significativas por ter baixo índice terapêutico, podendo pequenas mudanças em sua concentração plasmática resultar em perda da eficácia ou sinais de intoxicação. A inibição da CYP3A4, e a indução de 2C19 e 3A3/4 consistem em importantes caminhos para suas interações (MARCOLIN et al., 2004).

A clozapina é um antipsicótico usado no tratamento da esquizofrenia, principalmente na esquizofrenia refratária ao tratamento, ela é metabolizada no fígado pelo sistema de enzimas do citocromo P450 (CYP), sendo o CYP1A2 a principal isoforma. Sua atividade é um importante determinante na dosagem estabelecida para cada paciente, sendo frequentemente pedido um painel de teste genético, para determinar o fenótipo do paciente (metabolizador fraco, normal, intermediário, ultrarrápido) (DEAN, 2016). A dose de clozapina pode precisar ser ajustada quando administrada com medicamentos que inibem ou induzem as enzimas responsáveis ​​pelo seu metabolismo, como por exemplos os antifúngicos azólicos.

No uso específico da quetiapina, pode ocorrer aumento do risco e de sintomas extrapiramidais, discinesia tardia, hiperglicemia, dislipidemia, hiperprolactinemia, hipotensão ortostática, aumento da PA, priapismo, prolongamento QT, cognitivo e deficiência motora, disfagia e doenças relacionadas ao calor devido à interrupção da regulação corporal e deve haver redução de sua dosagem para um sexto da dosagem recomendada. Em geral, no uso concomitante de antipsicóticos com azólicos é prudente promover o monitoramento de parâmetros clínico-laboratoriais do paciente, podendo haver necessidade da realização de ajustes posológicos.

**CONCLUSÃO**

Segundo as interações descritas, os azólicos possuem um vasto componente de interações farmacológicas devido à sua capacidade de inibir enzimas do sistema CYP450. O uso concomitante com agentes psicoativos gera interações com efeitos significativos para os pacientes, podendo ser até mesmo fatais, não devendo então ser negligenciadas. O conhecimento de profissionais de saúde sobre as interações farmacológicas permite um melhor manejo clínico, promovendo o uso racional dos antifúngicos e diminuindo os riscos aos pacientes.

**REFERÊNCIAS**

|  |
| --- |
| ALCANTARA, G. DE C.; COUTINHO, E. S. F.; FAERSTEIN, E. Pattern evolution of antidepressants and benzodiazepines use in a cohort. **Revista de saúde publica**, v. 54, p. 40, 2020. |
| ARRAIS, P. S. D. *et al.* Prevalence of self-medication in Brazil and associated factors. **Revista de Saude Publica**, v. 50, n. supl 2, p. 1–11, 2016. |
| ASSIS, Paulo Henrique Neris. **Uso abusivo de Benzodiazepínicos.** 2018. 19 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia). Universidade de Uberaba, Uberaba, 2018. |
| BENITEZ, Lydia L.; CARVER, Peggy L. Adverse effects associated with long-term administration of azole antifungal agents. **Drugs**, p. 1-21, 2019. |
| BRETT, J.; MURNION, B. Management of benzodiazepine misuse and dependence. **Australian Prescriber**, v. 38, n. 5, p. 152–155, 2015. |
| BRUNTON, L.L. Goodman & Gilman: **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012. |
| CHANG, Y. L. *et al.* New facets of antifungal therapy. **Virulence,** v. 8, n. 2, p. 222–236, 2017.  Cresemba: sulfato de isavuconazônio [bula de medicamento]. Responsável técnico Dr. Gilson Hirata Kobori. São Paulo: United Medical Ltda.; 2019. |
| Dean L. Clozapine Therapy and *CYP2D6, CYP1A2,* and *CYP3A4* Genotypes. In: Pratt VM, McLeod HL, Rubinstein WS, et al., eds. *Medical Genetics Summaries*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); June 8, 2016. |
| DRUGS.COM **Drug** **Interactions Checker**. Disponível em: <https://www.drugs.com/drug_interactions.html>. Acesso em: 17 ago. 2020. |
| FEGHALI, Maisa; VENKATARAMANAN, Raman. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. **Semin Perinatol**, v. 39, n. 7, p. 512-519, 2015. |
| FISHER, M. C. *et al.* Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security. ***Science,*** v. 360, n. 18- May-2018, p. 1–53, 2018. |
| GU, W. et al. The synergistic effect of azoles and fluoxetine against resistant Candida albicans strains is attributed to attenuating fungal virulence. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 10, p. 6179–6188, 2016. |
| Guengerich, F Peter et al. Recent Structural Insights into Cytochrome P450 Function. ***Trends in pharmacological sciences*** v. 37, n.8, p. 625-640, 2017. |
| GUSSOW, Leon; CARLSON, Andrea. **Rosen’s Emergency Medicine**: Concepts and Clinical Practice. 9. ed. Philadelphia, Pa: Elsevier, 2018. p. 1974-1983. |
| HUANG, Shiew‐Mei et al. New era in drug interaction evaluation: US Food and Drug Administration update on CYP enzymes, transporters, and the guidance process. **The Journal of clinical pharmacology**, v. 48, n. 6, p. 662-670, 2008. |
| JACOMINI, L. C. L.; SILVA, N. A. DA. Drug interactions: a contribution to the rational use of synthetic and biological immunosuppressants. **Revista brasileira de reumatologia,** v. 51, n. 2, p. 168–174, 2011. |
| LEE, H.; LEE, D. G. Novel approaches for efficient antifungal drug action. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 28, n. 11, p. 1771–1781, 2018. |
| MAERTENS, J. A. History of the development of azole derivatives. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 10, n. SUPPL. 1, p. 1–10, 2004. |
| MARCOLIN, Marco Antonio; CANTARELLI, Maria da Graça; GARCIA JUNIOR, Manoel. Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. **Rev. psiquiatr. clín.**,  São Paulo ,  v. 31, n. 2, p. 70-81,    2004 . |
| PERFECT, J. R. The antifungal pipeline: a reality check.**Nature Reviews Drug Discovery,** v. 16, p. 603, 12 maio 2017. |
| RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON G.  Rang & Dale. **Farmacologia**. 7ª edição. Rio de Janeiro, Elsevier, 2012. |
| Roche. Indústria Farmacêutica e Química Ltda. **Resumo das características do medicamento.** Amadora: Roche. 2010. |
| RODRIGUES, M. C. S.; DE OLIVEIRA, C. Interações medicamentosas e reações adversas a medicamentos em polifarmácia em idosos: Uma revisão integrativa. **Revista Latino-Americana de Enfermagem,** v. 24, 2016. |
| SHAPIRO, Lori E.; SHEAR, Neil H. Drug interactions: proteins, pumps, and P-450s. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 47, n. 4, p. 467-488, 2002. |
| SRIDAR, C.; KENAAN, C.; HOLLENBERG, P. F. Inhibition of bupropion metabolism by selegiline: Mechanism-based inactivation of human CYP2B6 and characterization of glutathione and peptide adducts. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 40, n. 12, p. 2256–2266, 2012. |
| SYCHEV, D. A. et al. The cytochrome P450 isoenzyme and some new opportunities for the prediction of negative drug interaction in vivo. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 12, p. 1147–1156, 2018. |
| TANNENBAUM, C.; SHEEHAN, N. L. Understanding and preventing drug-drug and drug-gene interactions. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 7, n. 4, p. 533–544, 2014.  THIYANARATNAM, J.; COHEN, P. R.; POWELL, S. Fluconazole-associated Stevens-Johnson syndrome. **Journal of Drugs in Dermatology,** v. 9, n. 10, p. 1272-1275, 2010.  WILLEFORD, B. T.; GONZÁLES-IBARRA, F. P.; ORTEGA, V. M. Voriconazole induced Stevens-Johnson syndrome: a case report. **Revista del Hospital Juárez del México,** v. 85, n. 3, p. 173-175, 2018. |