

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Pacientes Pós-Transplante Alogênico de Células Tronco Hematopoiéticas:
Estudo da Contribuição da Atenção Farmacêutica nos Resultados
Terapêuticos.

PAULO MAXIMILIANO CORRÊA

PORTO ALEGRE, 2014

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Pacientes Pós-Transplante Alogênico de Células Tronco Hematopoiéticas:
Estudo da Contribuição da Atenção Farmacêutica nos Resultados Terapêuticos

Tese apresentada por **Paulo Maximiliano Corrêa**
para obtenção do TÍTULO DE DOUTOR em
Ciências Farmacêuticas

Orientador: Prof. Dr. Mauro Silveira de Castro.

Porto Alegre, 2014

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Doutorado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 02 de outubro de 2013, pela Banca Examinadora constituída por:

Profa. Dra Leila Beltrami Moreira
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Leonardo Regis Leira Pereira
Universidade de São Paulo.

Profa. Dra Lucia Mariano da Rocha Silla
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

CIP - Catalogação na Publicação

Corrêa, Paulo Maximiliano

Pacientes pós-transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas: estudo da contribuição da atenção farmacêutica nos resultados terapêuticos. / Paulo Maximiliano Corrêa. -- 2013.
316 f.

Orientador: Mauro Silveira de Castro.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. Atenção Farmacêutica. 2. Farmácia Clínica. 3. Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas. 4. Doença do Enxerto contra o Hospedeiro. I. de Castro, Mauro Silveira, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Agradecimentos ao CNPq, órgão que financiou a bolsa de estudos para o desenvolvimento deste trabalho, e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre que disponibilizou o acesso a suas instalações e, mais especificamente, aos serviços de Farmácia e de Hematologia dessa instituição que contribuíram na elaboração da presente tese.

Dedicatória

Dedico essa tese a minha família, Fernanda minha esposa e Francisco, meu um filho que colaboraram nos momentos de dificuldade durante a realização do projeto e suportaram os eventuais maus-humores em decorrência dele e aos meus pais João e Zenir que sempre me instivaram a seguir estudando.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador Mauro, que há anos tem sido um mestre na arte da Atenção Farmacêutica.

Agradeço a Farmacêutica Joice Zuckermann e aos profissionais do serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial ao Dr. Gustavo Brandão Fischer, que possibilitaram a realização desse trabalho.

Ao Grupo de Pesquisa e Desenvolvimento em Atenção Farmacêutica pelas discussões que enriqueceram meu conhecimento.

“Precisamos dar um sentido humano às nossas construções. E, quando o amor ao dinheiro, ao sucesso nos estiver deixando cegos, saibamos fazer pausas para olhar os lírios do campo e as aves do céu”.

Érico Veríssimo

Resumo

Objetivos: O objetivo primário da tese é avaliar a existência de associação entre a realização de seguimento farmacoterapêutico e a redução nos desfechos relativos à incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro agudo de graus II a IV nos pacientes que realizaram Transplante Alogênico de Células Tronco Hematopoiéticas. Os objetivos secundários são avaliar o número de reinternações nos seis meses após a alta hospitalar e a adesão ao tratamento por parte desses pacientes. **Métodos:** Para realização da tese optou-se por iniciar os estudos com a elaboração de uma revisão sistemática para avaliar a quantidade e a qualidade dos estudos existentes sobre o tema Atenção Farmacêutica em pacientes submetidos ao transplante alogênico de Células Progenitoras Hematopoiéticas. Em virtude da pequena quantidade de estudos existentes os autores decidiram ampliar a revisão e avaliar estudos sobre o tema Atenção Farmacêutica em pacientes submetidos a transplantes de qualquer natureza. Juntamente com a revisão sistemática o autor iniciou o estudo experimental. Para isso, optou-se pelo delineamento de um quasi-experimento com controle histórico. Todos os pacientes submetidos ao Transplante Alogênico de Células Tronco Hematopoiéticas entre maio de 2011 e outubro de 2012, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre foram convidados a participar do estudo, totalizando 28 pacientes. Os pacientes do grupo intervenção foram acompanhados por seis meses após a alta hospitalar, sendo atendidos pelo profissional farmacêutico por meio do método Dáder de seguimento farmacoterapêutico. O grupo controle foi formado por pacientes que realizaram transplante de células progenitoras hematopoiéticas nos três anos anteriores ao início do estudo. Para cada paciente do grupo intervenção foram eleitos dois pacientes para o grupo controle (56 pacientes). Ao longo do estudo o farmacêutico recebeu uma série de relatos dos pacientes que reclamavam da qualidade do serviço de atenção primária prestado pelos governos municipais de diversas cidades da região metropolitana e do interior do estado do Rio Grande do Sul. Essa situação instigou o autor a escrever o artigo intitulado “O triângulo de ferro da saúde: o caso do Transplante de Células Progenitoras Hematopoiéticas no sul do Brasil”. Pensando na

continuidade do serviço prestado a esse grupo de pacientes, o autor criou um instrumento de apoio para que novos farmacêuticos possam atender pacientes que submetidos ao transplante alogênico de células progenitoras hematopoiéticas. **Resultados:** A revisão sistemática resultou na inclusão de 16 artigos, sendo apenas dois sobre o tema transplante de células progenitoras hematopoiéticas. Foram identificados sete estudos descritivos, quatro quasi-experimentos, três ensaios clínicos randomizados, uma série de casos e uma avaliação de custo. Alguns artigos apresentam resultados positivos do trabalho do farmacêutico. A incidência de Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro aguda de graus II a IV nos grupos intervenção e controle foi respectivamente 29% e 39% ($p=0,42$). Já a incidência de Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro crônica foi 19% no grupo intervenção contra 23% no grupo controle ($p=0,73$). O grupo intervenção apresentou uma média de 2,5 reinternações no hospital-dia, sendo o período médio de internação de 75 dias nesse grupo. O grupo controle teve uma média de 2,6 internações no hospital-dia, com um período de internação médio de 64 dias ($p=0,84$). O grupo controle teve 65% das medidas de ciclosporina e tacrolimo dentro da faixa desejada. No grupo intervenção esse valor subiu para 80% ($p=0,004$). No grupo controle apenas 33% dos pacientes apresentaram mais de 80% das medidas plasmática de imunossupressor no alvo terapêutico. Já no grupo intervenção esse valor subiu para 57% dos pacientes ($p=0,08$). **Conclusão:** Existe um resultado significativo do trabalho do farmacêutico na melhora da adesão geral dos pacientes que realizam transplante alogênico de células progenitoras hematopoiéticas. A presença desse profissional na equipe multiprofissional que atende esse grupo de pacientes é importante. Novos estudos necessitam ser realizados. Esses estudos devem buscar a comprovação da efetividade da atuação do farmacêutico, seguindo a filosofia da atenção farmacêutica, nos resultados clínicos de pacientes que realizam transplante alogênico de células progenitoras hematopoiéticas.

Palavras-chave: Atenção Farmacêutica, Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro, Transplante Alogênico de Células Progenitoras Hematopoiéticas.

Abstract

Patients who had undergone Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Study of the Contribution of Pharmaceutical Care in the Therapeutic Results.

Objective: The primary objective of this thesis is to evaluate the association between conducting pharmaceutical care and reduction in outcomes related to incidence of chronic graft-versus-host in patients who underwent Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. The secondary objectives are to assess the number of readmissions within six months after hospital discharge and adherence to treatment for these patients. **Methods:** For the realization of this thesis it was decided to begin studies with the development of a systematic review to assess the quantity and quality of existing studies on the topic pharmaceutical care in patients undergoing allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Due to the small number of existing studies the authors decided to extend the review and evaluate studies on the subject pharmaceutical care in patients undergoing transplantation of any kind. Along with the systematic review author began the experimental study. For this, we chose the design of a quasi-experiment with historical control. All patients undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation between May 2011 and October 2012, in Hospital de Clínicas de Porto Alegre, were invited to participate in the study, totaling 28 patients. Patients in the intervention group were followed for six months after discharge and were treated by pharmacists through the Dáder method of pharmaceutical care. The control group consisted of patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the three years preceding the start of the study. For each patient in the intervention group were elected two patients in the control group (56 patients). Throughout the study the pharmacist has received a number of reports of patients who complained of the quality of primary health care service provided by municipal governments in several cities in the metropolitan area and in the countryside of Rio Grande do Sul. This situation prompted the author to write the article entitled "the iron triangle of health: the case of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in southern Brazil". Thinking in the continuity of service, the

author created a support tool for new pharmacists who want to assist patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Results:** The systematic review resulted in the inclusion of 16 items, with only two on the subject hematopoietic stem cell transplantation. We identified seven descriptive studies, four quasi-experiments, three randomized clinical trials, a series of cases and a cost analysis. Some articles presented positive results from the work of the pharmacist. The incidence of acute Graft Versus Host Disease grades II to IV in the intervention and control groups was respectively 29% and 39% ($p = 0,42$). The incidence of chronic Graft versus Host Disease was 19% in the intervention group versus 23% in the control group ($p = .73$). The intervention group experienced an average of 2.5 day-hospital readmissions, and the mean hospital stay of 75 days in this group. The control group had an average of 2.6 admissions in day-hospital, with a Median hospital stay of 64 days ($p = .84$). The control group had 65% of the measures of cyclosporine and tacrolimus in desired range. In the intervention group the value was 80% ($p = 0.004$). In the control group only 33% of patients had more than 80% of the measures of immunosuppressor in plasma on target. In the intervention group this figure rose to 57% of patients ($p = 0.08$). **Conclusion:** There is a significant improving in general adherence of the patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after pharmaceutical care intervention. The presence of these professionals in the multidisciplinary team that meets this group of patients is important. Further studies should be performed. These studies should try to prove the effectiveness of the actions of the pharmacist, following the philosophy of pharmaceutical care, in clinical outcomes of patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Keywords: Pharmaceutical Care, Graft Versus Host Disease, Allogenic Stem Cell Transplantation.

Sumário

1. Introdução.....	19
1.1. Objetivos.....	23
2. Capítulo 1 – Artigo 1: Atenção Farmacêutica em Transplantes: uma revisão sobre o serviço do profissional farmacêutico.....	29
3. Capítulo 2 – Artigo 2: Reduced incidence of acute GvHD with the inclusion of pharmaceutical care from a multidisciplinary team: a non- equivalent control group post-test only.....	59
4. Capítulo 3 – Artigo 3: Adherence of patients that had undergone allogeneic-SCT: pharmaceutical care contribution.....	81
5. Capítulo 4 – The role of public health for post-hematopoietic stem cell transplantation in southern Brazil: access, quality and cost.....	97
6. Capítulo 5 - Instrumento de apoio para farmacêuticos que realizam atendimento de pacientes submetidos ao transplante alogênico de Células Progenitoras Hematopoiéticas.....	113
7. Capítulo 6 – Discussão Geral.....	311
8. Capítulo 7 – Conclusões Gerais.....	315

1. Introdução

Transplante de medula óssea (TMO) é uma terapia efetiva para pacientes com desordens linfoproliferativas hematopoiéticas, imunológicas, metabólicas dentre outras. Ao longo dos anos, tanto o número de TMO quanto o número de doenças em que o transplante é utilizado tem aumentado significativamente (Wingard, Vogelsang *et al.*, 2002).

Transplante de medula óssea pode ser definido como qualquer procedimento em que as células progenitoras hematopoiéticas de um doador são infundidas em um receptor com a intenção de repovoar e substituir o sistema hematopoiético do receptor em parte ou na sua totalidade. As células progenitoras utilizadas para a infusão podem ser obtidas da medula óssea, do sangue periférico ou do sangue do cordão umbilical (oriundos de bancos de cordão umbilical) (Ljungman, Urbano-Ispizua *et al.*, 2006).

Existem três modalidades possíveis de transplante de medula. O autólogo, onde são reinfundidas células progenitoras hematopoiéticas (CPH) do próprio paciente após sofrerem um tratamento extracorpóreo. O singênico onde são infundidas CPH de um irmão gêmeo uni vitelínico em outro. E o alogênico onde são infundidas CPH retiradas de um doador, aparentado ou não, em um receptor.

Segundo dados do Registro Brasileiro de Transplante, no ano de 2000 foram realizados 670 transplantes desse tipo no país, já no ano de 2012 esse número subiu para 1753 transplantes. Desses 630 foram alogênicos(Registrobrasileirodetransplantes, 2013).

Os dados do Registro Brasileiro de Transplante para o estado do Rio Grande do Sul, no ano de 2012, aparentemente estão defasados, pois o documento aponta a realização de apenas 4 transplantes alogênicos de medula no estado(Registrobrasileirodetransplantes, 2013). Contudo, apenas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre há o registro da realização de 27 transplantes desse tipo no ano de 2012, sendo 14 aparentados e 13 não aparentados. Além disso, no Registro Brasileiro de Transplante do ano de 2011

consta a realização de 145 transplantes de medula alogênicos (Garcia e Moreira, XVII - N° - 4 Janeiro/ Dezembro, 2011).

Os pacientes brasileiros que necessitam de transplante de medula óssea contam com 54 centros que realizam esse procedimento. No estado do Rio Grande do Sul, existem 3 centros, um localizado no interior do estado e dois na capital, sendo, um desses, o do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, 2010).

Para a realização do transplante alogênico de células progenitoras hematopoiéticas é necessário que haja compatibilidade do Antígeno Leucocitário Humano (ALH) entre doador e receptor. Além disso, o sistema imunológico do receptor deve sofrer uma ablação quase total para que não haja rejeição das células transplantadas.

Apesar desses cuidados, as células do enxerto podem elaborar uma resposta de rejeição contra o receptor causando a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). Essa doença se constitui na principal limitação ao transplante de medula óssea. Classicamente ela possui duas classificações: uma baseada no tempo de ocorrência e outra, nas manifestações clínicas.

Segundo a classificação temporal, a forma aguda ocorre até 100 dias após o transplante, enquanto a forma crônica manifesta-se após esse período. Na prática essa classificação se mostrou pouco satisfatória. Em 2005, o National Institutes of Health (NIH) apresentou uma nova classificação que apresenta novas ocorrências de DECH aguda que seriam a “late-onset” de DECH aguda, com ocorrência após os primeiros 100 dias, e a síndrome “overlap” onde há a ocorrência da DECH aguda e crônica simultaneamente (Filipovich, Weisdorf *et al.*, 2005).

A classificação clínica da DECH aguda é representada por graus que variam de I a IV, sendo que as formas clinicamente relevantes são as do grau II ao IV (Glucksberg, Storb *et al.*, 1974). A classificação da gravidade é dada pela extensão do envolvimento dos órgãos afetados. Os piores prognósticos estão relacionados com os graus mais graves de DECH, sendo que a expectativa de

sobrevida para os pacientes do grau III é de 25% e para os que apresentam grau IV é de apenas 5% (Ferrara, Levine *et al.*, 2009).

A DECH crônica recebeu a primeira classificação clínica em 1980 por Sullivan que classificou a DECHc em restrito e extenso (Shulman, Sullivan *et al.*, 1980). Em 2005, o NIH sugeriu a sua classificação baseada em critérios clínicos mais detalhados e que estipulou a graduação da DECHc em leve, moderada e severa (Filipovich, Weisdorf *et al.*, 2005).

Estudos demonstraram que a incidência de DECH aguda varia entre 30% e 45% (Loiseau, Busson *et al.*, 2007) em pacientes com compatibilidade total do HLA. Pacientes recebem a medula de doadores com o não pareamento em um dos alelos do HLA têm incidência de dech aguda entre 60% e 80%(Flomenberg, Baxter-Lowe *et al.*, 2004). Já a DECH crônica apresenta uma incidência de 6% a 30%(Sullivan, Agura *et al.*, 1991; Rocha, Wagner *et al.*, 2000). Um Estudo observacional realizado no HCPA incluiu 201 pacientes e detectou uma incidência de 28,5% de DECH aguda de Grau II a IV e 38% de DECH crônica em pacientes que realizaram transplante alogênico de medula óssea (Silla L, Fischer Gb *et al.*, 2009).

Além da DECH outra condição que está entre as principais causas de mortalidade e morbidade dos pacientes que receberam transplante de células progenitoras hematopoiéticas são as infecções (Sable e Donowitz, 1994; Walter e Bowden, 1995; Wingard, 1999). A exposição ao patógeno, a imunidade do receptor e a virulência do micro-organismo determinam a ocorrência e as características da complicação infecciosa (Wingard, 1999).

Nas últimas décadas, as diversas profilaxias antimicrobianas diminuíram a incidência de infecções por bactérias gram negativas, por *Cândida*, por Herpes Vírus simples e por *Pneumocystis jiroveci*. Mas aumentaram a incidência de infecções por *Clostridium difficile*, por enterococos resistentes a vancomicina e retardaram o tempo de ocorrência de infecções por Citomegalovírus. Os transplantes com doadores não aparentados fizeram aumentar a incidência de infecções fúngicas (Wingard, 1999).

Frente aos riscos relatados, a adesão à terapia medicamentosa em pacientes que receberam o TMO alógeno e já estão com alta hospitalar é crucial para o sucesso do procedimento. Nem todos os pacientes, contudo, mantêm o uso correto da terapia prescrita, o que acarreta problemas graves que podem levar a rejeição do transplante ou até mesmo ao óbito do paciente (Greenstein S e B., 1998). Sendo assim, todos os métodos que possam elevar a adesão à terapia medicamentosa desses pacientes são importantes.

Nesse contexto, insere-se a atenção farmacêutica, definida como “um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e corresponsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação de saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especialidades biopsicossociais, sob a ótica da integridade das ações de saúde” (Ivama Am, Noblat L *et al.*, 2002).

Alguns estudos sobre o efeito da atenção farmacêutica em transplantes já foram realizados (Lee, Peng *et al.*, 2000; Chisholm, Mulloyb *et al.*, 2001; Wang, Chan *et al.*, 2008; Klein, Otto *et al.*, 2009; Martín, Hernández *et al.*, 2010). Dentre os estudos que avaliaram o efeito da atenção farmacêutica na adesão a terapia medicamentosa de pacientes que realizaram transplante destacam-se dois ensaios clínicos randomizados: Chisholm e cols.(Chisholm, Mulloyb *et al.*, 2001) observaram aumento na adesão a imunossupressores após a realização de transplante renal e Klein e cols.(Klein, Otto *et al.*, 2009) também obtiveram o mesmo resultado em pacientes de transplante hepático.

Na revisão da literatura realizada foram encontrados apenas três estudos que relacionavam o profissional farmacêutico com o transplante de células progenitoras hematopoiética.

O estudo de King e cols., publicado em 1994, apresenta um levantamento dos centros de transplante de medula óssea que possuem pelo

menos um farmacêutico na equipe de profissionais que atendem os pacientes que realizaram o procedimento e enumera as atividades desenvolvidas por esses profissionais(King, Wordell *et al.*, 1994).

Em 2005, Wu e cols. publicaram um artigo descrevendo o papel do farmacêutico na equipe de cuidadores de pacientes pós-transplante de células progenitoras hematopoiéticas. Nesse artigo descreveram as ações realizadas pela equipe de farmacêuticos, bem como o manual desenvolvido na University of California San Francisco Medical Center para o atendimento farmacêutico. Contudo, nesse trabalho não foram incluídos dados concretos sobre o cuidado dos pacientes(Wu, Graff *et al.*, 2005).

Prot-Labarthe e cols. realizaram um estudo descritivo sobre a atuação do farmacêutico em uma unidade pediátrica de transplante de células progenitoras hematopoiéticas. O estudo, publicado em 2008, demonstrou a importância da atenção farmacêutica para a diminuição do risco de problemas relacionados com medicamentos apresentando uma descrição dos serviços prestados pelos farmacêuticos da unidade de transplante de células progenitoras hematopoiéticas e relatando a esfera de ação desse profissional nesse grupo de pacientes. Segundo os autores, o farmacêutico realizou intervenções clinicamente relevantes após entrevistar o paciente e analisar sua farmacoterapia. (Prot-Labarthe, Therrien *et al.*, 2008).

Não foi identificado nenhum estudo publicado que avalie o impacto da intervenção do farmacêutico na incidência de DECH em pacientes que realizaram TCPH alogênico.

1.1 – Objetivos

O objetivo primário dessa tese é avaliar a existência de associação entre a realização de seguimento farmacoterapêutico e a redução nos desfechos relativos à incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) agudo de graus II a IV nos pacientes que realizaram Transplante Alogênico de Células Progenitoras Hematopoiéticas (TACPH).

Os objetivos secundários são avaliar o número de reinternações nos seis meses após a alta hospitalar dos pacientes que realizaram TACPH e avaliar a adesão ao tratamento por parte dos pacientes que realizaram TACPH.

1.2 - Referências

Azevedo, W. e M. Ribeiro. FONTES DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS PARA TRANSPLANTES. Medicina (Ribeirão Preto), n.33, p.381 - 389. 2000.

Brasil. Lei nº 8080 de 19 de setembro 1990. M. D. Saúde. 1990.

_____. Diretrizes Operacionais : Pactos pela Vida, em Defesa do SUS e de Gestão. Brasília, v.1. 2006 (Pactos pela Saúde 2006)

Cameron, A., I. Roubos, *et al.* Differences in the availability of medicines for chronic and acute conditions in the public and private sectors of developing countries. Bull World Health Organ, v.89, p.412-421. 2011.

Carroll, A. The “Iron Triangle” of Health Care: Access, Cost, and Quality JAMA Forum 2012.

Chisholm, M. A., L. Mulloyb, *et al.* Impact of clinical pharmacy services on renal transplant patients' compliance with immunosuppressive medications. Clin Transplant, v.15, p.330 - 336. 2001.

Cornelissen, J. J., M. Carston, *et al.* Unrelated marrow transplantation for adult patients with poor-risk acute lymphoblastic leukemia: strong graft-versus-leukemia effect and risk factors determining outcome. Blood, v.97, n.6, p.1572-7. 2001.

Couriel, D. R., R. M. Saliba, *et al.* Acute and chronic graft-versus-host disease after ablative and nonmyeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic transplantation. Biol Blood Marrow Transplant, v.10, n.3, p.178-85. 2004.

Ferrara, J. L. e P. Reddy. Pathophysiology of Graft-Versus-Host Disease. Semin Hematol, v.43, n.1, p.3-10. 2006.

Ferrara, J. L. M., J. E. Levine, *et al.* Graft-versus-Host Disease. Lancet, v.373, n.9674, p.1550-1561. 2009.

Filipovich, A. H., D. Weisdorf, *et al.* National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant, v.11, p.945-956. 2005.

Flomenberg, N., L. A. Baxter-Lowe, *et al.* Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. Blood, v.104, n.7, p.1923-30. 2004.

Garcia, V. D. e L. F. P. Moreira. Registro Brasileiro de Transplantes. XVII - Nº - 4 Janeiro/ Dezembro, 2011

Glucksberg, H., R. Storb, *et al.* Clinical manifestation of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA matched sibling donors. Transplantation, v.18, p.295 - 314. 1974.

Greenstein S e S. B. Compliance and noncompliance in patients with a functioning renal transplant: a multicenter study. Transplantation, v.66, p.1718 - 1726. 1998.

Greinix, H. T., R. M. Knobler, *et al.* The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. Hematologica, v.91, n.3, p.405-8. 2006.

Gyurkocza, B., A. Rezvani, *et al.* Allogeneic hematopoietic cell transplantation: the state of the art. Expert Rev Hematol, v.3, n.3, p.285-99. 2010.

Ivama Am, Noblat L, *et al.* Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica - proposta. **Organização Pan-Americana Da Saúde**. Brasília, DF 2002.

King, R. S., C. J. Wordell, *et al.* Pharmaceutical services and inpatient drug costs in bone marrow transplantation. Am J Hosp Pharm, v.51, n.10, p.1339. 1994.

Kissick, W. L. MEDICINE'S DILEMMAS: INFINITE NEEDS VS. FINITE RESOURCES. New Haven: Yale University Press. 1994

Klein, A., G. Otto, *et al.* Impact of a Pharmaceutical Care Program on Liver Transplant Patients' Compliance With Immunosuppressive Medication: A Prospective, Randomized, Controlled Trial Using Electronic Monitoring. Transplantation, v.87, p.839 - 847. 2009.

Lee, K., Y. Peng, *et al.* Economic Evaluation of Therapeutic Drug Monitoring Services in Renal Transplant Recipients Treated With Cyclosporine. Transplantation Proceedings v.32, p.1801–1806. 2000.

Lee, S. J., J. P. Klein, *et al.* High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. Blood, v.110, n.13, p.4576-83. 2007.

Léger, C. S. e T. J. Nevill. Hematopoietic stem cell transplantation: a primer for the primary care physician. CMAJ, v.170, n.10, p.1569-77. 2004.

Levine, J. E., S. Paczesny, *et al.* Etanercept plus methylprednisolone as initial therapy for acute graft-versus-host disease. Blood, v.111, n.4, p.2470-5. 2008.

Ljungman, P., M. Bregni, *et al.* Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplantation, v.45, n.219-234. 2010.

Ljungman, P., A. Urbano-Ispizua, *et al.* Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune

disorders: definitions and current practice in Europe. Bone Marrow Transplantation, v.37, p.439 - 449. 2006.

Loiseau, P., M. Busson, *et al.* HLA Association with hematopoietic stem cell transplantation outcome: the number of mismatches at HLA-A, -B, -C, -DRB1, or -DQB1 is strongly associated with overall survival. Biol Blood Marrow Transplant, v.13, n.8, p.965-74. 2007.

Macmillan, M. L., D. J. Weisdorf, *et al.* Response of 443 patients to steroids as primary therapy for acute graft-versus-host disease: comparison of grading systems. Biol Blood Marrow Transplant, v.8, n.7, p.387-94. 2002.

Martín, J. H., M. M. Hernández, *et al.* Evaluación de un programa de conciliación e información al paciente transplantado cardíaco. Farm. Hosp., v.34, n.1, p.1-8. 2010.

Mendes, A., G. Miranda, *et al.* Acessibilidade aos serviços básicos de saúde: um caminho ainda a percorrer. Ciências & Saúde coletiva, v.17, n.11, p.2903-2912. 2012.

Mielcarek, M., P. J. Martin, *et al.* Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. Blood, v.102, n.2, p.756-62. 2003.

Passweg, J., H. Baldomero, *et al.* Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. Bone Marrow Transplant, v.15. 2013.

Prot-Labarthe, S., R. Therrien, *et al.* Pharmaceutical care in an inpatient pediatric hematopoietic stem cell transplant service. J Oncol Pharm Pract., v.14, n.3, p.147-52. 2008.

Przepiorka, D., D. Weisdorf, *et al.* Consensus conference on acute GVHD grading Bone Marrow Transplant, v.15, p.825-828. 1995.

Registroides brasileiros de transplantes. Dimencionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2005-2012). Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, v.XVIII, n.4, p.96. 2013

Rocha, V., J. E. Wagner, *et al.* Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. N Eng J Med, v.342, n.25, p.1846-54. 2000.

Sable, C. e G. Donowitz. Infections in bone marrow transplant recipients. Clin Infect Dis, v.18, n.3, p.273 - 281. 1994.

Shulman, H. M., K. Sullivan, *et al.* Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. Am j Med, v.69, n.2, p.204-17. 1980.

Silla L, Fischer Gb, *et al.* Patient socioeconomic status as a prognostic factor for allo-SCT. Bone Marrow Transplant., v.43, n.7, p.571-577. 2009.

Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea. 2010 2010.

Storb, R., K. G. Blume, *et al.* Cyclophosphamide and antithymocyte globulin to condition patients with aplastic anemia for allogeneic marrow transplantations: the experience in four centers. Biol Blood Marrow Transplant, v.7, n.1, p.39-44. 2001.

Sullivan, K. M., E. Agura, *et al.* Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. Semin Hematol, v.28, n.3, p.150. 1991.

Walter, E. e R. Bowden. Infection in the bone marrow transplant recipient. Infect Dis Clin North Am., v.9, n.4, p.823 - 847. 1995.

Wang, H. Y., A. L. Chan, *et al.* Effects of pharmaceutical care intervention by clinical pharmacists in renal transplant clinics. transplant proc, v.40, n.7, p.2319-23. 2008.

Wingard, J. Opportunistic infections after blood and marrow transplantation. Transpl Infect Dis., v.1, n.1, p.3 - 20. 1999.

Wingard, J., G. Vogelsang, *et al.* Stem Cell Transplantation: Supportive Care and Long-Term Complications. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, p.422 - 466. 2002.

Wu, H. T., L. R. Graff, *et al.* Clinical pharmacy in an inpatient leukemia and bone marrow transplant service. Am J Health-Syst Pharm., n.62, p.744. 2005.

2. Capítulo 1 – Artigo 1: Atenção Farmacêutica em Transplantes: uma revisão sobre o serviço do profissional farmacêutico.

Introdução:

O passo inicial do estudo “Pacientes Pós-Transplante Alogênico de Células Tronco Hematopoiéticas: Estudo da Contribuição da Atenção Farmacêutica nos Resultados Terapêuticos” foi a realização de uma revisão sistemática para estabelecer o estado da arte da atuação do farmacêutico clínico por meio da utilização da Atenção Farmacêutica em pacientes que realizaram transplante.

O objetivo da revisão foi avaliar os trabalhos que investigassem a atuação do farmacêutico no cuidado de pacientes que foram submetidos ao transplante de medula. Em nossas buscas encontramos poucos estudos desse tipo.

A pequena quantidade de estudos encontrada na busca limitada ao transplante de medula levou os pesquisadores a elaborarem uma nova estratégia de busca. A solução encontrada foi ampliar a seleção para a atuação do farmacêutico clínico, por meio da atenção farmacêutica, em todos os tipos de transplante.

Resultados: As buscas resultaram em um total de 795 artigos, mas somente 16 estudos foram selecionados para a revisão. Cinco tipos de delineamentos foram localizados, na grande maioria estudos descritivos, além de quasi-experimentos, ensaios clínicos randomizados, série de casos e avaliação de custo. Em poucos estudos observou-se a prática da atenção farmacêutica para controle de desfechos clínicos em transplantes. Os dados mais demonstrados foram a identificação e a resolução de problemas relacionados a medicamentos por meio de serviços farmacêuticos.

O artigo foi submetido à publicação em periódico e aguarda avaliação dos revisores.

3. Capítulo 2 – Artigo 2: Reduced incidence of acute GvHD with the inclusion of pharmaceutical care from a multidisciplinary team: a non-equivalent control group post-test only.

Introdução:

O artigo apresentado nesse capítulo traz os resultados clínicos do quasi-experimento de grupos não equivalentes realizado para o projeto de pesquisa “Pacientes Pós-Transplante Alogênico de Células Tronco Hematopoiéticas: Estudo da Contribuição da Atenção Farmacêutica nos Resultados Terapêuticos”.

Originalmente, os autores pretendiam realizar um ensaio clínico randomizado. Porém, frente ao pequeno tamanho de amostra disponível e a dificuldade de realização de um estudo multicêntrico optou-se pelo delineamento de um quasi-experimento com controle histórico.

O artigo foi submetido à publicação em periódico e aguarda avaliação dos revisores.

Reduced incidence of acute GvHD with the inclusion of pharmaceutical care from a multidisciplinary team: a non-equivalent control group post-test only.

Resumo

Introdução: A principal complicação do transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas é a doença do enxerto contra o hospedeiro. Ela pode se manifestar de forma aguda ou crônica. A prevenção e o tratamento dessa complicação são realizados por meio da utilização de medicamentos imunossupressores.

Método: 28 pacientes submetidos ao transplante alogênico de células progenitoras hematopoiéticas foram convidados a participar do grupo intervenção e o mesmo número de pacientes que realizaram o transplante em anos anteriores foram arrolados para o grupo controle, totalizando 56 participantes. Os pacientes do grupo intervenção foram acompanhados, por seis meses após a alta hospitalar, por um farmacêutico. O atendimento dos pacientes foi baseado no método Dáder de seguimento farmacoterapêutico. Os pacientes do grupo controle receberam o atendimento usual da equipe de hematologia. O delineamento utilizado para a análise foi o quasi experimento de grupos não equivalentes. A variável estudada foi a diferença na incidência da doença aguda do enxerto contra o hospedeiro de graus II a IV nos seis meses do estudo.

Resultados: Houve uma redução significativa na incidência da doença aguda do enxerto contra o hospedeiro no grupo intervenção em relação ao grupo controle ($p=0,023$).

Conclusão: O resultado encontrado indica que a inclusão do farmacêutico clínico na equipe que atende pacientes que realizaram o transplante alogênico de Células tronco hematopoiéticas pode melhorar o prognóstico desses pacientes.

4. Capítulo 3 – Artigo 3: Adherence of patients that had undergone allogeneic-SCT: pharmaceutical care contribution.

Introdução:

O artigo “Adherence of patients that had undergone allogeneic-SCT: pharmaceutical care contribution” apresenta a evolução da adesão ao tratamento imunossupressor dos pacientes que submetidos ao transplante alogênico de Células Tronco Hematopoiéticas, com a inclusão do farmacêutico na equipe multiprofissional.

O artigo foi submetido à publicação em periódico e aguarda análise dos revisores.

Adherence of patients that had undergone allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: pharmaceutical care contribution.

Resumo:

Introdução: Uma metanálise realizada com pacientes que foram submetidos a algum tipo de transplante aponta que a adesão nesse grupo de pacientes fica em 22,6%. A não adesão de pacientes que realizaram transplantes está relacionada com complicações que vão desde o surgimento de comorbidades até a rejeição do transplante. Após a realização do transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas os pacientes estão sujeitos à doença do enxerto contra o hospedeiro e a complicações decorrentes de por infecções causadas por vírus e bactérias. O uso profilático de imunossupressores reduz esse risco. Estudos demonstram que a adesão a esses medicamentos está abaixo do esperado. A atenção farmacêutica surge como uma filosofia de prática profissional que pode ser útil para melhorar a adesão de pacientes a medicamentos.

Materiais e Métodos: Para a realização do estudo optou-se pelo delineamento de um quasi-experimento com controle histórico. O modelo de atendimento utilizado foi o seguimento farmacoterapêutico, segundo o método Dáder adaptado. Os critérios de inclusão compreendiam pacientes que realizaram o TCTH alogênico de todas as idades, de ambos os sexos, submetidos a transplante alogênico de células progenitoras hematopoiéticas, utilizando como medicamento imunossupressor Tacrolimo ou ciclosporina e que concordassem em participar do estudo, assinando o Termo de Consentimento Livre e Informado. Foram convidados a participar do estudo todos os pacientes que realizaram TCTH alogênico na unidade de hematologia do HCPA no período entre maio de 2011 e outubro de 2012 (n=22). O grupo controle foi formado por pacientes que realizaram transplante de células progenitoras hematopoiéticas até 3 anos antes do início do estudo (n=44). A adesão foi medida com base nos valores séricos de ciclosporina e de sangue total de tacrolimo.

Resultados: Considerando-se o total de medidas de ciclosporina e tacrolimo, o grupo controle teve 65% das medidas dentro da faixa desejada. No grupo intervenção esse valor subiu para 80% ($p=0.004$).

Conclusão: Em nosso estudo, ocorreu aumento da adesão em geral sendo um resultado direto da atuação do farmacêutico. Isso demonstra que esse profissional pode contribuir com essa população de pacientes para melhorar o uso dos medicamentos.

5. Capítulo 4 – Artigo 4: The role of public health for post-hematopoietic stem cell transplantation in southern Brazil: access, quality and cost.

Introdução:

Durante o desenrolar do estudo *Pacientes Pós-Transplante Alogênico de Células Tronco Hematopoiéticas: Estudo da Contribuição da Atenção Farmacêutica nos resultados terapêuticos* identificou-se como causa de problemas relacionados com medicamentos a dificuldade de acesso a medicamentos, a transporte adequado e a moradia pelos pacientes.

Optou-se por registrar esses achados na forma de artigo discutindo o impacto da falta desses serviços na qualidade, especialmente pelo atendimento prestado em nível de atenção primária. Um dos motivos para essa discussão é o fato do Ministério da Saúde estar preconizando o trabalho em redes de atenção à saúde, o que viria, teoricamente, a solucionar esses problemas.

O capítulo traz o artigo de opinião escrito pelo doutorando em parceria com seu orientador e dois membros da equipe que atendem os pacientes que realizaram o transplante alogênico de Células Tronco Hematopoiéticas.

O artigo foi submetido ao periódico *Health Policy*. Atualmente, o artigo encontra-se em avaliação pelos revisores da revista.

**The role of public health for post-hematopoietic stem cell transplantation
in southern Brazil: access, quality and cost.**

Resumo:

Introdução: O triângulo de ferro da saúde determina que acesso, qualidade e custo compete pelos mesmos recursos. Os defensores dessa teoria afirmam que é possível melhorar até dois dos vértices do triângulo, mas o impacto será sentido no terceiro. Outros defendem que tendo um melhor controle dos gastos, é possível elevar o acesso, sem impactar na qualidade e no custo.

Discussion: No Brasil, o Sistema Único de Saúde garante acesso ao transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas, mas, após o procedimento, alguns pacientes enfrentam dificuldades no acesso a medicamentos, a transporte e à residência adequados. Essas situações podem acarretar elevação nos custos do tratamento em virtude de possíveis complicações originadas por essa falta de acesso. Propomos uma nova visão sobre o triângulo da saúde.

6. Capítulo 5 – Instrumento de apoio para farmacêuticos que realizam atendimento de pacientes submetidos ao transplante alogênico de Células Progenitoras Hematopoiéticas.

Introdução:

O projeto *Pacientes Pós-Transplante Alógeno de Células Tronco Hematopoiéticas: Estudo da Contribuição da Atenção Farmacêutica nos resultados terapêuticos* não foi idealizado apenas para avaliar o efeito do atendimento farmacêutico nessa população de pacientes. Desde o princípio, um dos objetivos do estudo foi iniciar uma prática que tivesse continuidade no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Desse modo, a elaboração de um instrumento para o atendimento desses pacientes fez-se necessário, já que são poucos os farmacêuticos com experiência no atendimento desse grupo de pacientes no Brasil.

O instrumento de apoio foi elaborado visando dois objetivos. O primeiro foi a de um manual para apoiar farmacêuticos que venham a desempenhar a atividade de farmácia clínica auxiliando pacientes que foram submetidos ao transplante alogênico de Células Progenitoras Hematopoiéticas. O segundo foi o desenvolvimento de material educativo sobre os medicamentos prescritos para essa população. Esse material serve tanto para auxiliar o farmacêutico na tarefa de educar o paciente quanto para o paciente ter acesso a uma informação confiável sobre a farmacoterapia que está utilizando.

Certamente, frente ao contínuo desenvolvimento da ciência e do conhecimento sobre medicamentos, este instrumento não é definitivo. O objetivo é que seja um marco inicial para o estudo dos medicamentos utilizados por essa população. A ideia é que os profissionais que por ventura vierem a

trabalhar nessa área no HCPA venham a atualizar esse material, a medida que novas informações sobre os medicamentos e sobre o transplante alogênico de Células Progenitoras Hematopoiéticas sejam disponibilizados.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Manual para atendimento do farmacêutico clínico a pacientes que realizaram
transplante Alogênico de Células Progenitoras Hematopoiéticas.

Porto Alegre - 2013

Sumário

Capítulo 1 – Transplante de Células Progenitoras Hematopoiéticas

Capítulo 1.2 - Transplante Alogênico de Células Progenitoras Hematopoiéticas

1.2.1 Seleção do doador.

1.2.2 Condicionamento.

1.2.3 Pega.

1.2.4 Imunorreconstituição

Capítulo 2- Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro.

2.1 Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro Aguda.

2.2 Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro Crônica.

Capítulo 3- Tratamento medicamentoso.

3.1 Ciclosporin

3.2 Tacrolimo

3.3 Mofetil Micofenolato

3.4 Prednisona

3.5 Aciclovir

3.6 Ganciclovir

3.7 Amoxicilina

3.8 Sulfametoxazol + Trimetoprima

3.9 Fluconazol

3.10 Omeprazol

3.11 Metoclopramida

3.12 Paracetamol

Capítulo 4 – Material de apoio para o paciente.

Capítulo 1- Transplante de Células Progenitoras Hematopoiéticas

Transplante de medula óssea pode ser definido como qualquer procedimento em que as células progenitoras hematopoiéticas (CPH) de um doador são infundidas em um receptor com a intenção de repovoar e substituir o sistema hematopoiético do receptor em parte ou na sua totalidade. As células progenitoras utilizadas para a infusão podem ser obtidas da medula óssea, do sangue periférico ou do sangue do cordão umbilical (oriundos de bancos de cordão umbilical)(Ljungman, Bregni *et al.*, 2010).

O TMO pode ser dividido em três tipos (Azevedo e Ribeiro, 2000):

- 1- Alogênico, onde existe um doador que possui histocompatibilidade quanto aos Antígenos Leucocitários Humanos (ALH) com o receptor o que possibilita a transferência de CPH entre os indivíduos.
- 2- Autólogo, onde não existe doador, as CPH são retiradas do paciente, tratadas e depois reinfundidas no próprio paciente.
- 3- Singênico quando o transplante alogênico é realizado entre irmãos gêmeos.

Quanto ao tipo de células progenitoras hematopoiéticas destacam-se (Azevedo e Ribeiro, 2000):

- 1- células da medula óssea;
- 2- células tronco do sangue periférico;
- 3- células de sangue de cordão umbilical
- 4- células de fígado fetal;
- 5- células cultivadas;
- 6- células geneticamente modificadas.

A medula óssea, as células-tronco periféricas, as células cultivadas e as células geneticamente modificadas podem ser usadas tanto em transplantes autólogos quanto em alogênicos. Já as células de sangue de cordão umbilical e

de fígado fetal são destinadas exclusivamente aos transplantes alogênicos (Azevedo e Ribeiro, 2000).

Capítulo 1.2- Transplante Alogênico de Células Progenitoras Hematopoiéticas

O Alo-TCPH iniciou-se como uma terapia para o tratamento dos efeitos adversos de doses não letais de radiação e quimioterapia em pacientes que apresentavam diversas doenças dentre as quais neoplasias, uma vez que, com o transplante, os pacientes tinham sua hematopoese restaurada. Logo ficou claro que a grande contribuição do Alo-TCPH vinha da ação que as células transplantadas tinham sobre as células tumorais do hospedeiro(Gyurkocza, Rezvani *et al.*, 2010).

Desde o início da utilização do Alo-TCPH para o tratamento de pacientes com Leucemia, até os dias atuais houve uma ampliação no espectro de utilização desse tipo de transplante. Atualmente, essa técnica é utilizada para um número muito grande de doenças como pode ser observado na Tabela 1.

Tabela 1- Quadro de doenças em que o transplante alogênico de Células Progenitoras Hematopoiéticas pode ser empregado(Gyurkocza, Rezvani *et al.*, 2010).

Doenças Adquiridas	Doenças Hereditárias
<ul style="list-style-type: none"> • Anemia Aplástica • Hemoglobinúria Paroxística Noturna • Leucemia Mieloide Aguda • Leucemia Linfoblástica Aguda • Síndrome Mielodisplástica • Desordens Mieloproliferativas • Leucemia Mieloide Crônica • Mieloma Múltiplo e outras desordens de Células Plasmáticas • Linfoma de Hodgkin • Linfoma Não-Hodgkin 	<ul style="list-style-type: none"> • Talassemia • Anemia Falciforme • Anemia de Fanconi • Síndrome de Diamond-Blackfan • Disceratose Congênita • Síndrome de Schawchman-Diamond • Síndrome da Imunodeficiência Combinada e outras deficiências imunes Congênitas • Síndrome de Wiskott-Aldrich • Osteopetrosis

-
- | | |
|--------------------------------|-------------------------------|
| • Leucemia Linfocítica Crônica | • Linfocitoses |
| • Doenças Autoimunes | Hemofagocítica |
| Selecionadas | • Síndrome de Hurler e outras |
| | desordens metabólicas |
| | hereditárias |
-

Segundo Gyurkocza e cols., anualmente são realizados mais de 55.000 transplantes alogênicos de células progenitoras hematopoiéticas no mundo (Gyurkocza, Rezvani *et al.*, 2010). Um relatório europeu sobre as atividades de transplantes naquele continente, no ano de 2011, estima que lá, foram realizados 13.470 transplantes alogênicos de medula óssea (Passweg, Baldomero *et al.*, 2013). As causas mais comuns desse tipo de transplante são as leucemias aguda e crônica e as síndromes mielodisplástica e mieloproliferativa (Gyurkocza, Rezvani *et al.*, 2010).

Inicialmente, o alo-TCPH foi utilizado como uma terapia de resgate para o tratamento de certas doenças. Contudo, estudos demonstraram que a utilização desse procedimento em estágios iniciais de leucemias e de síndrome mielodisplástica apresenta melhor resultado na redução do risco de morte e na sobrevida livre de doença (Cornelissen, Carston *et al.*, 2001; Lee, Klein *et al.*, 2007). Além disso, a realização do transplante logo após o diagnóstico da doença também está relacionado com redução nas complicações pós alo-TCPH.

1.2.1- Seleção do Doador.

Para a realização do transplante alogênico de células progenitoras hematopoiéticas a seleção do doador é fundamental para o sucesso do procedimento. A principal compatibilidade que deve existir entre doador e receptor é quanto ao Antígeno Leucocitário Humano (ALH). O sistema ALH representa um grupo de glicoproteínas presentes na superfície celular. Ele pode ser dividido em três classes. A classe I é composta por moléculas presentes nas membranas de todas as células nucleadas e participam da

apresentação antigênica aos linfócitos citotóxicos. A classe II é composta por moléculas que se encontram na membrana de linfócitos, monócitos e macrófagos e participam da apresentação antigênica dessas células. A classe III é constituída por proteínas do sistema complemento, fator de necrose tumoral e demais proteínas que não participam do sistema imunológico.

Os melhores resultados encontrados se dão em pacientes com total compatibilidade no ALH. Porém, a realização de transplantes é possível mesmo que haja poucos graus de incompatibilidade do ALH entre doador e receptor. Todavia, a ocorrência de complicações após a realização do transplante nessas condições é maior.

Outro fator ligado a ocorrência de DECH é a existência ou não de parentesco entre doador e receptor. A realização de transplante aparentado tem mostrado melhores resultados. Estudos apontam que a incidência de DECH aguda em casos de allo-HSCT aparentados varia entre 10% - 60%(Storb, Blume *et al.*, 2001). Já em transplantes não aparentados esse valor fica entre 60% - 80%(Mielcarek, Martin *et al.*, 2003; Couriel, Saliba *et al.*, 2004). Ainda assim, foi possível reduzir esse problema.

1.2.2- Condicionamento

O sistema imunológico do receptor deve sofrer uma ablação quase total por meio da administração de doses mieloablativas de quimioterapia e/ou radioterapia. Essa medida visa destruir as células alteradas na medula óssea e eliminar o sistema imunológico do receptor gerando imunossupressão. Essa condição faz-se necessária para que possa haver a pega das células transplantadas e para evitar a ocorrência de rejeição. Após a mieloablação, o paciente está pronto para iniciar o processo de infusão das células tronco hematopoiéticas para que haja o reestabelecimento da imuno-hematopoiese normal(Léger e Nevill, 2004).

1.2.3- Transplante

Por convenção, os dias que antecedem o transplante são contados de forma decrescente iniciando-se no dia -7. O dia da realização da infusão das células é o dia 0. Após o procedimento, os dias são contados em ordem crescente. Essa técnica é utilizada para facilitar a contagem da data de ocorrência de eventos importantes como a pega por exemplo.

O transplante constitui-se da infusão das células progenitoras hematopoiéticas no receptor.

Do dia 0 até a pega o paciente encontra-se extremamente imunossuprimido, estado muito vulnerável a contrair infecções. Além disso, nesse período, o paciente apresenta mucosites e problemas dermatológicos oriundos do processo de condicionamento. Há ainda, a necessidade do paciente manter o cateter central, outra possível fonte de infecção. Durante o período neutropênico o paciente fica isolado em um quarto que possa proporcionar a melhor proteção possível contra microrganismos. Além disso, todos os pacientes utilizam uma profilaxia antifúngica e antiviral.

No período entre o transplante e a pega muitos pacientes apresentam neutropenia febril. Nesses casos é iniciado uso de antibióticos de amplo espectro. No Hospital de Clínicas há um protocolo com uma sequência de antibióticos pré-selecionados que inicia com amoxicilina/clavulanato e ciprofloxacina, em casos de risco baixo, passando para cefepime intravenoso que pode ter a adição de vancomicina e metronidazol em casos graves.

1.2.4- Pega

A pega é o processo no qual as células retiradas do doador iniciam a constituição de novos componentes sanguíneos na cavidade óssea do receptor. A pega é considerada quando a contagem absoluta de neutrófilos supera $0,5 \times 10^9/L$. Após esse início o número de plaquetas e de hemácias começam a aumentar. Normalmente, a pega se dá entre os dias +10 e +20.

1.2.5- Imunorreconstituição

A imunorreconstituição total pode levar 12 meses ou mais e só está completa após a restauração total das células T e das Células B. É apenas no momento em que o sistema imunológico do doador estiver em pleno funcionamento no corpo do receptor que o risco de infecções oportunistas cai a níveis pré-mórbidos.

Os fatores que atrapalham a imunorreconstituição são a doença do enxerto contra o hospedeiro, infecções virais, particularmente aquelas por vírus da família do vírus da Herpes, depleção de linfócitos a partir do enxerto de células-tronco, ou manobras imunoterapêuticas após o transplante, como a administração de anticorpos contra células T e B (ou para o controle da DECH ou de células tumorais). Além disso, a fonte da medula óssea e o grau de histocompatibilidade entre doador e receptor também estão relacionados com a reconstituição imunológica.

Capítulo 2- Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro

A doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) é a principal limitação ao transplante de medula óssea.

Ferrara e Reddy definem a patofisiologia da DECH como sendo a soma de três etapas. A etapa I ocorre antes da realização do transplante, envolve dano tecidual e a ativação celular, no receptor, induzida pelo pré-condicionamento (quimioterapia ou ITB) levando a secreção de citosinas inflamatórias (TNF- α , IL-1, IL-6 IFN-c), sinais de perigo (ATP e nicotina adenina dinucleotídeo) e proteínas da matriz extracelular que promovem a ativação e maturação das células apresentadoras de antígenos (APCs). O estágio II envolve a ativação de linfócitos (células T) do doador. As células T adormecidas tornam-se ativas pela presença de APCs tanto do doador quanto do receptor e das citosinas inflamatórias. No estágio III, fatores celulares e inflamatórios são liberados (TNF- α , IL1, IL6, IL10 e IL12). Eles irão mediar a manifestação clínica da DECH. (Ferrara e Reddy, 2006).

Classicamente a DECH possui duas classificações: uma baseada no tempo de ocorrência e outra, nas manifestações clínicas. Segundo a classificação temporal clássica, a forma aguda ocorre até 100 dias após o transplante, enquanto a forma crônica manifesta-se após esse período. Na prática essa classificação se mostrou pouco satisfatória. Em 2005, o National Institutes of Health (NIH) apresentou uma nova classificação que apresenta novas ocorrências de DECH aguda que seriam a late-onset de DECH aguda, com ocorrência após os primeiros 100 dias, e a síndrome overlap onde há a ocorrência da DECH aguda e crônica simultaneamente (Filipovich, Weisdorf *et al.*, 2005).

2.1- DECH Aguda

A classificação clínica da DECH aguda (DECHa) segue os critérios de Gluksberg (Przepiorka, Weisdorf *et al.*, 1995) e é representada por graus que variam de I a IV, como pode ser visto nas tabelas I e II, sendo que as formas clinicamente relevantes são as do grau II ao IV (Gluksberg, Storb *et al.*, 1974). Os órgãos afetados pela DECHa são bem específicos sendo eles: a pele, o

fígado, o trato gastrointestinal e o pulmão. A classificação da gravidade é dada pela extensão do envolvimento dos órgãos afetados. Os piores prognósticos estão relacionados com os graus mais graves de DECH, sendo que a expectativa de sobrevivência para os pacientes do grau III é de 25% e para os que apresentam grau IV é de apenas 5% (Ferrara, Levine *et al.*, 2009).

Tabela I – Estagiamento clínico da DECHa

Estágio	Pele	Fígado (bilirrubina mg/dL)	Intestino
+	Exantema maculopapular em < 25% da superfície corporal	2-3	Diarreia (500 a 1000 mL/dia) e náusea.
++	Exantema maculopapular de 25% a 50% da superfície corporal	3-6	Diarreia (1000 a 1500 mL/dia).
+++	Eritrodermia generalizada	6-15	Diarreia (> de 1500mL/dia)
++++	Escamação e Bolhas	>15	Dor com ou sem obstrução.

Tabela II – Classificação Clínica da DECHa

Grau	Pele	Fígado	Intestino
0	0	0	0
I	+ a ++	0	0
II	+ a +++	+	+
III	++ a +++	++ a +++	++ a +++
IV	++ a ++++	++ a ++++	++ a ++++

A profilaxia mais utilizada para a DECHa é a combinação de um inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) com algumas doses de metotrexato. Nenhum estudo demonstrou haver diferença na sobrevida em favor de um dos inibidores da calcineurina (Gyurkocza, Rezvani *et al.*, 2010).

Os estudos demonstram que a incidência de DECH aguda varia entre 30% e 45% (Loiseau, Busson *et al.*, 2007) em pacientes com compatibilidade total do HLA. Pacientes que recebem a medula de doadores com o não pareamento em um dos alelos do HLA têm incidência de dech aguda entre 60% e 80% (Flomenberg, Baxter-Lowe *et al.*, 2004)

O tratamento padrão para a DECHa é o uso de corticosteroides por seus efeitos antilinfocitário e anti-inflamatório. Muitos centros tratam o aparecimento de DECHa leve de pele com o uso de corticoides tópicos, já as manifestações mais severas são tratadas com altas doses de corticoides sistêmicos. Apesar do uso consagrada a terapia com corticoide resulta em remissão completa da DECHa em menos da metade dos pacientes (Macmillan, Weisdorf *et al.*, 2002). Outros tratamentos vêm sendo estudados como a fotoférese extracorpórea e o bloqueio da citocina anti-inflamatória TNF- α (Greinix, Knobler *et al.*, 2006; Levine, Paczesny *et al.*, 2008).

2.2- DECH Crônica

A DECHc ainda é menos compreendida do que a DECHa. Uma das barreiras que dificultam os estudos sobre a DECHc é a inexistência de modelos animais (Gyurkocza, Rezvani *et al.*, 2010).

A DECHc recebeu a primeira classificação clínica em 1980. Sullivan e colaboradores publicaram essa classificação baseados na observação de 28 pacientes que apresentaram essa complicação. Os casos foram classificados em restrito e extenso (Shulman, Sullivan *et al.*, 1980). Apesar da classificação de Sullivan receber críticas por ser considerada de difícil reprodução e por não permitir uma predição da mortalidade tardia relacionada com o tratamento, somente após 25 anos foi sugerida uma nova classificação. Em 2005, o NIH sugeriu a sua classificação baseada em critérios clínicos mais detalhados e que estipulava a graduação da DECHc em leve, moderada e severa. Conforme a classificação apresentada pelo paciente foi sugerido o manejo considerado mais adequado (Filipovich, Weisdorf *et al.*, 2005).

A DECH crônica apresenta uma incidência que varia de 6% a 30% (Sullivan, Agura *et al.*, 1991; Rocha, Wagner *et al.*, 2000). Um Estudo observacional realizado no HCPA incluiu 201 pacientes e detectou uma incidência de 28,5% de DECH aguda de Grau II a IV e 38% de DECH crônica em pacientes que realizaram transplante alogênico de medula óssea (Silla L, Fischer Gb *et al.*, 2009).

Como a patofisiologia da DECHc ainda é pouco conhecida, o tratamento para essa condição é realizado com a utilização de uma variedade de agentes imunossupressores. A resposta ao tratamento é imprevisível e pode haver respostas diferentes em órgãos do mesmo paciente.

O tratamento padrão baseia-se no uso de corticoides com ou sem a presença de inibidores da calcineurina. Pacientes com DECHc progressiva muitas vezes não respondem bem ao tratamento. Porém, pacientes que apresentam DECHc após um tratamento bem sucedido contra a DECHa (forma quiescente) e os pacientes que nunca manifestaram DECHa (forma de novo) costumam responder melhor ao tratamento (Ratanatharathorn, V. *et al.* 2001).

Capítulo 3- Tratamento Medicamentoso

A inexistência de um protocolo nacional para o tratamento medicamentoso pós-transplante alogênico de Células Progenitoras Hematopoiéticas faz com que cada centro opte pelo grupo de medicamentos que considera mais adequado.

O tratamento padrão para pacientes que recebem alta após a realização do alo-TCPH no Hospital de Clínicas de Porto Alegre é composto pelos seguintes medicamentos:

Imunossupressores	
- Ciclosporina (primeira escolha). - Tacrolimo. - Mofetil micofenolato.	Tratamento preventivo da DECH.
Corticoide	
Prednisona	Adjuvante no tratamento com o imunossupressor e tratamento de primeira escolha para a DECH.
Antibióticos	
Amoxicilina	Profilático para infecções por <i>Pneumocystis Jirovici (carinii)</i> .
Sulfametoxazol + Trimetoprima	Profilático para infecções por <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Antifúngico	
Fluconazol	Profilático para infecções por <i>Candida albicans</i>
Antiviral	
Aciclovir	Profilático para infecções por Herpes zoster
Ganciclovir	Tratamento de reativação de Citomegalovírus.
Analgésico	

Paracetamol	Prescrito para uso, se necessário, em caso de dor.
Antiemético	
Metoclopramida	Prescrito para uso, se necessário, em caso de náusea.

Além desses, também são utilizados outros medicamentos, em casos especiais, conforme a necessidade dos pacientes. No quadro a seguir são relatados os medicamentos utilizados pelos pacientes em circunstâncias especiais.

Anti-hipertensivo (captopril, anlodipino, hidralazina)	Tratamento da hipertensão gerada pelo uso do imunossupressor.
Insulina	Tratamento da diabetes gerada pelo uso de doses elevadas de corticoide.
Foscarnet	Tratamento de reativação de Citomegalovírus em que o paciente apresentou reação adversa ao ganciclovir.
Bezafibrato	Tratamento de hipercolesteremia causada pelo uso do imunossupressor.
Codeína	Tratamento de dores fortes.
Bromazepam	Tratamento de insônia que pode estar relacionada ou uso de doses elevadas de corticoide.
Cloreto de Potássio	Reposição de eletrólitos.
Pindolato de Magnésio	Reposição de Magnésio.
Oseltamivir	Tratamento de infecção por influenza.

Referências

Azevedo, W. e M. Ribeiro. FONTES DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS PARA TRANSPLANTES. Medicina (Ribeirão Preto), n.33, p.381 - 389. 2000.

Cornelissen, J. J., M. Carston, *et al.* Unrelated marrow transplantation for adult patients with poor-risk acute lymphoblastic leukemia: strong graft-versus-leukemia effect and risk factors determining outcome. Blood, v.97, n.6, p.1572-7. 2001.

Couriel, D. R., R. M. Saliba, *et al.* Acute and chronic graft-versus-host disease after ablative and nonmyeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic transplantation. Biol Blood Marrow Transplant, v.10, n.3, p.178-85. 2004.

Ferrara, J. L. e P. Reddy. Pathophysiology of Graft-Versus-Host Disease. Semin Hematol, v.43, n.1, p.3-10. 2006.

Ferrara, J. L. M., J. E. Levine, *et al.* Graft-versus-Host Disease. Lancet, v.373, n.9674, p.1550-1561. 2009.

Filipovich, A. H., D. Weisdorf, *et al.* National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant, v.11, p.945-956. 2005.

Flomenberg, N., L. A. Baxter-Lowe, *et al.* Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. Blood, v.104, n.7, p.1923-30. 2004.

Glucksberg, H., R. Storb, *et al.* Clinical manifestation of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA matched sibling donors. Transplantation, v.18, p.295 - 314. 1974.

Greinix, H. T., R. M. Knobler, *et al.* The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. Hematologica, v.91, n.3, p.405-8. 2006.

Gyurkocza, B., A. Rezvani, *et al.* Allogeneic hematopoietic cell transplantation: the state of the art. Expert Rev Hematol, v.3, n.3, p.285-99. 2010.

Lee, S. J., J. P. Klein, *et al.* High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. Blood, v.110, n.13, p.4576-83. 2007.

Léger, C. S. e T. J. Nevill. Hematopoietic stem cell transplantation: a primer for the primary care physician. CMAJ, v.170, n.10, p.1569-77. 2004.

Levine, J. E., S. Paczesny, *et al.* Etanercept plus methylprednisolone as initial therapy for acute graft-versus-host disease. Blood, v.111, n.4, p.2470-5. 2008.

Ljungman, P., M. Bregni, *et al.* Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplantation, v.45, n.219-234. 2010.

Loiseau, P., M. Busson, *et al.* HLA Association with hematopoietic stem cell transplantation outcome: the number of mismatches at HLA-A, -B, -C, -DRB1, or -DQB1 is strongly associated with overall survival. Biol Blood Marrow Transplant, v.13, n.8, p.965-74. 2007.

Macmillan, M. L., D. J. Weisdorf, *et al.* Response of 443 patients to steroids as primary therapy for acute graft-versus-host disease: comparison of grading systems. Biol Blood Marrow Transplant, v.8, n.7, p.387-94. 2002.

Mielcarek, M., P. J. Martin, *et al.* Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. Blood, v.102, n.2, p.756-62. 2003.

Passweg, J., H. Baldomero, *et al.* Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. Bone Marrow Transplant, v.15. 2013.

Ratanatharathorn, V., Ayash, L. Lazarus, M.H. Fu, J. Uberti, J.P. Chronic graft-versus-host disease: clinical manifestation and therapy. Bone Marrow Transplant, v.28. 2001

Rocha, V., J. E. Wagner, *et al.* Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. N Eng J Med, v.342, n.25, p.1846-54. 2000.

Shulman, H. M., K. Sullivan, *et al.* Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. Am j Med, v.69, n.2, p.204-17. 1980.

Silla L, Fischer Gb, *et al.* Patient socioeconomic status as a prognostic factor for allo-SCT. Bone Marrow Transplant., v.43, n.7, p.571-577. 2009.

Sullivan, K. M., E. Agura, *et al.* Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. Semin Hematol, v.28, n.3, p.150. 1991.

Ciclosporina

Indicação:

Prevenção de rejeição em transplantes de rim, fígado, coração e medula^{1-5, 11}.

FDA: Transplante de coração, rim e fígado².

Use of lable: DECH e transplante de pulmão².

Uso:

Profilaxia de DECH: em combinação com metotrexato ou corticosteróide^{5,11}.

Tratamento da DECH⁵.

Mecanismo de ação:

Impede o desenvolvimento de células T antígeno específicas⁵ por meio da inibição da produção e da liberação da interleucina-2².

Farmacocinética:

Absorção oral: Variável e incompleta¹.

Biodisponibilidade: 30%¹.

Excreção oral: 6%, 0,1% inalterado¹.

Tempo de meia vida: 19 horas (10-27h) em adultos¹.

O Clearance tende a ser até 25% maior em crianças de 8 anos ou menos quando comparado com crianças mais velhas e adultos⁸.

Dose oral inicial:

4-10 mg/Kg/dia dividido BID².

6 mg/Kg/dia dividido BID de 3 à 6 meses quando não houver DECH⁵.

Em crianças que realizaram transplante de medula o estudo de Willenze e cols. não demonstrou relação entre peso corporal, altura ou taxa de filtração glomerular com clearance ou volume de distribuição. Com isso os autores questionam o cálculo da dose baseado no peso corporal para essa população. Eles sugerem uma dose inicial IV conforme tabela abaixo⁹:

Peso corporal da criança (Kg)	Dose (mg/dia)
Entre 10 e 20	40
Entre 20 e 35	60
Entre 35 e 60	80

Após a dose inicial a dose de manutenção deve ser calculada levando em conta a área sob a curva (AUC) do paciente. Recomenda-se uma dose para alcançar uma AUC de 3,5 horas/mg⁹.

A dose de manutenção deve variar entre 2-6 mg/Kg/dia¹⁰.

Indicadores críticos:

Antes do início do uso¹⁻⁴:

- Creatinina Sérica¹⁻⁴.
- Concentração de ureia nitrogenada no sangue¹⁻⁴.
- Função hepática: AST, ALT, GGT¹⁻⁴.
- Concentração total de bilirrubina¹⁻⁴.

Após o início do uso:

- Creatinina Sérica (a cada retorno do paciente)¹⁻⁴.
- Função hepática: AST, ALT, GGT².
- Concentração de ureia nitrogenada no sangue (a cada retorno do paciente)¹⁻⁴.
- Peso (a cada retorno do paciente)¹⁻⁴.
- Volume de líquidos ingeridos e volume de urinado. (a cada retorno do paciente)¹⁻⁴.
- Concentração sérica de ciclosporina (primeiro transplante deve ser diário/ retransplante 3x na semana):

* Níveis devem ser mantidos entre 150 e 250 ng/mL⁵.

* Nível sérico deve ser mantido entre 200 e 300 ng/mL no primeiro mês após o transplante. Do segundo ao sexto mês o nível sérico deve ser mantido entre 100 e 200 ng/mL¹¹.

* Em pacientes pós transplante renal⁴:

- 0 - 2 meses após o transplante: 150 a 350 ng/mL por HPLC ou EMIT e 250 a 450 ng/mL por FPIA.

- 2 – 6 meses após o transplante: 100 a 250 ng/mL por HPLC ou EMIT e 175 a 350 ng/mL por FPIA.

- mais de 6 meses após o transplante: aproximadamente 100 ng/mL por HPLC ou EMIT e 150 ng/mL por FPIA.

Obs.: O pico da concentração plasmática é alcançado 3h e 30 min. após a ingestão por via oral².

Complicações:

Complicação	Manejo
Cardiovascular: Hipertensão ^{1,2,3,4}	<ul style="list-style-type: none"> - Identificar outras causas medicamentosas ou não. - Documentar o plano de ação. - Iniciar terapia anti-hipertensiva. - redução da dose de ciclosporina. - aparentemente, é dose dependente (martindale)
Dermatológicos - Hirsutismo ^{1,3,4,10} e aplasia gengival ^{1,3,4} , Hipertricose ^{3,4} , alopecia ^{3,4} , Prurido ⁴ , formigamento(rara) ⁴	<ul style="list-style-type: none"> - Descartar outras causas como outros medicamentos. - reduzir a dose de ciclosporina. - Tratar os sintomas.
Endócrino: - Hipercalcemia, Hipomagnesemia ^{2,3,4} - Hiperlipidemia ^{3,4} (8%) ² , intolerância a glicose ^{3,4}	<ul style="list-style-type: none"> - a intolerância a glicose ocorre em altas doses por redução na produção de insulina.³
Gastrointestinais: - Nausea ^{1,2} , vômito ^{1,2} , diarreia ^{1,2} , anorexia ^{1,2} e desconforto abdominal ^{1,2} .	<ul style="list-style-type: none"> - Descartar outras causas como outros medicamentos. - Documentar o plano de ação. - redução da dose de ciclosporina. - Tratamento dos sintomas.
Hematológico: - Leucopenia, anemia ou trombocitopenia, Microangiopatia, síndrome hemolítica urêmica ¹⁻⁴ .	<ul style="list-style-type: none"> - Descartar outras causas como outros medicamentos. - Documentar o plano de ação. - redução da dose de ciclosporina.
Hepáticos: -Hepatotoxicidade ^{2,3}	Dose dependente ⁴
Imunológico: - Anafilaxia ⁴	<ul style="list-style-type: none"> - Descartar outras causas como outros medicamentos. - Documentar o plano de ação. - Tratamento dos sintomas - Se a reação for severa, interromper o uso.
Musculoesquelético: - Parestesia, câimbra e mialgia ³⁻⁵	
Oftálmicos: - Sensação de queimação nos olhos ²	

- Conjuntivite, distúrbios visuais ⁴	
Rejeição do transplante ou DECH ^{1,2,3,4} - [creatinina] e/ou [ureia] 2x maior que o baseline. ¹ - [Creatinina] 1.5mg/dl ou elevação de 30% em relação ao baseline em até 3 dias após o transplante. ¹ - [ALT], [AST] e [GGT] elevado em 1.5x em relação ao baseline nas 2 primeiras semanas de uso. ¹ - [bilirrubina] 2x maior que o baseline nas 2 primeiras semanas de uso. ¹	- Descartar efeito de outros medicamentos ou outras substâncias. ¹ - Diferenciar entre rejeição e DECH. ¹ - Documentar o plano de ação e a [ciclosporina] sérica. ¹
Renal: - Síndrome hemolítica urêmica, nefrotoxicidade ²⁻⁴	Dose dependente ⁴
Sistema Nervoso Central: - Tontura ¹⁻⁵ e/ou tremor ¹⁻⁵ . - Dor de cabeça ² , coma, encefalopatia e leucoencefalopatia ^{2,3} . - Agitação, ataxia, distúrbios do sono, convulsão, diplopia e neurotoxicidade ^{3,5} . - Ansiedade, depressão ⁴ - Sensação de queimação nos pés e/ou mãos ⁵ .	- Descartar outras causas como outros medicamentos (febres e anti-histamínico). - Documentar o plano de ação. - redução da dose de ciclosporina. - Iniciar antiepilético. - Neurotoxicidade, normalmente se manifesta após 1 mês de tratamento, sendo que há relatos de casos após 3 anos e tratamento (martindale).
Outros - Fadiga ³ - Associado à linfoma e outros tipos de câncer, principalmente de pele ^{3,4} . - Febre ^{3,4} - síndrome da dor induzida (dores difusas) ³ - Suores noturnos, perda de peso, fraqueza e letargia ⁴ - Gengivite, Hipertrofia da gengiva ¹⁰ .	- evitar exposição solar ^{3,4}

Marcadores de efetividade

- Aumento na produção de lágrimas indica eficácia terapêutica².

Informações ao paciente:

- Evitar a exposição ao sol e utilizar filtro solar^{3,4}.

- Tomar na mesma hora todo dia, sem variar o horário das refeições^{2,3,4}.

- Não utilizar chá de camomila⁴.

- Não utilizar vinho tinto⁴.

Super dosagem:

- Lavagem gástrica pode ser útil, desde que realizada até 2 horas após a ingestão⁴.
- Medidas de suporte e de manuseio dos sintomas devem ser realizadas em todos os casos de super dosagem⁴.
- Ciclosporina não é dializável e não responde a hemoperfusão por carvão ativado⁴.

Interações Medicamentosas Risco: **C**- contraindicado **A**- Alto **M**- Moderado **B**- Baixo

Medicamento:	Risco:	Descrição:	Manejo:
Acetazolamida	M	Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina ^{2,6} .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e sinais clínicos de toxicidade (disfunção renal, colestase, parestesia) ^{2,6} . Ajustar a dose de ciclosporina quando necessário ⁶ .
Ácido Fenofibrico	M	Risco de deterioração da função renal ^{2,4} .	Monitorar a função renal e utilizar a menor dose possível de ácido fenofibrico ² . Monitorar a concentração de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário ⁴ .
Ácido Nalidíxico	M	Aumento da concentração plasmática de ciclosporina e risco de toxicidade ² .	Use outro agente antimicrobiano. Caso a utilização seja necessária, monitore os níveis plasmáticos de ciclosporina e fique atento para sinais de toxicidade (disfunção renal, colestase, parestesia) ² .
Aines	M	Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e sinais clínicos de toxicidade ² .
Alacepril	M	Falência renal aguda ² .	Monitorar a função renal ² .
Alfuzozina	M	Aumento da concentração de alfuzozina ² .	Monitorar o pulso e a pressão sanguínea ² .
Alisquireno	A	Aumento da concentração de alisquireno ² .	O uso concomitante deve ser evitado ² .
Alopurinol	M	Aumento da concentração de	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina ao

		ciclosporina, risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ^{2,3,4} .	início ou final do uso de alopurinol. Ajustar a dose de ciclosporina se necessário ^{2,4} . Os níveis de ciclosporina podem demorar semanas para voltarem ao valor normal após a interrupção do uso do alopurinol ³ .
Alprazolam	M	Aumento da biodisponibilidade e dos efeitos farmacodinâmicos do alprazolam ² .	Monitorar efeitos colaterais do alprazolam como fadiga, tontura, náusea, vômito ² .
Ambrisentan	M	Aumenta a concentração plasmática de ambrisentan ² .	Se administrado com ciclosporina a dose diária de ambrisentan não deve exceder 5mg. Monitorar para o aparecimento de edema e elevação das aminotransferases ² .
Amicacina	M	Risco de disfunção renal e nefrotoxicidade ^{2,3} .	Monitorar a concentração dos dois medicamentos e a função renal ² . Pode ser dado concomitantemente, desde seja monitorada a função renal do paciente ³ .
Amilorida	M	Risco de hipercalemia.	Monitorar os níveis plasmáticos de potássio ² .
Amiodarona	M	Aumento da concentração de ciclosporina, risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ^{2,4,6} .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina. Ajustar a dose se necessário ^{4,6} . Após Início ou fim do uso da amiodarona, monitorar a concentração plasmática de ciclosporina por algumas semanas ^{2,6} .
Amobarbital	M	Possível redução nos níveis séricos de ciclosporina, podendo reduzir seu efeito terapêutico ⁶ .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina no início ou no final do uso de barbitúricos, ajustar a dose se necessário ⁶ .
Anlodipina	M	Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose se necessário ² .
Anfotericina B	M	Disfunção renal ^{2,6} . Risco de nefrotoxicidade e neurotoxicidade ⁴ .	Quando a anfotericina B é necessária considerar a substituição da ciclosporina por outro imunossupressor (esteroides ou metotrexato) ⁶ .

			Monitorar a função renal do paciente. Em sinal de nefrotoxicidade ou neurotoxicidade ajustar a dose de ciclosporina ou interromper o uso de um dos medicamentos ^{2,4,6} .
Amprenavir	M	Aumento da concentração plasmática de ciclosporina ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose se necessário ² .
Anidulafungin	B	Aumento da concentração plasmática de anidulafungin ² .	Não necessita ajuste de dose ² .
Aprobarbital	M	Possível redução nos níveis séricos de ciclosporina, podendo reduzir seu efeito terapêutico ⁶ .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina no início ou no final do uso de barbitúricos, ajustar a dose se necessário ⁶ .
Armodafinila	M	Reduz a efetividade da ciclosporina ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina. Ajustar a dose se necessário ² .
Atazanavir	M	Aumenta a concentração plasmática de ciclosporina ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose se necessário ² .
Atorvastatina	M	Risco aumentado de miopatia ² .	Se o uso for indispensável, iniciar com doses baixas de atorvastatina e não ultrapassar 10mg dia. Monitorar o paciente quanto a miopatia e rabdomiose ^{2,4} . Com o aparecimento de sintomas descontinuar o uso do Inibidor de HMG-CoA redutase ⁴ .
Azatioprina	M	Reduz a concentração plasmática de ciclosporina ^{2,6} .	Níveis séricos de ciclosporina devem ser monitorados, especialmente na introdução ou retirada da azatioprina ^{2,6} .
Azitromicina	M	Aumenta a concentração plasmática de ciclosporina ² elevando os riscos de nefrotoxicidade e neurotoxicidade ⁴ Estudos questionam a existência dessa interação ³ .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina. Ajustar a dose se necessário ⁴
Benazepril	M	Disfunção renal aguda ^{2,4} . Risco de	Monitorar a função renal ^{2,4} . Monitorar a concentração plasmática de potássio ⁴ .

		hipercalcemia ⁴ .	Caso algum dos sintomas aparecer, descontinuar o uso do IECA ou ajustar a dose de ciclosporina ⁴ .
Boceprevir	M	Aumenta a concentração plasmática de ambos os medicamentos. Risco de toxicidade ^{2,4} .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e a resposta clínica a ambos os medicamentos. Ajustar a dose dos medicamentos se necessário ⁴ .
Bortezomibe		Neurotoxicidade de ambos os medicamentos pode ser aumentada ⁴ .	Monitorar o paciente e ajustar a dose dos medicamentos se necessário ⁴ .
Bosentan	C	Aumento da concentração plasmática de bosentan ou diminuição da concentração plasmática de ciclosporina ⁴ .	A administração dos dois medicamentos no mesmo paciente é contraindicada.
Bromocriptina	M	Aumento da concentração de ciclosporina, risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ^{2,4} .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina. Ajustar a dose de ciclosporina se necessário ⁴ .
Bupropiona	A	Redução da concentração plasmática de ciclosporina e de seus efeitos farmacológicos ^{3,6} .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina, especialmente ao início e final do uso de bupropiona. Observar o paciente para sinais de rejeição. Ajustar a dose quando necessário ⁶ .
Butabarbital	M	Possível redução nos níveis séricos de ciclosporina, podendo reduzir seu efeito terapêutico ⁶ .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina no início ou no final do uso de barbitúricos, ajustar a dose se necessário ⁶ .
Butilbarbital	M	Possível redução nos níveis séricos de ciclosporina, podendo reduzir seu efeito terapêutico ⁶ .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina no início ou no final do uso de barbitúricos, ajustar a dose se necessário ⁶ .
Canamicina	M	Risco aumentado de nefrotoxicidade ^{2,3} .	Monitorar os níveis plasmáticos de ciclosporina e dos antibióticos aminoglicosídeos. Ajustar as doses quando necessário ² .

			Pode ser dado concomitantemente desde que seja monitorada a função renal do paciente ³ .
Canrenoato	M	Hipercalcemia ² .	Monitorar os níveis plasmáticos de potássio ² .
Captopril	M	Disfunção renal aguda ^{2,4} . Risco de hipercalcemia ⁴ .	Monitorar a função renal ^{2,4} . Monitorar a concentração plasmática de potássio ⁴ . Caso algum dos sintomas aparecer, descontinuar o uso do IECA ou ajustar a dose de ciclosporina ⁴ .
Carbamazepina	M	Reduz a concentração plasmática de ciclosporina causando risco de rejeição do transplante ^{2,3,4,6} .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina por até 3 semanas no início ou final do uso da carbamazepina. Observar o paciente para sinais de rejeição ⁶ . Ajustar a dose de ciclosporina se necessário ^{2,4,6} . Valproato vem sendo utilizado como alternativa, sem apresentar a mesma interação ³ .
Carvedilol	M	Aumento da concentração de ciclosporina, risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ^{2,4,6} .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina. Ajustar a dose se necessário ^{4,6} .
Caspofungina	A	Aumenta a concentração plasmática de caspofungina e aumenta o risco de elevação das enzimas hepáticas ^{2,4,7} .	Monitorar a função hepática e avaliar o risco/benefício do uso em conjunto ^{2,7} . A alternativa seria a substituição da ciclosporina por tacrolimo ⁷ .
Ceftriaxona	M	Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ^{2,6} .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e de creatinina, ajustar a dose se necessário ^{2,6} .
Cerivastatina	A	Risco aumentado de miopatia e rabdomiose ² .	Monitorar o paciente para sintomas de miopatia e rabdomiólise (fraqueza, dor e fraqueza muscular). Monitorar os níveis plasmáticos de creatina quinase (ck). Se um dos sinais

			aparecer, descontinuar o uso.
Cetoconazol	M	Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ^{2,4,6} . Aumento da concentração de ciclosporina ³ .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina que pode aumentar de 1 a 3 dias após o início do antifúngico e persistir por 1 semana após o fim do uso do antifúngico ^{4,6} . Ajustar a dose de ciclosporina se necessário ^{2,4,6} . A utilização de cetoconazol para diminuir a dose necessária de ciclosporina vem sendo criticada por resultar em valores variáveis do nível sérico de ciclosporina ³ .
Ciclofosfamida		Pacientes que sofreram condicionamento com ciclofosfamida apresentam níveis séricos médios menores de ciclosporina durante a recuperação ³ .	
Cilazapril	M	Disfunção renal aguda ^{2,4} . Risco de hipercalemia ⁴ .	Monitorar a função renal ^{2,4} . Monitorar a concentração plasmática de potássio ⁴ . Caso algum dos sintomas aparecer, descontinuar o uso do IECA ou ajustar a dose de ciclosporina ⁴ .
Cimetidina	M	Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose se necessário ² .
Ciprofloxacino	M	Níveis plasmáticos de ciclosporina aumentados, perda do efeito terapêutico da ciclosporina ³ ou elevação da creatinina sérica ^{2,4} . Há relatos de casos em que não foi observada a interação ³ .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e sinais de rejeição do transplante ou DECH ^{2,4} .
Cisaprida	M	Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose se necessário ² .

		(disfunção renal, colestase, parestesia) ² .	
Claritromicina	M	Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ² . Elevação marcante na concentração de ciclosporina ³ .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose se necessário ² .
Clindamicina	M	Reduz a biodisponibilidade da ciclosporina ^{2,3} . Redução do efeito farmacológico da ciclosporina ⁶ .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina, principalmente quando iniciar ou interromper o uso da clindamicina, e ajustar a dose se necessário ^{2,3,6} .
Clonidina	M	Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ^{2,6} .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina, principalmente quando iniciar ou interromper o uso da clonidina e ajustar a dose se necessário ^{2,6} .
Cloranfenicol	M	Risco de aumento da concentração plasmática de ciclosporina ^{3,6} . Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e o paciente para sinais de intoxicação, ajustar a dose se necessário ^{2,3,6} .
Cloroquina	M	Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ^{2,3,6} .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose se necessário ^{2,6} . Monitorar concentração plasmática de creatinina ⁶ .
Colchicina	A² M⁶	Aumento nas concentrações plasmáticas de ciclosporina e colchicina ² .	Risco de morte por aumento do efeito da colchicina. Risco de toxicidade renal pelo aumento da concentração de ciclosporina. Se o uso em conjunto for necessário a dose máxima de colchicina deve ser de 0,6 mg a cada 3 dias ² . Podem ocorrer efeitos colaterais severos com essa associação (GI, hepático, renal e toxicidade muscular) ⁶ .

Colesevelam	M	Reduz a concentração plasmática de ciclosporina ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose se necessário ² .
Contraceptivos orais	M	Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ^{2,4,6} .	Se possível, evitar essa associação ⁶ . Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose se necessário ^{2,4,6} .
Ciclofosfamida	A	Reduz a concentração plasmática de ciclosporina causando risco de rejeição do transplante ^{2,4} .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose se necessário ² .
Danazol	M	Aumento da concentração de ciclosporina, risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ^{2,4,6} .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina ao início ou final do uso de danazol. Ajustar a dose de ciclosporina se necessário ^{2,4,6} . Monitorar a concentração plasmática de bilirrubina e creatinina ⁶ .
Darunavir	M	Aumento da concentração de ciclosporina ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina, ajustar a dose se necessário ² .
Dasatinibe	M	Alteração das concentrações plasmáticas de ciclosporina ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina, ajustar a dose se necessário ² .
Deferasirox	M	Reduz a concentração plasmática de ciclosporina ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose se necessário ² .
Delavirdina	M	Aumento da concentração de ciclosporina ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina, ajustar a dose se necessário ² .
Dibecacina	M	Disfunção renal e nefrotoxicidade ² .	Monitorar os níveis plasmáticos de ambos medicamentos. Atenção especial para a função renal ² .
Digoxina	M	Risco de intoxicação por digoxina (náusea, vômito, arritmia cardíaca) ² .	Monitorar os níveis plasmáticos de digoxina, por 3 à 5 dias antes do início ou após o uso dos dois medicamentos ² .
Diltiazem	M	Aumento da concentração de ciclosporina, risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia)	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina ao início ou final do uso de diltiazem. Ajustar a dose de ciclosporina se necessário ^{2,4,6} .

		2,4,6	
Diritromicina	M	Aumento da concentração de ciclosporina, risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ^{2,4} .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina ao início ou final do uso de diritromicina. Ajustar a dose de ciclosporina se necessário ^{2,4} .
Docetaxel	M	Risco aumentado de intoxicação por docetaxel ² .	Monitorar para sinais de intoxicação (anemia, leucopenia, trombocitopenia, febre e diarreia) ² .
Doxorubicina	M	Aumento da exposição à doxorubicina (AUC) e a seus metabolitos ativos ^{2,3} .	Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por doxorubicina ² .
Doxorubicina lipossomal	M	Aumento da exposição à doxorubicina (AUC) e à seus metabolitos ativos ^{2,3} .	Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por doxorubicina ² .
Dronedarona	C	Aumento das concentrações plasmáticas de dronedarona ² .	Uso concomitante é contra indicado pelos riscos das altas concentrações de dronedarona ² .
Efavirenz	A	Reduz a concentração plasmática de ciclosporina ^{2,4} .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina até duas semanas após o uso em conjunto com efavirenz. Ajustar a dose de ciclosporina se necessário ^{2,4} .
Eletriptan	M	Aumento da exposição ao eletriptan ² .	Eletriptan só pode ser utilizado 72h horas após o fim do uso de ciclosporina ² .
Enalapril	M	Disfunção renal aguda ^{2,4} . Risco de hipercalemia ⁴ .	Monitorar a função renal ^{2,4} . Monitorar a concentração plasmática de potássio ⁴ . Caso algum dos sintomas aparecer, descontinuar o uso do IECA ou ajustar a dose de ciclosporina ⁴ .
Eritromicina	M	Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ^{2,4} .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina ao início ou final do uso de eritromicina. Ajustar a dose de ciclosporina se necessário ^{2,4} .

		Aumento marcante da concentração plasmática da ciclosporina ³ .	
Espironolactona	M	Pode causar hipercalemia ² .	Monitorar a concentração plasmática de potássio ² .
Estreptomicina	M	Risco de disfunção renal ou nefrotoxicidade ² . Elevação marcante na concentração de ciclosporina ³ .	Monitorar os níveis plasmáticos de ciclosporina e dos antibióticos aminoglicosídeos. Ajustar as doses quando necessário. Monitorar a função renal ² . Pode ser dado concomitantemente, desde que seja monitorada a função renal do paciente ³ .
Etoposide	A	Aumento acentuado na concentração plasmática de etoposide e leucopenia ² .	Quando utilizado com infusão de ciclosporina, a dose de etoposide deve ser reduzida pela metade ² .
Etravirina	A	Alteração na concentração plasmática de etravirina ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina ² .
Everolimo	A	Risco de intoxicação por everolimo.	Evitar o uso em conjunto com ciclosporina. Caso seja necessário, a concentração plasmática de everolimo deve ser monitorada, uma redução na dose de everolimo pode ser necessária ² .
Ezetimibe	M	Aumenta a concentração plasmática dos dois fármacos ^{2,4} .	Atenção para sinais de intoxicação por ezetimibe (dor abdominal, nas costas ou de cabeça; fadiga, diarreia, sinusite ou tosse) ^{2,4} . A dose inicial de ezetimibe não deve exceder 5mg por dia ² . Monitorar as concentrações dos dois fármacos ⁴ .
Famotidina	M	Redução da concentração plasmática de ciclosporina por diminuição de sua absorção ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose se necessário ² .
Felodipina	A	Risco de intoxicação por felodipina ² .	Monitorar para sinais de intoxicação por felodipino (flushing, edema e taquicardia) ² .
Fenitoína	M	Reduz a concentração plasmática de ciclosporina causando risco de rejeição do	Monitorar as concentrações plasmáticas e ajustar as doses de ciclosporina quando o paciente estiver utilizando fenitoína por

		transplante ^{2,3,6} . Essa redução ocorre, aparentemente, 48 horas após o início da terapia com fenitoína e tende a parar 1 semana após o final do uso da fenitoína ⁶ .	mais de 2 dias. Monitorar o paciente para sinais de rejeição do transplante ² . Valproato vem sendo utilizado como alternativa, sem apresentar a mesma interação ³ .
Fenobarbital	M	Reduz a efetividade da ciclosporina ^{2,3} . Possível redução nos níveis séricos de ciclosporina, podendo reduzir seu efeito terapêutico ⁶ .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose se necessário, especialmente nos após 5 dias de início e do final do uso do fenobarbital ^{2,6} . Valproato vem sendo utilizado como alternativa, sem apresentar a mesma interação ³ .
Fenofibrato	M	Risco de deterioração da função renal ^{2,4} .	Monitorar a função renal e utilizar a menor dose possível de fenofibrato ² . Monitorar a concentração de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário ⁴ .
Fluconazol	M	Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ^{2,4,6} . Ocorre apenas quando os dois medicamentos são administrados por via oral ⁷ .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina que pode aumentar de 1 a 3 dias após o início do antifúngico e persistir por 1 semana após o fim do uso do antifúngico ^{4,6} . Ajustar a dose de ciclosporina se necessário ^{2,4,6} . Doses de fluconazol ≤ 200mg/dia apresentam baixo risco de interação com a ciclosporina ^{3,7} .
Fluoxetina		Relatos de aumento dos níveis de ciclosporina em até duas vezes os valores originais após o início da fluoxetina. Contudo, esse interação é controversa ³ .	
Fluoximesterona	M	Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ² .	Evitar o uso em conjunto. Se for necessário monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário ² .
Fluvastatina	M	Risco aumentado de miopatia e	Monitorar o paciente quanto a miopatia e rabdomiolise ^{2,4} . Com o

		rabdomiolise ^{2,4} .	aparecimento de sintomas descontinuar o uso do Inibidor de HMG-CoA redutase ⁴ . Monitorar os níveis de creatinina fosfoquinase (CPK) se os níveis se elevarem descontinuar o uso do Inibidor de HMG-CoA redutase ² .
Fluvoxamina	M	Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário ² .
Fosamprenavir	M	Aumenta a concentração plasmática de ciclosporina ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário ² .
Fosinopril	M	Disfunção renal aguda ^{2,4} . Risco de hipercalemia ⁴ .	Monitorar a função renal ^{2,4} . Monitorar a concentração plasmática de potássio ⁴ . Caso algum dos sintomas aparecer, descontinuar o uso do IECA ou ajustar a dose de ciclosporina ⁴ .
Fosfenitoina	M	Reduz a concentração de ciclosporina causando risco de rejeição do transplante ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário ² .
Framicetina	M	Risco aumentado de nefrotoxicidade ^{2,3} .	Monitorar os níveis plasmáticos de ciclosporina e dos antibióticos aminoglicosídeos. Ajustar as doses quando necessário ² . Pode ser dado concomitantemente, desde que seja monitorada a função renal do paciente ³ .
Furosemida	M	Risco de desenvolver artrite gotosa ² .	Monitorar para sinais e sintomas de artrite gotosa ² .
Genfibrozila	M	Redução da concentração de ciclosporina, causando redução no seu efeito farmacológico ⁶ .	Monitorar os níveis plasmáticos de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário. Observar o paciente para sinais de rejeição ou toxicidade quando a terapia com genfibrozila for iniciada ou interrompida, respectivamente ⁶ .
Gentamicina	M	Risco aumentado de nefrotoxicidade ^{2,3} .	Monitorar os níveis plasmáticos de ciclosporina e dos antibióticos aminoglicosídeos. Ajustar as doses quando necessário ² . Pode ser dado

			concomitantemente, desde que seja monitorada a função renal do paciente ³ .
Glibenclamida	M	Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ² . Aumento da concentração plasmática da ciclosporina em até 57% no seu steady-state ³ .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário ² .
Glipizida	M	Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário ² .
Griseofulvina	M	Reduz a efetividade da ciclosporina ^{2,6} .	Monitorar a resposta do paciente à ciclosporina ^{2,6} . Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina ⁶ .
Imatinib	M	Aumenta a concentração plasmática da ciclosporina ^{2,3} .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário ² .
Imipenem	M	Neurotoxicidade (Confusão mental, agitação, tremor) ^{2,6} .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário ^{2,6} . Com o surgimento de sinais de intoxicação, considerar a utilização de outro antibiótico ⁶ .
Indinavir	M	Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário ² .
Infliximab	M	Reduz a concentração plasmática de ciclosporina ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina quando um dos fármacos for introduzido ou retirado da terapia e ajustar a dose quando necessário ² .
Itraconazol	A	Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal,	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina que pode aumentar de 1 a 3 dias após o início do antifúngico e persistir

		colestase, parestesia) 2,4,6.	por 1 semana após o fim do uso do antifúngico ^{4,6} . Ajustar a dose de ciclosporina se necessário ^{2,4,6} .
Josamicina	M	Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ² . Elevação marcante na concentração de ciclosporina ³ .	Se possível, evitar essa associação. Caso necessário monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário ² .
Lanreotide	A	Reduz a biodisponibilidade da ciclosporina ² .	Ajustar a dose de ciclosporina para alcançar os níveis terapêuticos ² .
Levofloxacino		Em pacientes com transplante renal apresentou redução parcial do metabolismo da ciclosporina. Sendo que em pacientes normais nada foi notado ³ .	
Lisinopril	M	Disfunção renal aguda ^{2,4} . Risco de hipercalemia ⁴ .	Monitorar a função renal ^{2,4} . Monitorar a concentração plasmática de potássio ⁴ . Caso algum dos sintomas aparecer, descontinuar o uso do IECA ou ajustar a dose de ciclosporina ⁴ .
Lovastatina	A	Risco aumentado de miopatia e rabdomiolise ^{2,4} .	Iniciar o uso da lovastatina com 10mg ao dia e nunca ultrapassar 20mg/dia ² . Monitorar o paciente quanto a miopatia e rabdomiolise ^{2,4} . Com o aparecimento de sintomas descontinuar o uso do Inibidor de HMG-CoA redutase ⁴ . Monitorar os níveis de creatinina fosfoquinase (CPK) se os níveis se elevarem descontinuar o uso do Inibidor de HMG-CoA redutase ² .
Mefobarbital	M	Possível redução nos níveis séricos de ciclosporina, podendo reduzir seu efeito terapêutico ⁶ .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina no início ou no final do uso de barbitúricos, ajustar a dose se necessário ⁶ .
Melfalan	M	Risco de falência renal ^{2,3} .	Monitorar o paciente para sinais e sintomas de falência renal ² .

		Especialmente com o início de ciclosporina via oral após a utilização de altas doses de melfalan ³ .	
Metotrexato	M	Potencializa a eficácia do metotrexato ² . Aumenta a toxicidade do metotrexato ² .	Considerar a utilização de doses baixas de metotrexato. Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por metotrexato (leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade) ² . Monitorar a função renal do paciente ² .
Metilprednisolona	M	Apesar dessa associação ser benéfica para o transplante de órgãos o risco de toxicidade pode ser elevado ⁶ . Aumento da toxicidade da ciclosporina e excesso de esteróide ² .	Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) e para excesso de esteróide, ajustar a dose de esteróide quando necessário ^{2,6} .
Metiltestosterona	M	Aumento da concentração de ciclosporina, risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ^{2,4,6} .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina ao início ou final do uso de metiltestosterona. Ajustar a dose de ciclosporina se necessário ^{2,4,6} . Monitorar a concentração plasmática de bilirrubina e creatinina ⁶ .
Metoclopramida	M	Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário. Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ² .
Metotrexato		Relatos de aumento da concentração plasmática de ciclosporina e de sua nefrotoxicidade ³ .	
Metronidazol	M	Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário. Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por ciclosporina (disfunção renal, colestase,

			parestesia) ² .
Mibefradil	M	Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário. Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ² .
Miconazol	M	Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário. Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ² .
Midecamicina		Elevação marcante na concentração de ciclosporina ³ .	
Miocamicina	M	Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário. Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ² .
Modafinila	M	Reduz a eficácia da ciclosporina ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina ² .
Moexipril	M	Disfunção renal aguda ^{2,4} . Risco de hipercalemia ⁴ .	Monitorar a função renal ^{2,4} . Monitorar a concentração plasmática de potássio ⁴ . Caso algum dos sintomas aparecer, descontinuar o uso do IECA ou ajustar a dose de ciclosporina ⁴ .
Mofetil micofenolato	M	Reduz a concentração plasmática de mofetil micofenolato ² .	Ajuste de dose do mofetil micofenolato pode ser necessário quando administrado em conjunto com a ciclosporina ² .
Morfina	M	Risco aumentado de anormalidades ou mal-funcionamento do sistema nervoso ² .	Monitorar o paciente para o aparecimento de complicações neurológicas (ansiedade, insônia, amnésia, confusão mental ou afasia) ² .
Nafcilina	A	Reduz a concentração plasmática de ciclosporina ^{2,3} .	Se possível, evitar essa associação ² . Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina (a nafcilina pode interferir nos testes laboratoriais), ajustar a dose com cuidado ² .

			Monitorar o paciente para sinais de inefetividade da ciclosporina ² .
Nefazodona	M	Aumento da concentração de ciclosporina, risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ^{2,3} .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário. Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por ciclosporina ² .
Nelfinavir	M	Aumento da concentração de ciclosporina, risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário. Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por ciclosporina ² .
Neomicina	M	Risco de disfunção renal ou nefrotoxicidade ^{2,3} .	Monitorar os níveis plasmáticos de ciclosporina e dos antibióticos aminoglicosídeos. Ajustar as doses quando necessário ² . Pode ser dado concomitantemente, desde seja monitorada a função renal do paciente ³ .
Netilmicina	M	Risco de disfunção renal ou nefrotoxicidade ^{2,3} .	Monitorar os níveis plasmáticos de ciclosporina e dos antibióticos aminoglicosídeos. Ajustar as doses quando necessário ² . Pode ser dado concomitantemente, desde seja monitorada a função renal do paciente ³ .
Nevirapina	M	Reduz a concentração de ciclosporina causando risco de rejeição do transplante ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário ² .
Nicardipina	M	Aumento da concentração de ciclosporina, risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ^{2,4} .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário. Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por ciclosporina ² .
Nilotinib	M	Aumento da	Monitorar para sinais de

		concentração plasmática de nilotinibe ² .	intoxicação por nilotinib (neutropenia, vômito e sonolência) ² .
Norfloxacino	M	Aumento do risco de nefrotoxicidade ² . Redução do clearance e aumento da concentração da ciclosporina em pacientes pediátrico ³ .	No início ou no final do uso do norfloxacino monitorar as concentrações plasmáticas de ciclosporina. Monitorar o paciente para sinais de nefrotoxicidade (Oligúria, taquicardia e dispneia) ² .
Octreotide	A	Redução da efetividade da ciclosporina ² .	Evitar essa associação. Quando utilizada essa associação, monitorar os níveis séricos de ciclosporina. Um aumento de 50% na dose de ciclosporina é recomendado ² .
Omeprazol	M	Alteração nas concentrações plasmáticas de ciclosporina ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose se necessário ² .
Orlistat	A	Redução da concentração plasmática de ciclosporina ² .	No início ou no final do uso do orlistat monitorar as concentrações plasmáticas de ciclosporina. Para reduzir o risco de interação a ciclosporina deve ser utilizada 2 horas antes ou após o uso do orlistat ² .
Oxcarbazepina	M	Redução na concentração plasmática de ciclosporina ^{2,3} .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose se necessário ² . Valproato tem sido utilizado sem apresentar a mesma interação ³ .
Paclitaxel		Aumenta a absorção oral do paclitaxel ³ .	
Pazopanibe	A	Aumento na concentração plasmática de ciclosporina e do risco de intoxicação ² .	Monitorar para sinais de intoxicação por ciclosporina ² .
Pentobarbital	M	Possível redução nos níveis séricos de ciclosporina, podendo reduzir seu efeito terapêutico ⁶ .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina no início ou no final do uso de barbitúricos, ajustar a dose se necessário ⁶ .
Pentopril	M	Disfunção renal aguda ^{2,4} . Risco de hipercalcemia ⁴ .	Monitorar a função renal ^{2,4} . Monitorar a concentração plasmática de potássio ⁴ . Caso algum dos sintomas aparecer, descontinuar o uso do IECA ou ajustar a dose de ciclosporina ⁴ .

Perindopril	M	Disfunção renal aguda ^{2,4} . Risco de hipercalemia ⁴ .	Monitorar a função renal ^{2,4} . Monitorar a concentração plasmática de potássio ⁴ . Caso algum dos sintomas aparecer, descontinuar o uso do IECA ou ajustar a dose de ciclosporina ⁴ .
Pitavastatina	C	Aumento das concentrações plasmáticas da pitavastatina ² .	Associação contra-indicada ² .
Posaconazol	A	Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ^{2,4} .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina que pode aumentar de 1 a 3 dias após o início do antifúngico e persistir por 1 semana após o fim do uso do antifúngico ⁴ . Ajustar a dose de ciclosporina se necessário ^{2,4} .
Pravastatina	M	Risco aumentado de miopatia e rabdomiolise ^{2,4} .	Monitorar o paciente quanto a miopatia e rabdomiolise ^{2,4} . Com o aparecimento de sintomas descontinuar o uso do Inibidor de HMG-CoA redutase ⁴ . Monitorar os níveis de creatinina fosfoquinase (CPK), se os níveis se elevarem, descontinuar o uso do Inibidor de HMG-CoA redutase ² .
Prednisolona	M	Apesar dessa associação ser benéfica para o transplante de órgãos o risco de toxicidade pode ser elevado ⁶ . Aumento do risco de intoxicação por ciclosporina e sintomas de excesso de esteróides ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina (disfunção renal, colestases e parestesia) e ajustar a dose quando necessário. Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por esteróides (hipertensão, edema, desequilíbrio eletrolítico e hiperglicemia) ² .
Prednisona	M	Apesar dessa associação ser benéfica para o transplante de órgãos o risco de toxicidade pode ser elevado ⁶ . Aumento do risco de intoxicação por ciclosporina e sintomas de excesso de esteróides ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina (disfunção renal, colestases e parestesia) e ajustar a dose quando necessário. Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por esteróides (hipertensão, edema, desequilíbrio eletrolítico e hiperglicemia) ² .

Primidona	M	Possível redução nos níveis séricos de ciclosporina, podendo reduzir seu efeito terapêutico ⁶ .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina no início ou no final do uso de barbitúricos, ajustar a dose se necessário ⁶ .
Pristinamicina	M	Aumento da concentração de ciclosporina, risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ^{2,4} . Elevação marcante na concentração de ciclosporina ³ .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário. Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por ciclosporina ² .
Probucol	M	Reduz a concentração plasmática de ciclosporina ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina ² .
Propafenona	M	Aumento da concentração de ciclosporina, risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ^{2,4} .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário. Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por ciclosporina ² .
Pirazinamida	A	Reduz a concentração plasmática da ciclosporina e seu efeito imunossupressor ² .	Monitorar o paciente para sinais de redução na atividade imunossupressora. Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina quando iniciar ou finalizar o uso da pirazinamida ² .
Quercetina	M	Redução da efetividade da ciclosporina ² .	Monitorar a concentração plasmática da ciclosporina e ajustar a dose se necessário ² .
Quinapril	M	Disfunção renal aguda ^{2,4} . Risco de hipercalemia ⁴ .	Monitorar a função renal ^{2,4} . Monitorar a concentração plasmática de potássio ⁴ . Caso algum dos sintomas aparecer, descontinuar o uso do IECA ou ajustar a dose de ciclosporina ⁴ .
Quinino	M	Redução da efetividade da ciclosporina ^{2,3} .	Monitorar a concentração plasmática da ciclosporina e ajustar a dose se necessário ² .
Quinupristin/dalfopristin	M	Risco aumentado de intoxicação por ciclosporina	Sempre que iniciar ou suspender o uso de quinupristin/dalfopristin monitorar a concentração

		(disfunção renal, colestases, parestesia) ² . Elevação marcante na concentração de ciclosporina ³ .	plasmática de ciclosporina a cada 24 horas. Ajustar a dose de ciclosporina se necessário. Monitorar sinais de intoxicação por ciclosporina (disfunção renal, colestase e parestesia) ² .
Rabeprazol	M	Aumenta a exposição à ciclosporina por inibir sua metabolização ² .	Usar a associação com cautela ² .
Ramipril	M	Disfunção renal aguda ^{2,4} . Risco de hipercalemia ⁴ .	Monitorar a função renal ^{2,4} . Monitorar a concentração plasmática de potássio ⁴ . Caso algum dos sintomas aparecer, descontinuar o uso do IECA ou ajustar a dose de ciclosporina ⁴ .
Ranolazina	A	Aumento da concentração plasmática de ambos os fármacos ² .	Quando o uso concomitante for indispensável, ajustar a dose de ranolazina conforme a resposta do paciente e considerar um ajuste na dose de ciclosporina ² .
Repaglinida	M	Aumenta a concentração plasmática de repaglinida ² .	Monitorar o paciente para sinais de hipoglicemia ² .
Rifabutina	A	Redução da efetividade da ciclosporina ² .	Monitorar atentamente a concentração plasmática de ciclosporina. Após o início do tratamento com rifabutina a dose da ciclosporina pode necessitar de aumento, bem como ao final do tratamento com rifabutina a dose de ciclosporina deve voltar aos valores basais ² .
Rifampicina	A	Reduz a concentração plasmática de ciclosporina causando risco de rejeição do transplante ^{2,3} . Os efeitos são observados mesmo com aplicações tópicas de rifampicina ³ .	Se possível, evitar essa associação. Quando utilizados em conjunto, deve-se monitorar a concentração plasmática de ciclosporina atentamente e deve-se ajustar a dose sempre que necessário. O aumento da ciclosporina pode ser feito de forma profilática 24 horas antes do uso da rifampicina. O aumento na dose de ciclosporina pode variar de 2,5 a 5 vezes a dose basal do paciente ² .
Rifapentina	M	Redução da eficácia da ciclosporina ² .	Monitorar os pacientes para possível redução da concentração de ciclosporina. Após o início do uso da rifapentina a dose da

			ciclosporina pode necessitar de ajuste ² .
Riloncept	M	Altera a concentração plasmática de ciclosporina ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário ² .
Ritonavir	M	Aumento da concentração de ciclosporina, risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ^{2,4} .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário. Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por ciclosporina ² .
Rosuvastatina	A	Aumento da concentração plasmática de rosuvastatina e do risco de miopatia ² .	A dose deve ser limitada a 5mg por dia ² .
Roxicitromicina		Elevação modesta na concentração de ciclosporina ³ .	
Saquinavir	M	Aumento da concentração de ciclosporina, risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ^{2,4} .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário. Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por ciclosporina ² .
Secobarbital	M	Possível redução nos níveis séricos de ciclosporina, podendo reduzir seu efeito terapêutico ⁶ .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina no início ou no final do uso de barbitúricos, ajustar a dose se necessário ⁶ .
Silodosina	A	Aumento da concentração plasmática de silodosin ² .	Essa associação não é recomendada. Se o uso for extremamente necessário monitorar o paciente para sinais de intoxicação por silodosina (Hipotensão postural, tontura, episódios de síncope, dor de cabeça e ejaculação retrógrada) ² .
Sinvastatina	C	Risco elevado de miopatia e rabdomiolise ² .	A associação é contra indicada ² .
Sirolimo	M	Risco aumentado de intoxicação por sirolimus ² .	É recomendável que o sirolimo seja administrado 4 horas após o uso da ciclosporina. Monitorar o paciente para sinais de intoxicação

			por sirolimo (anemia, leucopenia, trombocitopenia, hipocalcemia, diarreia) ² .
Sitaxsentana	C	Aumento da concentração plasmática de sitaxsentana ² .	A associação é contra indicada ² .
Spirapril	M	Disfunção renal aguda ^{2,4} . Risco de hipercalemia ⁴ .	Monitorar a função renal ^{2,4} . Monitorar a concentração plasmática de potássio ⁴ . Caso algum dos sintomas aparecer, descontinuar o uso do IECA ou ajustar a dose de ciclosporina ⁴ .
Stanozolol	M	Aumento da concentração de ciclosporina, risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ^{2,4} .	Quando possível, evitar essa associação. Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário. Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por ciclosporina ² .
Sulfadiazina	M	Redução da efetividade da ciclosporina ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina ² .
Sulfametoxazol + trimetoprima	M	Aumento da nefrotoxicidade ou redução da concentração plasmática de ciclosporina podendo levar à rejeição do transplante ^{2,3} .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário. Monitorar o paciente para possível diminuição da resposta clínica à ciclosporina e para sinais de disfunção renal ² .
Sulfasalazina	M	Perda da eficácia da ciclosporina ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina, principalmente, no início e no final do uso da sulfasalazina ² .
Sulfinpirazona	A	Redução da concentração plasmática de ciclosporina podendo levar à rejeição do transplante ² .	Evitar essa associação. Quando o uso for necessário monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e os sinais de rejeição ² .
Tacrolimo	A	Aumento do risco de nefrotoxicidade ² .	Evite essa associação. Deve existir um intervalo de 24 horas entre o fim do uso de um desses medicamentos e o início do outro. Em casos em que o paciente apresenta níveis plasmáticos elevados de um dos

			medicamentos o período de intervalo para a troca pode ser aumentado ² .
Telaprevir	A	Aumento da concentração plasmática de ciclosporina ² .	Monitorar atentamente a concentração plasmática de ciclosporina, ajustando a dose e/ou os intervalos de dose quando necessários ² .
Telitromicina	A	Aumento da concentração plasmática de ciclosporina ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário ² .
Terbinafina	M	Redução da resposta terapêutica à ciclosporina ² .	Monitorar a resposta do paciente e ajustar a dose quando necessário. Ficar atento para sinais de rejeição ² .
Testosterona	M	Aumento da concentração de ciclosporina, risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ^{2,4,6} .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina ao início ou final do uso de metiltestosterona. Ajustar a dose de ciclosporina se necessário ^{2,4,6} . Monitorar a concentração plasmática de bilirrubina e creatinina ⁶ .
Talidomida	M	Aumenta o metabolismo e o clearance da ciclosporina ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário ² .
Ticarcilina		Relatos de aumento na concentração plasmática da ciclosporina ³ .	
Ticlopidina	M	Reduz a efetividade da ciclosporina ² .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário ² .
Tigeciclina		Aumento marcante da concentração de ciclosporina ³ .	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário ³ .
Tinidazol	M	Aumento nos níveis plasmáticos de ciclosporina ² .	Atenção ao utilizar essa associação. Monitorar para sinais de intoxicação por ciclosporina (nefrotoxicidade, colestase e parestesia) ² .
Tipranavir	M	Alteração na concentração plasmática de ciclosporina ² .	Monitorar frequentemente os níveis plasmáticos de ciclosporina ² .
Tobramicina	M	Disfunção renal ou nefrotoxicidade ^{2,3} .	Monitorar os níveis plasmáticos de ciclosporina e dos antibióticos aminoglicosídeos. Ajustar as doses

			quando necessário ² . Pode ser dado concomitantemente, desde que seja monitorada a função renal do paciente ³ .
Tocilizumab	M	Alteração na concentração plasmática de ciclosporina ² .	Monitorar o efeito terapêutico da ciclosporina e ajustar a dose quando necessário ² .
Tolterodina	M	Aumento na biodisponibilidade da tolterodina em pacientes com atividade deficiente do citocromo P450 2D6 ² .	
Topotecan	A	Aumento da exposição ao topotecan ² .	Evite essa associação. Quando for muito necessário o uso, monitorar o paciente para sinais de intoxicação por topotecan (anemia, trombocitopenia, diarreia e vômito) ² .
Trandolapril	M	Disfunção renal aguda ^{2,4} . Risco de hipercalemia ⁴ .	Monitorar a função renal ^{2,4} . Monitorar a concentração plasmática de potássio ⁴ . Caso algum dos sintomas aparecer, descontinuar o uso do IECA ou ajustar a dose de ciclosporina ⁴ .
Triantereno	M	Risco de hipercalemia ² .	Evitar o uso dessa associação ² .
Troglitazona	M	Reduz a eficácia da ciclosporina ² .	Monitorar os níveis plasmáticos da ciclosporina quando a troglitazona for introduzida. Aumento na dose da ciclosporina em 33% a 66% pode ser necessária para evitar rejeição do transplante ² .
Vacinas	M	Resposta imunológica inadequada às vacinas.	
Valsartan	M	Aumento da exposição ao valsartan ² .	Cautela ao utilizar essa associação. Monitorar para sinais de intoxicação por valsartan ² .
Verapamil	M	Aumento da concentração de ciclosporina, risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia)	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário. Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por ciclosporina ² .

		2,4	
Voriconazol	A	Risco aumentado de toxicidade por ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) ^{2,4,6}	Monitorar a concentração plasmática de ciclosporina que pode aumentar de 1 a 3 dias após o início do antifúngico e persistir por 1 semana após o fim do uso do antifúngico ^{4,6} . Ajustar a dose de ciclosporina se necessário ^{2,4,6} .
Warfarina	M	Reduz a efetividade da warfarina e da ciclosporina ² .	Os testes de coagulação devem ser realizados periodicamente durante o uso dessa associação. Especial atenção deve ser dispensada no momento do início e do final do tratamento com a ciclosporina ² .
Zofenopril	M	Disfunção renal aguda ^{2,4} . Risco de hipercalemia ⁴ .	Monitorar a função renal ^{2,4} . Monitorar a concentração plasmática de potássio ⁴ . Caso algum dos sintomas aparecer, descontinuar o uso do IECA ou ajustar a dose de ciclosporina ⁴ .

Risco: **C**- contraindicado **A**- Alto **M**- Moderado **B**- Baixo

Interações medicamento x fitoterápico:

Fitoterápico	Severidade	Efeito
Alfafa	A	Reduz a efetividade da ciclosporina causando risco de rejeição ² .
Açafrão do prado	M	Disfunção gastrointestinal, hepatopatia, nefropatia neuromiopatia ² .
Camomila		Aumenta a concentração plasmática de ciclosporina ⁴ .
Hypericum Perforatum	A	Reduz a concentração plasmática de ciclosporina e sua eficácia ^{2,4}
Laranja-azeda	M	Aumenta a concentração plasmática de ciclosporina ²
Cimicifuga Racemosa (erva de São Cristovão)	A	Reduz a efetividade da ciclosporina causando risco de rejeição ² .
Equinacea	M	Reduz a efetividade da ciclosporina causando risco de rejeição ² .
Semente de grapefruit	M	Aumenta o risco de intoxicação por ciclosporina (disfunção renal, colestases,

		parestesia).
Suco de grapefruit	M	Aumenta o risco de intoxicação por ciclosporina (disfunção renal, colestases, parestesia).
Suco de Pomelo	M	Aumenta o risco de intoxicação por ciclosporina (disfunção renal, colestases, parestesia).
Red Yeast Rice (levedura Vermelha de arroz)	A	Elevação dos valores de creatina fosfoquinase (CPK) ² . Risco aumentado de apresentar rabdomiolise ⁴ .

Referências:

- 1- McEvoy, G.K. AHFS Drug Information. Bethesda, MD: ASHP; 2011.
- 2- Klasco RK (Ed): Drugdex System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2011.
- 3- Klasco RK (Ed). Martindale: the extra pharmacopoeia. [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2011.
- 4- Kastrup EK (Ed): Drug Facts and Comparisons 2012. Saint Louis Wolters Kluwer. 2012
- 5- Shapiro, T. W., D. B. Davison, *et al.* A Clinical Guide to Stem Cell and Bone Marrow Transplantation. Londres: Jones & Bartlett Learning; 1997
- 6- TATRO, D.S. Drug Interaction Facts. Saint Louis: Facts and Comparisons; 2011.
- 7- Leather, HL. Drug interactions in the hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipient: what every transplanter needs to know. Bone Marrow Transplantation 2004; 33: 137-152.
- 8- Fanta S, *et al.* Developmental pharmacokinetics of ciclosporin--a population pharmacokinetic study in paediatric renal transplant candidates. Br J Clin Pharmacol 2007; 64: 772-84.
- 9- Willemze AJ, *et al.* Ciclosporin kinetics in children after stem cell transplantation. Br J Clin Pharmacol 2008; 66: 539-45.
- 10- Aronson, J. K. Dukes, M.N.G. Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. 15ed. Amsterdam: Elsevier; 2006.
- 11-Ruutu T, Gratwohl A, Witte T, Afanasyev B, Apperley J, Bacigalupo A, *et al.* Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT–ELN working group recommendations for a standardized practice. Bone Marrow Transplant. 2013.

Tacrolimo

Indicação:

Prevenção de rejeição em transplantes de rim, fígado, coração e medula¹.

FDA: Transplante de coração, rim e fígado^{1,2}.

Use of lable: DECH^{1,2} e transplante de pâncreas e intestino¹.

II a - Considerado útil para a maioria dos casos em adulto.

II b – Considerado útil para alguns casos em crianças.

Mecanismo de ação:

Inibe a ativação do linfócito T. Provavelmente pela formação de um complexo com a enzima FK 506 o complexo leva a inibição da calcineurina-fostase. Além disso, o medicamento também se liga ao receptor esteróide da proteína 56 “heat-shock” levando a inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como granulócitos - macrófagos factor estimulador de colónias (GM-CSF), interleucina-1 (IL-1), interleucina-3 (IL-3), interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5), a interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) e fator alfa de tumor e necrose (TNF-alfa)¹.

Farmacocinética:

Absorção oral:

- Tempo para o pico da concentração sanguínea: 1 a 3 horas¹.
- Biodisponibilidade: 27% (5-65%)¹.
- Sofre redução variável na presença de alimentos¹.

Metabolismo:

- Hepático via CYP3A¹.

Excreção:

- Renal: < 1%¹.
- Bile: extensa¹.

- Não dializável¹.

Tempo de meia vida:

- 11,3 horas (3,5 – 40,5 horas) ¹.

Dose:

Adultos: inicial máxima 0,15 mg/kg/dia, dose de manutenção deve ser ajustada conforme a concentração sérica de tacrolimo, a resposta clínica e a tolerabilidade do paciente.

Crianças: Inicial máxima 0,2 mg/kg/dia, dose de manutenção deve ser ajustada conforme a concentração sérica de tacrolimo, a resposta clínica e a tolerabilidade do paciente.

Obs.1: Um estudo indicou que pacientes negros necessitam doses maiores de tacrolimo para obter níveis plasmáticos similares aos observados em pacientes brancos que utilizam doses menores^{2,3}.

Obs.2: A incidência de reações adversas em pacientes com concentração de tacrolimo maior que 30 ng/ml é de 76%. Já em pacientes com concentração menor de 10 ng/ml é de 5,6%⁷.

Indicadores críticos:

Baseline:

Após o início do uso:

- Função Hepática
- Função renal
- Concentração sérica de potássio
- Glicose de jejum
- Concentração plasmática de tacrolimo (5 – 20 ng/ml)

Obs.: Estudos clínicos demonstraram que manter a concentração de tacrolimo entre 10 e 20 ng/mL reduzem o risco de nefrotoxicidade mantendo o efeito preventivo contra a DECH^{4,5}.

Complicações:

Complicação	Manejo
Cardiovasculares: - Hipertensão ^{1,3,7} , Cardiomegalia ^{1,3} , Intervalo QT prolongado, eventos tromboembólicos e isquêmico e taquicardia ² .	- Monitorar os valores de PA. - Iniciar terapia anti-hipertensiva. - Redução da dose ou suspensão do uso.
Dermatológicas: - Maior risco de desenvolver linfomas e tumores de pele, alopecia ^{1,7} , eritema persistente, prurido e Rash, acne.	- Evitar a exposição ao sol.
Endócrinos: - Hipercalemia ^{1,7} , Diabetes Mellitus ^{1,3,7} , Hipomagnesemia ¹ , Hiperlipidemia ^{1,7} .	- Monitorar as concentrações plasmáticas de potássio, magnésio, glicose e lipídios. - A elevação dos níveis de lipídeos tende a ser menor do que os apresentados em pacientes que utilizam ciclosporina ⁷ .
Gastrointestinal: - Constipação ¹ , diarreia ¹ , náusea ¹ , vômito ¹ , anorexia ⁷ , favorecimento de infecção por <i>Clostridium difficile</i> ⁷ .	
Hematológica: - Anemia ^{1,3} , Leucocitopenia ¹ , Trombocitopenia ¹ , Microangiopatia trombótica pós-transplante ^{3,7} , pancitopenia ⁷ .	- Em casos de anemia a substituição por ciclosporina apresentou melhora do sintoma ³ . - Microangiopatia tem sido associada a doses elevadas de tacrolimo (> 24 ng/ml) ⁷ .
Hepática: - disfunção hepática ² e ascite ² .	- A toxicidade hepática aparenta ser dose dependente sendo que os valores das enzimas hepáticas tendem a serem reduzidos com a diminuição da dose ou a retirada do medicamento ⁷ .
Imunológico: - Anafilaxia ¹ (pela presença de óleo de castor em formulações iv).	- Monitorar após aplicação iv.
Músculo esquelético: - Artralgia ^{1,2} , câimbras ^{1,2} , astenia ² , Rabdomiolise ^{3,7} , redução da densidade óssea ⁷ .	
Neurológica: - Dor de cabeça ¹⁻³ , Insônia ¹⁻³ , parestesia ^{1,2} , tremor ¹⁻³ , tontura ^{1,2} , Leucoencefalopatia ¹ , mudanças de humor ¹ , ansiedade ¹ , confusão mental ¹ , perda de audição ² , neuropatia periférica ^{2,3} , convulsão ² e problemas na fala ³ .	
Renal: - Falha renal aguda, Síndrome hemolítica urêmica, nefrotoxicidade ^{1-3,7} .	
Sistema sensorial: - Neuropatia ótica ⁷ e perda súbita da audição ⁷ .	

Contraindicação:

- Pacientes com sensibilidade aos componentes da fórmula^{1,2}.
- Pacientes com lesão de pele pré-tumorais¹.

Informações ao paciente:

- Pode ser tomado com ou sem comida, mas deve ser tomado sempre da mesma forma para manter a constância na absorção¹.
- A absorção total da dose somente ocorre com o estômago vazio³.
- Informar o paciente para reportar ao médico a ocorrência de aumento na frequência de urinar, aumento na sede ou fome².
- Informar o paciente sobre a necessidade de evitar a exposição à luz do sol e à luz ultravioleta. Além disso, recomendar o uso de protetor solar com elevado fator de proteção².

Interações medicamentosas:

Medicamento:	Risco:	Descrição:	Manejo:
AINES	A	Pode resultar em falência renal aguda ¹ .	O uso de AINEs deve ser evitado em pacientes que utilizam tacrolimo, especialmente em pacientes com disfunção hepática. Monitorar a concentração sérica de creatinina e o volume de urina ¹ .
Amicacina	A	Insuficiência renal por efeito aditivo ou sinérgico ¹ .	Monitorar a função renal ¹ .
Amilorida	A	Pode resultar em hipercalemia ^{1,2} .	Monitorar os níveis plasmáticos de potássio ¹ .
Amiodarona	A	Aumento da concentração de tacrolimo, risco aumentado de toxicidade por tacrolimo ^{1,2} .	Monitorar a concentração plasmática de tacrolimo e ajustar a dose se necessário ^{1,2} .
Amobarbital	M⁸	A concentração de	Monitorar a concentração

		tacrolimo pode ser reduzida ⁸ .	plasmática de tacrolimo e ajustar a dose se necessário ⁸ .
Amfotericina B	M	Insuficiência renal ¹ .	Monitorar a função renal ¹ .
Amprenavir	M	Aumento da concentração plasmática de tacrolimo ¹ .	Monitorar a concentração plasmática de tacrolimo e ajustar a dose quando necessário ¹ .
Antiácidos de alumínio ou magnésio	M	Aumento da exposição ao tacrolimo ¹ .	Monitorar o paciente para risco de aumento na exposição ao tacrolimo ¹ .
Atazanavir	A	Aumento da concentração plasmática de tacrolimo ¹ .	Monitoramento da concentração plasmática de tacrolimo e ajuste apropriado da dose ¹ .
Basiliximab	A	Aumento da concentração plasmática de tacrolimo e de sua toxicidade ¹ .	Monitorar a atentamente concentração plasmática de tacrolimo e ajustar a dose quando necessário ¹ .
Boceprevir	M	Aumento na concentração plasmática de tacrolimo ¹ .	Monitorar atentamente a concentração plasmática de tacrolimo ¹ .
Bosentan	M	Aumento da concentração plasmática de bosentan ¹ .	Utilizar essa associação com cautela ¹ .
Bromocriptina	M	Aumenta a concentração de tacrolimo ^{1,3} . Aumento no risco de intoxicação por tacrolimo ^{2,3} .	Monitorar os níveis de tacrolimo e ajustar a dose quando necessário. O paciente deve ser monitorado para possíveis efeitos adversos do tacrolimo (nefrotoxicidade, hiperglicemia e hipercalcemia) ¹ .
Butabarbital	M⁸	A concentração de tacrolimo pode ser reduzida ⁸ .	Monitorar a concentração plasmática de tacrolimo e ajustar a dose se necessário ⁸ .
Butalbital	M⁸	A concentração de tacrolimo pode ser reduzida ⁸ .	Monitorar a concentração plasmática de tacrolimo e ajustar a dose se necessário ⁸ .
Carbamazepina	A	Redução na eficácia do tacrolimo ^{1,3} . Redução da concentração plasmática de tacrolimo ^{2,3} .	Monitorar a concentração plasmática do tacrolimo e monitorar o paciente para sinais de ineficácia terapêutica do tacrolimo. Aumento na dose do tacrolimo pode ser necessário ¹ .
Caspofungina	A	Reduz a concentração de tacrolimo ^{1,2} .	Monitoramento da concentração de tacrolimo e ajuste apropriado da dose ^{1,7} .

Canamicina	A	Comprometimento da função renal por efeito aditivo ou sinérgico ¹ .	Monitorar a função renal ¹ .
cetoconazol	M	Aumento da concentração de tacrolimo ^{1,3,8} . Aumento no risco de intoxicação por tacrolimo ^{2,3,8} .	Monitorar a concentração plasmática de tacrolimo e observar sinais de intoxicação (nefrotoxicidade, hiperglicemia e hipercalemia). Ajuste na dose de tacrolimo pode ser necessário ^{1,8} .
Ciclosporina	A¹ M⁸	Risco aumentado de nefrotoxicidade ^{1,3,8} .	Evitar o uso dessa combinação ^{1,3,8} . Ao substituir um imunossupressor pelo outro deve existir um intervalo de, pelo menos 24h entre a administração deles ^{1,8} .
Cimetidina	M	Aumento da concentração de tacrolimo ^{1,2,3} . Aumento no risco de intoxicação por tacrolimo ^{2,3} .	Monitorar a concentração plasmática de tacrolimo e observar sinais de intoxicação (nefrotoxicidade, hiperglicemia e hipercalemia). Redução na dose de tacrolimo pode ser necessária ¹ .
Cinacalcet	M⁸	Redução da concentração sérica de tacrolimo ⁸ .	Monitorar a atentamente a concentração de tacrolimo ao iniciar ou suspender o uso de cinacalcet. Ajustar a dose quando necessário ⁸ .
Cisaprida	M	Aumento na concentração de tacrolimo no sangue e do risco de intoxicação (nefrotoxicidade, hiperglicemia, hipercalemia) ^{1,2} .	Monitorar a concentração plasmática de tacrolimo e ajustar a dose quando necessário ¹ .
Cisplatina	A	Comprometimento da função renal por efeito aditivo ou sinérgico ¹ .	Monitorar a função renal ¹ .
Claritromicina	M	Aumento da concentração de tacrolimo e risco aumentado de intoxicação (nefrotoxicidade, hiperglicemia, hipercalemia) ^{1,3} .	Monitorar a concentração plasmática de tacrolimo e sinais de intoxicação. Ajuste na dose pode ser necessário ¹ .
Cloranfenicol	M	Aumento da concentração de	Monitorar atentamente a concentração plasmática de

		tacrolimo e risco aumentado de intoxicação (nefrotoxicidade, hiperglicemia, hipercalemia) ^{1,2,8} .	tacrolimo e sinais de intoxicação. Atenção especial no momento do final do uso do cloranfenicol pois a concentração de tacrolimo pode cair rapidamente resultando em diminuição do efeito terapêutico. Ajuste na dose pode ser necessário ^{1,8} .
Clotrimazol	M	Aumento da concentração de tacrolimo ^{1,2,8} . Aumento no risco de intoxicação por tacrolimo ^{2,8} .	Monitorar os níveis plasmáticos de tacrolimo e ajustar a dose quando necessário. Quando o clotrimazol for descontinuado, monitorar para evitar subdosagem. Monitorar para efeitos adversos do tacrolimo (nefrotoxicidade, hiperglicemia e hipercalemia) ^{1,8} .
Colchicina	A	Aumento da concentração plasmática de colchicina e de sua toxicidade ¹ .	O uso dessa associação é contra indicado em pacientes com comprometimento hepático ou renal ¹ . Em pacientes com função hepática e renal normais em que é extremamente necessário o uso de colchicina associado ao tacrolimo, a dose de colchicina para tratamento da gota deve ser 0,6 mg a cada 3 dias e para tratamento da febre do mediterrâneo a dose deve ser de 0,6 mg/dia.
Crizotinibe	A	Aumento da concentração plasmática de tacrolimo ¹ .	Monitorar a concentração plasmática de tacrolimo e ajustar quando necessário ¹ .
Danazol	M	Aumento da concentração de tacrolimo ^{1,3,8} . Aumento no risco de intoxicação por tacrolimo ^{2,3,8} .	Monitorar os níveis sanguíneos de tacrolimo e ajustar a dose quando necessário. Monitorar para efeitos adversos do tacrolimo (nefrotoxicidade, hiperglicemia e hipercalemia) ^{1,8} .
Darunavir	A	Aumento da concentração plasmática de tacrolimo ¹ .	Ao início do darunavir a dose de tacrolimo deve ser reduzida à metade, com ajustes realizados conforme o acompanhamento da concentração sanguínea de tacrolimo ¹ .

Dasatinibe	M	Alteração na concentração plasmática de tacrolimo ¹ .	Atenção ao utilizar essa associação ¹ .
Delavirdina	M	Aumento nos níveis séricos de tacrolimo ¹ .	Monitorar os níveis sanguíneos de tacrolimo. Monitorar para efeitos adversos do tacrolimo (nefrotoxicidade, hiperglicemia e hipercalemia) ¹ .
Dexlansoprazol	M	Aumenta na concentração plasmática de tacrolimo ¹ .	Monitorar a concentração de tacrolimo e ajustar a dose quando necessário. Além disso, os pacientes devem ser monitorados para sinais de efeito adverso ao uso do tacrolimo (nefrotoxicidade, hiperglicemia ou hipercalemia) ¹ .
Dibecacina	A	Comprometimento da função renal por efeito aditivo ou sinérgico ¹ .	Monitorar a função renal ¹ .
Diltiazem	M	Aumento da concentração de tacrolimo ^{1,8} . Aumento no risco de intoxicação por tacrolimo ² .	Monitorar a concentração de tacrolimo no sangue total ⁸ , juntamente com os exames de rotina (eletrólitos e creatinina). Além disso, monitorar o paciente para sinais de toxicidade por tacrolimo. Ajuste na dose do tacrolimo pode ser necessário ⁸ . Como o diltiazem aumenta a concentração plasmática de tacrolimo essa associação muitas vezes é utilizada tendo o diltiazem como agente poupador do tacrolimo ¹ .
Dronedarona	M	Aumento dos níveis plasmáticos de tacrolimo ¹ .	Monitorar a concentração plasmática de tacrolimo e ajustar a dose quando necessário ¹ .
Efavirenz	A	Reduz a exposição ao tacrolimo.	Monitorar atentamente a concentração de tacrolimo por 2 semanas ao iniciar ou suspender o uso dessa associação. Ajustar a dose quando necessário ¹ .
Eritromicina	M	Aumento da concentração de tacrolimo ^{1,3} .	Monitorar os níveis plasmáticos de tacrolimo e ajustar a dose quando necessário. Monitorar para

			efeitos adversos do tacrolimo (nefrotoxicidade, hiperglicemia e hipercalemia) ¹ .
Espironolactona	A	Hipercalemia ^{1,2,3} .	Diuréticos poupadores de potássio não devem ser utilizados com tacrolimo ^{1,2,3} .
Estreptomicina	A	Comprometimento da função renal por efeito aditivo ou sinérgico ¹ .	Monitorar a função renal ¹ .
Etinil estradiol	M	Aumenta a concentração de tacrolimo ¹ . Aumento no risco de intoxicação por tacrolimo ² .	Monitorar os níveis plasmáticos de tacrolimo e reduzir a dose quando necessário. Monitorar para efeitos adversos do tacrolimo (nefrotoxicidade, hiperglicemia e hipercalemia) ¹ .
Etravirina	A	Alteração na concentração plasmática de tacrolimo ¹ .	Monitorar o paciente para alterações na eficácia do tacrolimo ¹ .
Felodipino	M	Aumenta a exposição ao tacrolimo ^{1,8} .	Monitorar a concentração plasmática de tacrolimo e os sinais de intoxicação pelo imunossupressor. Ajuste na dose de tacrolimo pode ser necessário ^{1,8} .
Fenitoína	A¹ M⁸	Reduz a eficácia do tacrolimo e/ou aumenta a concentração plasmática de fenitoína ^{1,2,3,8} .	Monitorar a concentração plasmática de tacrolimo e o efeito terapêutico do imunossupressor. A dose do tacrolimo pode necessitar de aumento. Monitorar a concentração plasmática de fenitoína ¹ .
Fenobarbital	A¹ M⁸	Reduz a eficácia do tacrolimo ^{1,3} . Redução da concentração plasmática de tacrolimo ^{2,3,8} .	Monitorar a concentração de tacrolimo e seu efeito terapêutico. Ajustar a dose quando necessário ^{1,8} .
Fenofibrato	M	Risco aumentado de deterioração da função renal ¹ .	Pesar o risco/benefício para prescrever os dois medicamentos. Monitorar a função renal e utilizar a menor dose efetiva de fenofibrato ¹ .
Fluconazol	M	Aumento da concentração de tacrolimo ^{1,3,8} . Aumento no risco de intoxicação por	Monitorar os níveis plasmáticos de tacrolimo e ajustar a dose quando necessário. Monitorar para efeitos adversos do tacrolimo

		tacrolimo ^{2,3,8} . Ocorre apenas quando os dois medicamentos são administrados por via oral ⁶ .	(nefrotoxicidade, hiperglicemia e hipercalemia) ^{1,8} . Doses de fluconazol ≤ 200mg/dia apresentam baixo risco de interação com o tacrolimo ⁶ .
Fosamprenavir	M	Aumento na concentração plasmática de tacrolimo ¹ .	Monitorar a concentração do tacrolimo ¹ .
Fosfenitoina	M	Reduz a eficácia do tacrolimo e/ou aumenta a concentração plasmática de fenitoina ^{1,2,8} .	Monitorar a concentração plasmática de tacrolimo e o efeito terapêutico do imunossupressor. A dose do tacrolimo pode necessitar de aumento. Monitorar a concentração plasmática de fenitoina ¹ .
Ganciclovir	M	Risco aumentado de nefrotoxicidade ¹ .	Testes da função renal devem ser realizados antes e durante o uso dos dois medicamentos. Evitar o uso de doses elevadas de tacrolimo ¹ .
Gentamicina	A	Comprometimento da função renal por efeito aditivo ou sinérgico ¹ .	Monitorar a função renal ¹ .
Ibuprofeno		Insuficiência renal aguda ⁷ .	Relato de 2 casos envolvendo pacientes que realizaram transplante hepático ⁷ .
Imatinib	M	Aumento da concentração plasmática de tacrolimo ¹ .	Monitorar a concentração plasmática de tacrolimo e ajustar a dose quando necessário ¹ .
Indinavir	M	Aumento da concentração plasmática de tacrolimo e de toxicidade por tacrolimo (nefrotoxicidade, hiperglicemia, hipercalemia) ¹ .	Monitorar os níveis de tacrolimo e ajustar a dose quando necessário. Monitorar o paciente para sinais de toxicidade ¹ .
Infliximab	A	Redução na concentração plasmática de tacrolimo ¹ .	Monitorar a concentração plasmática de tacrolimo ao iniciar ou interromper essa associação. Ajustar a dose quando necessário ¹ .
Itraconazol	A¹ M⁸	Aumento da concentração plasmática de	Monitorar a concentração plasmática de tacrolimo e ajustar a dose quando

		tacrolimo e de toxicidade por tacrolimo (nefrotoxicidade, hiperglicemia, hipercalemia) ^{1,2,3,8} .	necessário ^{1,8} .
Lansoprazol	M	Aumenta a concentração de tacrolimo no sangue total ^{1,2,3} . Aumento no risco de intoxicação por tacrolimo ² .	Monitorar a concentração de tacrolimo e ajustar a dose quando necessário. Além disso, os pacientes devem ser monitorados para sinais de efeito adverso ao uso do tacrolimo (nefrotoxicidade, hiperglicemia ou hipercalemia) ¹ . A concentração de tacrolimo volta ao normal com a interrupção do lansoprazol ³ .
Lapatinibe	M	Aumento da exposição ao tacrolimo ¹ .	Ajuste na dose do tacrolimo pode ser necessário ¹ .
Lovastatina		Aumento da concentração plasmática de ambos os medicamentos ² .	Fluvastatina e pravastatina aparentemente apresentam menor interação tornando-se alternativas mais seguras ² .
Metilprednisolona	M	Aumento na concentração de tacrolimo ^{1,2} . Aumento no risco de intoxicação por tacrolimo ² .	Monitorar a concentração plasmática de tacrolimo e observar o paciente para sinais de intoxicação (nefrotoxicidade, hiperglicemia ou hipercalemia). Redução na dose de tacrolimo pode ser necessária ¹ .
Metoclopramida	M	Aumenta a concentração plasmática de tacrolimo ^{1,2,8} . Aumento no risco de intoxicação por tacrolimo ^{2,8} .	Monitorar a concentração plasmática de tacrolimo e ajustar a dose conforme a necessidade. Monitorar para sinais de toxicidade por tacrolimo (nefrotoxicidade, hiperglicemia, hipercalemia). Quando esses medicamentos forem utilizados concomitantemente a dose de tacrolimo pode necessitar de redução ¹ .
Metronidazol	M	Aumenta a concentração plasmática de tacrolimo e sua toxicidade	Monitorar a concentração plasmática de tacrolimo e ajustar a dose conforme a necessidade. Monitorar para sinais de toxicidade por

		(nefrotoxicidade, hiperglicemia, hipercalemia) ^{1,3,8} . O uso concomitante pode dobrar a concentração plasmática de tacrolimo ⁷ .	tacrolimo. Após o uso de metronidazol, um aumento na dose de tacrolimo pode ser necessário ¹ .
Mibefradil	M	Risco aumentado de intoxicação por tacrolimo (nefrotoxicidade, hiperglicemia, hipercalemia) ¹ . Aumenta dramaticamente a concentração de tacrolimo ⁷ .	Quando for clinicamente possível, evite essa associação ¹ . Quando forem utilizados concomitantemente, monitorar a os níveis de tacrolimo e ajustar a dose quando necessário ¹ .
Mofetil Micofenolato		Aumento da concentração plasmática de ácido micofenólico causando risco de intoxicação ^{2,3} .	
Nefazodona	A¹ M⁸	Risco aumentado de intoxicação por tacrolimo (nefrotoxicidade, hiperglicemia, hipercalemia) ^{1,2,8} . Inibição do metabolismo do tacrolimo ⁷ .	Monitoramento frequente da concentração plasmática de tacrolimo e ajuste da dose quando necessário. Outra alternativa é a substituição do antidepressivo ¹ .
Nelfinavir	A	Aumento da concentração plasmática de tacrolimo ¹ .	Evitar essa associação. Se os benefícios forem maiores que os riscos, monitorar a concentração plasmática de tacrolimo e ajustar a dose quando necessário ¹ .
Neomicina	A	Comprometimento da função renal por efeito aditivo ou sinérgico ¹ .	Monitorar a função renal ¹ .
Netilmicina	A	Comprometimento da função renal por efeito aditivo ou sinérgico ¹ .	Monitorar a função renal ¹ .
Nevirapina	M	Redução da concentração plasmática de tacrolimo ^{1,3} .	Ajuste na dose de tacrolimo pode ser necessária para garantir a eficácia terapêutica ¹ .

Nicardipina	M	Aumenta a concentração de tacrolimo ¹ . Aumento no risco de intoxicação por tacrolimo ² .	Monitorar a concentração de tacrolimo e ajustar a dose quando necessário. Além disso, os pacientes devem ser monitorados para sinais de efeito adverso ao uso do tacrolimo (nefrotoxicidade, hiperglicemia ou hipercalemia) ¹ .
Nifedipina	M	Aumento da concentração de tacrolimo ^{1,8} . Aumento no risco de intoxicação por tacrolimo ^{2,8} .	Monitorar os níveis plasmáticos de tacrolimo e ajustar a dose quando necessário. Monitorar para efeitos adversos do tacrolimo (nefrotoxicidade, hiperglicemia e hipercalemia) ¹ .
Nilotinib	M	Aumento da concentração plasmática de nilotinib ¹ .	Monitorar para sinais de intoxicação por nilotinib (vômito, neutropenia e sonolência) ¹ .
Omeprazol	M	Aumenta a concentração de tacrolimo no sangue total ^{1,2} . Aumento no risco de intoxicação por tacrolimo ² .	Monitorar a concentração de tacrolimo e ajustar a dose quando necessário. Além disso, os pacientes devem ser monitorados para sinais de efeito adverso ao uso do tacrolimo (nefrotoxicidade, hiperglicemia ou hipercalemia) ¹ .
Pazopanibe	A	Aumenta a concentração plasmática de tacrolimo e sua toxicidade ¹ .	Essa associação não é recomendada ¹ .
Pentobarbital	M⁸	A concentração de tacrolimo pode ser reduzida ⁸ .	Monitorar a concentração plasmática de tacrolimo e ajustar a dose se necessário ⁸ .
Posaconazol	A¹ M⁸	Aumento da concentração plasmática de tacrolimo ^{1,8} .	Monitorar a concentração plasmática de tacrolimo ao iniciar ou suspender o uso de posaconazol. Ao iniciar o uso de voriconazol em paciente em uso de tacrolimo, a dose do imunossupressor deve ser reduzida a um terço da dose usual e o monitoramento da concentração plasmática deve ser constante levando ao ajuste de dose conforme a necessidade ¹ .

Prednisona	M⁸	A concentração de tacrolimo pode ser reduzida, aumentando o risco de rejeição ⁸ .	Monitorar atentamente a concentração de tacrolimo no momento do início e do final do uso do tacrolimo ou no momento das alterações de dose ⁸ .
Prednisolona	M⁸	A concentração de tacrolimo pode ser reduzida, aumentando o risco de rejeição ⁸ .	Monitorar atentamente a concentração de tacrolimo no momento do início e do final do uso do tacrolimo ou no momento das alterações de dose ⁸ .
Primidona	M⁸	A concentração de tacrolimo pode ser reduzida ⁸ .	Monitorar a concentração plasmática de tacrolimo e ajustar a dose se necessário ⁸ .
Quinupristina/dalfopristina	M	Aumenta o risco de intoxicação por tacrolimo (nefrotoxicidade, hiperglicemia, hipercalemia) ¹ .	Quando iniciar ou suspender o uso de quinupristina/dalfopristina monitorar atentamente a concentração de tacrolimo, ajuste na dose pode ser necessário ¹ .
Ranolazina	M	Aumento da concentração plasmática de tacrolimo ¹ .	Um ajuste na dose de tacrolimo pode ser necessário ¹ .
Rifabutina	A	Reduz a eficácia do tacrolimo ¹ . Reduz a biodisponibilidade e aumenta e excreção do tacrolimo ² .	Monitorar o paciente quantos aos efeitos terapêuticos do tacrolimo e sua concentração plasmática. Ajustar a dose quando necessário ¹ .
Rifampicina	A	Reduz a eficácia do tacrolimo ^{1,3} . Reduz a biodisponibilidade e aumenta e excreção do tacrolimo ^{2,3} .	Monitorar a concentração plasmática e a eficácia do tacrolimo. Com a inclusão da rifampicina a dose de tacrolimo pode necessitar de aumento ¹ .
Rifapentina	M	Redução na eficácia do tacrolimo ¹ .	Monitorar a concentração plasmática de tacrolimo e ajustar a dose quando necessário ¹ .
Riloncept	M	Alteração na concentração plasmática de tacrolimo ¹ .	Monitorar a concentração plasmática do tacrolimo e ajustar a dose quando necessário ¹ .
Ritonavir	M	Aumenta o risco de intoxicação por tacrolimo (nefrotoxicidade, hiperglicemia,	Monitorar a concentração de tacrolimo no plasma ou no sangue total. Monitorar para sinais de intoxicação. Ajustar a do dose quando necessário ¹ .

		hipercalcemia, reações neuropsiquiátricas) ¹ .	
Saquinavir	M	Risco aumentado de intoxicação por tacrolimo (nefrotoxicidade, hiperglicemia, hipercalcemia, reações neuropsiquiátricas) ¹ .	Monitorar a concentração de tacrolimo e sinais de intoxicação (efeitos no SNC, nefrotoxicidade ou alterações hematológicas). Redução na dose de tacrolimo pode ser necessária ¹ .
Secobarbital	M⁸	A concentração de tacrolimo pode ser reduzida ⁸ .	Monitorar a concentração plasmática de tacrolimo e ajustar a dose se necessário ⁸ .
Sevelamer		Redução progressiva da concentração plasmática de tacrolimo ³ .	Redução ocorre por diminuição da absorção dos dois medicamentos no intestino. Recomenda-se o uso com do sevelamer 3 horas antes ou 1 hora depois do uso do tacrolimo para reduzir a interação ³ .
Sinvastatina		Aumento da concentração plasmática de ambos os medicamentos ² .	Fluvastatina e pravastatina aparentemente apresentam menor interação tornando-se alternativas mais seguras ² .
Sirolimo	A	Reduz a concentração plasmática de tacrolimo ^{1,2,3} .	O uso dessa associação para pacientes transplantados não é recomendado. Contudo, se o uso for extremamente necessário, monitorar o paciente para sinais de perda do efeito do tacrolimo ¹ .
Telaprevir	A	Aumento da concentração plasmática de tacrolimo ¹ .	Monitorar a concentração plasmática de tacrolimo ajustando a dose e o intervalo de doses quando necessário. Monitorar a função renal e a presença de reações de intoxicação por tacrolimo (prolongamento de QT).
Telitromicina	M	Aumento da concentração sérica de tacrolimo e de seus efeitos adversos ¹ .	Monitorar a concentração plasmática de tacrolimo ajustando a dose quando necessário ¹ .
Tenofovir	A	Comprometimento da função renal por	Monitorar a função renal ¹ .

		efeito aditivo ou sinérgico ¹ .	
Teofilina	M	Aumento da concentração de tacrolimo ¹ . O aumento da AUC do tacrolimo de ser de 6 vezes ⁷ .	Monitorar os níveis plasmáticos de tacrolimo e ajustar a dose quando necessário ¹ .
Tinidazol	M	Aumento nos níveis de tacrolimo ¹ .	Monitorar o paciente para sinais de intoxicação (nefrotoxicidade, hiperglicemia e hipercalemia) ¹ .
Tipranavir	M	Aumenta o risco de intoxicação por tacrolimo (nefrotoxicidade, hiperglicemia, hipercalemia, reações neuropsiquiátricas) ¹ .	Monitorar a concentração de tacrolimo no plasma ou no sangue total. Monitorar para sinais de intoxicação. Ajustar a dose quando necessário ¹ .
Tobramicina	A	Comprometimento da função renal por efeito aditivo ou sinérgico ¹ .	Monitorar a função renal ¹ .
Tocilizumab	M	Alteração na concentração plasmática de tacrolimo ¹ .	Monitorar o efeito terapêutico do tacrolimo e ajustar a dose quando necessário ¹ .
Triantereno	A	Hipercalemia ^{1,2} .	Diuréticos poupadores de potássio não devem ser utilizados junto com o tacrolimo ¹ .
Troleandomicina	M	Aumento na concentração de tacrolimo ¹ .	Monitorar os níveis de tacrolimo e os sinais de intoxicação (nefrotoxicidade, hiperglicemia e hipercalemia). Uma redução na dose do tacrolimo pode ser necessária ¹ .
Vemurafemibe	A	Reduz a concentração plasmática de tacrolimo ¹ .	Essa associação não é recomendada. Caso seja necessária, monitorar a concentração plasmática de tacrolimo e ajustar a dose quando necessária ¹ .
Verapamil	M	Aumenta a concentração de tacrolimo ¹ . Aumento no risco de intoxicação por tacrolimo ² .	Monitorar a concentração de tacrolimo e ajustar a dose quando necessário. Além disso, os pacientes devem ser monitorados para sinais de efeito adverso ao uso do

			tacrolimo (nefrotoxicidade, hiperglicemia ou hipercalemia) ¹ .
Voriconazol	A	Aumento da concentração plasmática de tacrolimo ^{1,3,7} . Aumento no risco de intoxicação por tacrolimo ^{2,3} .	Ao iniciar o uso de voriconazol em paciente em uso de tacrolimo, a dose do imunossupressor deve ser reduzida a um terço da dose usual e a monitoramento da concentração plasmática deve ser constante. Na retirada do voriconazol a concentração plasmática de tacrolimo deve ser monitorada e a dose deve ser elevada conforme a necessidade. Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por tacrolimo (nefrotoxicidade, hiperglicemia e hipercalemia) ¹ .
Ziprasidona	C	Grande risco de cardiotoxicidade (prolongação de QT, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	Associação Contra-indicada ¹ .

Interações medicamento x fitoterápico ou alimentos:

Fitoterápico:	Severidade:	Descrição:
Echinacea	M	Reduz a efetividade do tacrolimo ¹ .
Etanol	B	Aumento da incidência de rubor e erupções cutâneas ^{1,3} .
Hypericum Perforatum (Erva de são João)	A	Pode resultar em níveis subterapêuticos de tacrolimo e possível rejeição do transplante ^{1,2,3} .
Pomelo (grapefruit)	M	Aumento da concentração de tacrolimo ^{1,2,3} .
Schisandra sphenanthera	M	Aumento da concentração plasmática de tacrolimo ¹ .

Referências:

- 1- Klasco RK (Ed): Drugdex System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA.
- 2- Kastrup EK (Ed): Drug Facts and Comparisons 2012. Saint Louis Wolters Kluwer. 2012
- 3- Klasco RK (Ed). Martindale: the extra pharmacopoeia. [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2011.

- 4- Wingard JR, Nash RA, Przepiorka D et al. Relationship of tacrolimo (FK506) whole blood concentrations and efficacy and safety after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 1998; 4: 157–163.
- 5- Przepiorka D, Nash RA, Wingard JR et al. Relationship of tacrolimo whole blood levels to efficacy and safety outcomes after unrelated donor marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999; 5: 94–97.
- 6- Leather, HL. Drug interactions in the hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipient: what every transplanter needs to know. *Bone Marrow Transplantation* 2004; 33: 137-152.
- 7- Aronson, J. K. Dukes, M.N.G. Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. 15ed. Amsterdam: Elsevier; 2006.
- 8- Tatro D.S. Drug Interaction Facts: The authority on drug interactions 2011. Wolters Kluwer. San Carlos, California.

Mofetil Micofenolato

Indicação:

Prevenção de rejeição em transplantes de coração, fígado e rim¹.

FDA: Transplante de coração, rim e fígado¹.

Use of lable: DECH (adultos com evidencia IIb, sem dados para crianças), complicações no transplante de pâncreas e na rejeição de transplante renal¹.

O estudo de Lida et al. Demonstrou que esse imunossupressor é efetivo na profilaxia da DECH. Além disso, o medicamento mostrou ser eficaz em 60% dos casos de tratamento de DECH agudo e crônico. O estudo sugere que a dose que apresenta os melhores resultados é a de 2g por dia³.

Mecanismo de ação:

O ácido micofenólico inibe a enzima inosina monofosfato desidrogenase de forma seletiva, não competitiva e reversível. Com isso ocorre a inibição da via da guanisina, fundamental para a formação dos linfócitos T e B².

Dose oral inicial:

Adultos:

Profilaxia de rejeição aos transplantes cardíacos e hepáticos: 1.5 g BID¹.

Profilaxia de rejeição ao transplante renal: 1g BID¹.

Crianças:

A segurança para tratamento profilático de rejeição ao transplante cardíaco e hepático não foi estabelecida em pacientes pediátricos^{1,2}.

Profilaxia de rejeição ao transplante renal:

600 mg/m² suspensão oral BID. Dose máxima diária 2g/10mL suspensão oral.

BSA 1,25 a 1,5 m² – 750 mg BID.

BSA > 1,5 m² 1g BID.

Indicadores críticos:

Antes do início do uso:

- Teste de gravidez negativo e uso de 2 métodos anticoncepcionais 4 semanas antes do início do uso em mulheres com idade fértil. Os métodos contraceptivos devem ser mantidos até 6 semanas após o final do uso do micofenolato¹.

Após o início do uso:

- CBC semanal no primeiro mês de uso, quinzenal no segundo e terceiro mês e, após, mensal até completar o primeiro ano de uso^{1,2}.
- Contagem de neutrófilos¹.
- Função renal¹.
- Monitorar o paciente para sinais e sintomas de infecção fúngica, viral ou bacteriana².
- Monitorar o status neurológico do paciente².

Complicações:

Complicação	Manejo
Cardiovasculares: - Hipertensão ^{1,2} - Hipotensão ² - Edemas periféricos ¹ - Endocardites ¹ - Taquicardia ²	
Dermatológicos: - Neoplasias epiteliais malignas ¹ - Rash ¹ - Eczema ⁴ - Alopecia	- Evitar a exposição ao sol e utilizar protetor solar com fator de proteção elevado.
Endócrino - Hipercolesterolemia ^{1,2} - Hiperglicemia ^{1,2} - Hipercalemia ^{1,2} - Hipocalcemia ^{1,2} - Hipocalcemia ^{1,2} - Hipomagnesemia ^{1,2} - Elevação dos níveis séricos de lactato desidrogenase ¹ - Desequilíbrio eletrolítico ⁴	

Gastrointestinais: - Dor abdominal ^{1,2} - Anorexia ² - Constipação ^{1,2} - Diarréia ^{1,2,4} - Dispepsia ² - Náusea ^{1,2} - Vômito ^{1,2} - Esofagite ⁴ - Gastrite ⁴ - Úlcera ^{*1,4} - Hemorragia Gastrointestinal* ¹ - Perfuração gastrointestinal* ¹	- Diarréia tende a ser dose dependente ⁴ .
Hematológicos - Anemia* ^{1,2} - Leucopenia* ^{1,2} - Desordens neutropênicas* ^{1,2} - Trombocitopenia* ^{1,2}	- Em caso de neutropenia suspender o uso ou reduzir a dose ² . - Leucopenia tende a ser dose-dependente ⁴ .
Imunológicos: - Neoplasia epitelial de pele (não melanoma)* ¹ - Linfoma maligno* ¹ - Infecções oportunistas* ¹ - Sarcoma de Kaposi* ⁴ - Septicemia* ¹	- Sarcoma de Kaposi foram relatados após 4 a 7 meses de uso contínuo ⁴ .
Musculoesqueléticos; - Dor nas costas ¹ - Dor no peito ²	
Respiratórios: - Distúrbios pulmonares ^{1,4} - Faringite exudativa ⁴ - Dispneia ^{1,4} - Tosse seca ^{1,4} - Infecções do trato respiratório ¹ - Efusão pleural* ¹ - fibrose pulmonar* ^{1,4}	Tosse seca e dispnéia tendem a cessar com a interrupção do uso, sendo considerado um início de intoxicação pulmonar ⁴ .
Renal - Elevação da uréia nitrogenada sérica ¹ - Creatinina sérica elevada ¹ - Infecções do trato urinário ^{1,2} - Infecção por BK poliomavirus* ¹	
Sistema Nervoso Central: - Ansiedade ^{1,2} - Astenia ^{1,2} - Tontura ^{1,2} - Dor de cabeça ^{1,2} - Insônia ¹ - Parestesia ^{1,2} - Tremor ^{1,2} - Leucoencefalopatia multifocal progressiva* ¹	
Outros: - Febre ⁴ . - Hepatotoxicidade ⁴ .	- A ocorrência de febre tende a ser dose-dependente ⁴ . - Em caso de hepatotoxicidade a dose deve ser reduzida ou o uso deve ser

	suspenso ⁴ .
--	-------------------------

*Efeitos adversos graves.

Informações ao paciente:

- Evitar a exposição ao sol e utilizar filtro solar^{1,2}.
- Tomar preferencialmente com o estômago vazio^{1,2}. Estudos apontam que o uso próximo a uma refeição pode reduzir em 40% a exposição ao ácido micofenólico².
- Alertar as mulheres em idade fértil para utilizar métodos contraceptivos durante o uso do medicamento. Explique os riscos de aborto, durante o primeiro trimestre de gestação, e de má-formação do feto².
- Não esmagar os comprimidos e/ou não abrir as cápsulas^{1,2}.

Pico de concentração:

Via oral: 0,8 a 1,8 horas após o uso¹.

Concentração plasmática:

Voluntários saudáveis que tomaram 1g: 24,5 mcg/mL.

Pacientes pós-transplante renal com dose de 1,5g BID:

- até 40 dias após o transplante: 13,5 mcg/mL.
- após 3 meses do transplante: 24,1 mcg/mL.

Pacientes pós-transplante cardíaco com dose de 1,5g BID:

- logo após o transplante: 11,5 mcg/mL.
- 6 meses após o transplantes: 20 mcg/mL.

Pacientes pós-transplante hepático com dose de 1,5g BID:

- logo após o transplante: 13,1 mcg/mL.
- 6 meses após o transplantes: 19,3 mcg/mL.

Super dosagem:

Existem poucos dados sobre superdosagem por mofetil micofenolato. As doses mais elevadas administradas em pacientes foram 4 e 5 mg/dia para pacientes com transplante cardíaco e hepático. Esses pacientes apresentaram uma maior incidência de problemas do trato gastro intestinal (diarreia, náusea e vômito) e anormalidades hematológicas ocasionais, principalmente neutropenia².

Tratamento: O ácido micofenólico e o ácido micofenólico glucoronato não são removidos por hemodiálise. O ácido micofenólico pode ser eliminado por fármacos que sequestram os ácidos biliares, como a colestiramina, que causam um aumento na excreção da droga².

Interações Medicamentosas

Medicamento:	Risco:	Descrição:	Manejo:
Aciclovir	M	O uso concomitante resulta em aumento na concentração plasmática do aciclovir ¹ . O uso concomitante resulta no aumento da exposição ao aciclovir e ao ácido micofenólico ² .	Pacientes com problemas renais devem ter os sinais e sintomas de elevação na concentração plasmática de aciclovir monitorados atentamente (febre, náusea, vômito e diarreia).
Amoxicilina + ácido clavulânico		A concentração plasmática de ácido micofenólico reduz em aproximadamente 50% 3 dias após o início do uso de amoxicilina + ácido clavulânico. Esse efeito tende a diminuir após 14 dias de uso concomitante e só é completamente interrompido 3 dias após o final do uso do antibiótico ² .	Monitorar a resposta do paciente após o início do antibiótico, se uma redução no efeito do imunossupressor for notada ajuste a dose do mofetil micofenolato ² .
Antiácidos	A	Pode reduzir a eficácia do mofetil micofenolato ^{1,2} .	Evite essa combinação ¹ .
Anticoncepcionais	M	Pode resultar na redução da exposição aos contraceptivos ¹ . A redução na efetividade ocorre principalmente nos anticoncepcionais que contém levonorgestrel, os demais não são afetados significativamente ² .	Outro método contraceptivo deve ser utilizado ^{1,2} .

Azatioprina	B	O uso concomitante pode resultar em maior inibição do metabolismo das purinas ¹ . Risco potencial de supressão da medula óssea ² .	Se possível, evitar essa associação ^{1,2} .
Carbonato de lantâneo	M	Pode resultar na redução da exposição ao mofetil micofenolato ¹ .	Os dois medicamentos não devem ser administrados simultaneamente. Se o uso concomitante for necessário, administrar o sevelamer, ao menos, 2 horas após a administração do mofetil micofenolato ¹ .
Carvão ativado	A	Pode resultar em redução da exposição ao ácido micofenólico, com risco de episódios de rejeição aguda ¹ .	A coadministração deve ser evitada ¹ .
Ciclosporina	M	Pode resultar na redução da exposição plasmática ao mofetil micofenolato ^{1,2,5} .	Ajuste na dose de mofetil micofenolato pode ser necessário quando a ciclosporina é iniciada ou interrompida ^{1,2,5} . O aumento registrado com o uso concomitante com a ciclosporina é menor do que o que ocorre com o uso de tacrolimo ⁴ .
Ciprofloxacino	M	Pode resultar na redução da exposição plasmática ao mofetil micofenolato ¹ . A redução da exposição ao micofenolato pode chegar a 50% nos primeiros 3 dias após o uso dos dois medicamentos. Esse efeito tende a diminuir após 14 dias de uso concomitante. Após a suspensão do uso do ciprofloxacino a redução na exposição cessa em 3 dias ² .	Ajuste na dose de mofetil micofenolato pode ser necessário quando a ciclosporina é iniciada ou interrompida ¹ . Monitorar o paciente quanto ao efeito do micofenolato e ajustar a dose desse fármaco quando necessário ² .
Colesevalan	A	Pode resultar em redução da exposição ao ácido micofenólico, com risco de episódios de rejeição aguda ¹ .	O uso concomitante deve ser evitado ¹ .
Colestipol	A	Pode resultar em redução da exposição ao ácido micofenólico, com risco de episódios de rejeição	Essa associação deve ser evitada ¹ .

		aguda ¹ .	
Colestiramina	A	Pode resultar na redução da exposição ao mofetil micofenolato ¹ . Redução de até 40% na exposição ao micofenolato ² .	A coadministração desses dois medicamentos deve ser evitada ^{1,2} .
Dexlansoprazol	A	Pode resultar em redução da exposição ao ácido micofenólico, com risco de episódios de rejeição aguda ¹ .	Aumento na dose de mofetil micofenolato pode ser necessário ¹ .
Esomeprazol	A	Pode resultar em redução da exposição ao ácido micofenólico, com risco de episódios de rejeição aguda ¹ .	Aumento na dose de mofetil micofenolato pode ser necessário ¹ .
Fenitoína		Pode aumentar a fração livre de fenitoína no sangue ² .	
Ferro	M	Após a coadministração, a absorção do micofenolato é reduzida significativamente ^{2,5} .	Evite a coadministração dessas substâncias ² . Separar as tomadas o máximo de tempo possível ⁵ .
Ganciclovir	M	O uso concomitante resulta em aumento na concentração plasmática do ganciclovir ¹ . O uso concomitante resulta no aumento da exposição ao ganciclovir e ao ácido micofenólico ² .	Monitorar a contagem de células sanguíneas. Pacientes com problemas renais devem ter os sinais e sintomas de elevação na concentração plasmática de ganciclovir monitorados atentamente (febre, náusea, vômito e diarreia).
Lansoprazol	A	Pode resultar em redução da exposição ao ácido micofenólico, com risco de episódios de rejeição aguda ^{1,5} .	Aumento na dose de mofetil micofenolato pode ser necessário ^{1,5} .
Metronidazol	B	Pode ocorrer redução nos níveis de micofenolato ⁵ .	Observar a resposta à terapia imunossupressora ao iniciar ou suspender o uso de metronidazol ⁵ .
Metronidazol + norfloxacino	A	Pode resultar em redução da exposição plasmática ao micofenolato. Esse efeito não é observado quando o metronidazol e o norfloxacino são utilizados separadamente ^{1,2} .	O uso desses três medicamentos concomitantemente não é recomendado ^{1,2} .
Norfloxacino	M	Pode resultar em redução da exposição plasmática	Observar a resposta à terapia imunossupressora ao iniciar ou

		ao micofenolato ⁵ .	suspender o uso de metronidazol ⁵ .
Omeprazol	A	Pode resultar em redução da exposição ao ácido micofenólico, com risco de episódios de rejeição aguda ¹ .	Aumento na dose de mofetil micofenolato pode ser necessário ¹ .
Pantoprazol	A	Pode resultar em redução da exposição ao ácido micofenólico, com risco de episódios de rejeição aguda ^{1,5} .	Aumento na dose de mofetil micofenolato pode ser necessário ^{1,5} .
Probenecida		Estudos em animais demonstraram um aumento na concentração plasmática de ácido micofenólico ² .	
Rabeprazol	A	Pode resultar em redução da exposição ao ácido micofenólico, com risco de episódios de rejeição aguda ¹ .	Aumento na dose de mofetil micofenolato pode ser necessário ¹ .
Rifampicina	A	Pode resultar na redução da exposição ao mofetil micofenolato ^{1,2,3} .	Essa associação não é recomendada, a menos que os benefícios sobreponham os riscos ^{1,2} . Caso seja realizada a coadministração, monitorar os níveis plasmáticos de micofenolato atentamente ^{2,5} .
Rifabutina		Pode resultar na redução da exposição ao mofetil micofenolato ^{2,5} .	Essa associação não é recomendada, a menos que os benefícios sobreponham os riscos ² . Caso seja realizada a coadministração, monitorar os níveis plasmáticos de micofenolato atentamente ⁵ .
Salicilatos		Aumento na fração livre de ácido micofenólico ² .	
Sevelamer	M	Pode resultar na redução da concentração plasmática de mofetil micofenolato ^{1,2} .	Os dois medicamentos não devem ser administrados simultaneamente. Se o uso concomitante for necessário, administrar o sevelamer, ao menos, 2 horas após a administração do mofetil micofenolato ^{1,2} .
Sirolimo	M	Pode ocorrer aumento na concentração plasmática de Micofenolato ⁵ .	Ajustar a dose quando necessário ⁵ .

Tacrolimo	M	Aumento na concentração plasmática de ácido micofenólico aumentando o risco de efeitos colaterais ^{2,5} .	Monitorar a concentração plasmática de micofenolato e ajustar a dose quando necessário ^{2,5} . O aumento observado com o uso concomitante ao tacrolimo é maior do que se o uso for com ciclosporina ⁴ .
Teofilina		Pode aumentar a fração livre de fenitoína no sangue ² .	
Vacinas com organismos vivos	M	Resposta imunológica inadequada ¹ .	A vacinação não é recomendada ¹ .
Valaciclovir	M	Risco aumentado de neutropenia ¹ . O uso concomitante resulta no aumento da exposição ao valaciclovir e ao ácido micofenólico ² .	Monitorar o paciente para neutropenia. Redução na dose do valaciclovir pode ser necessária ¹ .
Valganciclovir	M	O uso concomitante resulta em aumento na concentração plasmática do ganciclovir ¹ .	Pacientes com problemas renais devem ter os sinais e sintomas de elevação na concentração plasmática de ganciclovir monitorados atentamente (febre, náusea, vômito e diarreia).

Risco: **C**- contraindicado **A**- Alto **M**- Moderado **B**- Baixo

Interações medicamento x fitoterápico:

Fitoterápico	Severidade	
Echinacea	M	Pode resultar na redução da efetividade do mofetil micofenolato ¹ .

Referências:

- 1- Klasco RK (Ed): Drugdex System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA.
- 2- Kastrup EK (Ed): Drug Facts and Comparisons 2012. Saint Louis Wolters Kluwer. 2012
- 3- Ohata JK, Espinoza L, Lu X, Kondo Y, Nakao S. Mycophenolic Acid Inhibits Natural Killer Cell Proliferation and Cytotoxic Function: A Possible Disadvantage of Including Mycophenolate Mofetil in the Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis Regimen. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17:205-13.
- 4- Aronson, J. K. Dukes, M.N.G. Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. 15ed. Amsterdam: Elsevier; 2006.
- 5- Tatro D.S. Drug Interaction Facts: The authority on drug interactions 2011. Wolters Kluwer. San Carlos, California.

Prednisona

Indicação:

- Use of label (FDA): DECH (doença do enxerto contra o hospedeiro)¹.

Mecanismo de ação:

Estabilizam os lisossomos dos neutrófilos o que impede a degranulação e a resposta inflamatória resultante. Além disso, eles induzem a proteína anti-inflamatória lipocortina. Essa enzima inibe a enzima fosfolipase A2 que inibe a síntese de prostaglandina e de produtos da lipoxigenase. Os corticosteróides também se ligam aos receptores de glucocorticóides (GR), localizadas no citoplasma. Após essa ligação ocorrer, os GR ativados movem-se do citoplasma para o núcleo onde ocorre a supra-regulação dos genes anti-inflamatórios (por exemplo, lipocortina, endopeptidase neutra, os inibidores de ativador do plasminogênio). Este efeito resulta da ligação do GRs a elementos de resposta glicocorticóide (GRE). Os corticosteróides também diminuem a estabilidade dos selecionados moleculares de RNA mensageiro que alteram a transcrição do gene. Genes afetadas por esta ação incluem aqueles envolvidos na síntese de colagenase, elastase, ativador de plasminogênio, óxido nítrico sintase, tipo ciclo-oxigenase II, citocinas e quimiocinas.

Dose oral inicial:

Adultos e crianças:

Inicial: 5 – 60 mg/dia. Variar a dose conforme a resposta do paciente¹.

Indicadores críticos:

- Certificar-se que o paciente não possui nenhuma infecção antes do início do uso.

Após o início do uso:

- Pressão Arterial
- Glicose Sanguínea
- Eletrólitos
- Status mental
- Sinais ou sintomas de infecção

No uso prolongado (exames periódicos)

- Exame oftalmológico
- Velocidade de crescimento linear
- Teste de supressão do eixo adrenal hipotálamo-hipófise
- exame de urina
- teste de glicose pós-prandial
- Controle do peso
- Raio-x do tórax

Complicações:

Complicação	Manejo
Cardiovasculares: <ul style="list-style-type: none"> - Hipertensão^{1,2,4}; - Tromboembolismo^{2,4}; - Tromboflebite^{2,4}; - Arritmia^{2,4}; 	
Dermatológicos: <ul style="list-style-type: none"> - Condição atrófica da pele^{1,2,4}; - Dificuldade de cicatrização^{1,2,4}; - Eritema²; - Hirsutismo²; - Atrofia da gordura subcutânea²; - Erupções acneiformes²; 	
Endócrino <ul style="list-style-type: none"> - Retenção de líquidos^{1,2,4}; - Amenorréia^{2,4}; - Irregularidades menstruais^{2,4}; - Redução na taxa de crescimento^{1,2}; - Hipernatremia¹; - Síndrome de Cushing^{1,2,4}; - Hiperglicemia^{1,2,4}; - Insuficiência Adrenocortical¹; - Aumento da produção de suor²; 	
Gastrointestinais: <ul style="list-style-type: none"> - Desordens Gastrointestinais¹; - Úlcera péptica^{2,4}; - Pancreatite²; - Distensão abdominal^{2,4}; - Aumento no apetite²; 	Administrar antiácidos para evitar o aparecimento de úlcera péptica ² .
Hematológicos <ul style="list-style-type: none"> - Leucocitose² 	
Imunológicos: <ul style="list-style-type: none"> - Risco aumentado de infecções^{1,4}; 	
Musculoesqueléticos; <ul style="list-style-type: none"> - Osteoporose^{1,2,4}; - Fraqueza muscular^{2,4}; - Perda de massa muscular^{2,4}; - Necrose asséptica da cabeça do fêmur 	

e do Húmero ^{2,4} ; - Fratura espontânea ² ;	
Oftalmológicos: - Catarata ^{1,2,4} ; - Glaucoma ^{1,2,4} ; - exoftalmia ^{2,4} ;	
Pulmonares: - Tuberculose ¹ ;	
Sistema Nervoso Central: - Insônia ^{1,2} ; - Euforia ^{1,4} ; - Depressão ^{1,4} ; - Convulsão ² ; - Aumento da pressão intracranial ² ; - Vertigem ² ; - Dor de cabeça ² ; - Agravamento de condições psiquiátricas pré-existentes ² ; - Psicose por esteroide ² ;	
Outros: - Retenção de sódio ² ; - Hipocalemia ² ; - Alcalose metabólica ² ; - Ganho de peso ² ; - Fadiga ² ;	

*Efeitos adversos graves.

Informações ao paciente:

- Deve ser ingerido com o estômago cheio ou com um copo de leite para evitar desconforto gástrico^{1,2}.

- Evitar o consumo de álcool ou tabaco durante a terapia, pois aumenta o risco de desenvolver osteoporose¹.

- O paciente não deve interromper o uso desse medicamento de forma abrupta sob risco de desenvolver insuficiência adrenocortical^{1,2}.

Super dosagem:

Complicações por superdosagem são raras¹.

O tratamento da super dosagem requer lavagem gástrica, emese e medidas de suporte².

Considerações especiais:

A retirada abrupta do corticosteroide após o uso prolongado pode causar insuficiência adrenal aguda caracterizada por: febre, mialgia, artralgia, anorexia, náusea, mal-estar, descamação da pele, hipotensão ortostática, desmaios, dispneia, tontura e hipoglicemia².

Síndrome de Cushing: causada pelo uso prolongado de corticoides. Caracterizada por edema de face, obesidade central, estrias, hirsutismo, acne, equimose, hipertensão, osteoporose, miopatia, disfunção sexual, diabetes, hiperlipidemia, úlcera péptica, aumento da suscetibilidade à infecções, desequilíbrio de fluidos e eletrólitos².

Após o uso prolongado a volta ao funcionamento normal das glândulas adrenais e pituitária pode demorar até 9 meses. Nesse período, a retirada do corticoide deve ser gradual e testes de laboratório para a avaliação da condição do paciente serão necessários².

Interações Medicamentosas

Medicamento:	Risco:	Descrição:	Manejo:
Acenocoumarol	M	Risco aumentado de sangramento ou de diminuição do efeito do acenocoumarol ^{1,2} .	Monitorar atentamente o índice de coagulação do paciente ¹ .
Ácido Acetil Salicílico	M	Risco aumentado de surgimento de ulcerações gastrointestinais ¹ . Pode resultar em concentrações subterapêuticas de AAS ^{1,2} .	Monitorar o paciente para efeitos colaterais gastrointestinais e para sinais de redução do efeito da aspirina ¹ .
Alatrofloxacino	M	Risco aumentado de ruptura de tendões ¹ .	A fluoroquinolona deve ser descontinuada quando o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura em algum tendão. O paciente deve evitar a realização de exercícios físicos até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão seja descartado. A ruptura do tendão pode ocorrer mesmo após a suspensão da fluoroquinolona ¹ .
Alcurônio	M	Redução da efetividade do alcurônio. Pode causar fraqueza muscular prolongada e miopatia ¹ .	Monitorar a efetividade do alcurônio e ajustar a dose quando necessário, especialmente quando forem empregadas altas doses de corticosteroides ¹ .
Ambenônio		Redução do efeito do ambenônio ² .	Após a redução do uso simultâneo o efeito do ambenônio pode aumentar. Fornecer suporte respiratório quando necessário ² .

Aminofilina		Alterações na atividade farmacológica de ambos medicamentos podem ocorrer ² .	
<u>Amobarbital</u>	M	Redução do efeito terapêutico da prednisona ¹ .	Monitorar o efeito da prednisona e elevar a dose quando necessário ¹ .
<u>Anfotericina B lisossomal</u>	M	Risco aumentado de hipocalcemia ¹ .	Monitorar os eletrólitos séricos e a função cardíaca do paciente ¹ .
<u>Aprobarbital</u>	M	Redução do efeito terapêutico da prednisona ^{1,2} .	Monitorar o efeito terapêutico da prednisona e aumentar a dose quando necessário ¹ .
Asparaginase erwinia	A	Risco aumentado de toxicidade ¹ .	Administrar asparaginase sempre após a prednisona, nunca antes ou concomitantemente ¹ .
Atazanavir	A	Aumento da concentração plasmática do corticoide com aumento das reações adversas ³ .	Se o uso concomitante não pode ser evitado, monitorar o paciente para sinais de insuficiência adrenal ³ .
Atracúrio	M	Redução da efetividade do atracúrio. Pode causar fraqueza muscular prolongada e miopatia ¹ . Corticosteróides podem aumentar, contrariar ou não ter efeito sobre relaxantes musculares não-despolarizantes ² .	Monitorar a efetividade do atracúrio e ajustar a dose quando necessário, especialmente quando forem empregadas altas doses de corticosteroides ¹ .
Balofloxacino	M	Risco aumentado de ruptura de tendões ¹ .	A fluoroquinolona deve ser descontinuada quando o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura em algum tendão. O paciente deve evitar a realização de exercícios físicos até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão seja descartado. A ruptura do tendão pode ocorrer mesmo após a suspensão da fluoroquinolona ¹ .
<u>Bupropiona</u>	A	Redução do limiar para convulsão ¹ .	A administração concomitante de bupropiona e corticóides sistêmicos deve ser usado com cautela. A dose máxima diária varia de acordo com formulação do produto e indicação: 1)

			Quando a administração concomitante de bupropiona de liberação imediata é necessária, não exceder a dose total diária de 450 mg. Minimizar o risco de convulsão, dando a dose diária três vezes por dia, limitando cada dose única de 150 mg ou menos. 2) Quando co-administrado com bupropiona comprimidos de liberação prolongada, não exceder a dose total diária de 450 mg. 3) A co-administração de bupropiona SR não deve exceder o máximo total diária de 400 mg, e deve ser administrada duas vezes por dia. Cada dose única não deve ser superior a 200 mg para minimizar a concentração de pico elevado de bupropiona SR. 4) Quando a administração de bupropiona de liberação prolongada ou de liberação prolongada é indicado para a cessação tabágica, a dose total diária não deve exceder 300 mg. Dê a dose diária duas vezes por dia, e limitar cada dose única de 150 mg ou menos. Além disso, considere o uso de pequenas doses iniciais e aumentos gradual da dose ¹ .
Butabarbital	M	Redução do efeito terapêutico da prednisona ^{1,2} .	Monitorar o paciente para a resposta terapêutica à prednisona e aumentar a dose quando necessário ¹ .
Butalbital	M	Redução do efeito terapêutico da prednisona ^{1,2} .	Monitorar o paciente para a resposta terapêutica à prednisona e aumentar a dose quando necessário ¹ .
Carbamazepina	M	Reduz a efetividade da prednisona ¹ .	Monitorar o efeito terapêutico do corticoide. Um aumento na dose do esteroide pode ser necessária após 3 a 5 dias de uso concomitante desses

			medicamentos ¹ .
Cetoconazol	M	Aumenta a concentração plasmática de prednisona e o risco de surgimento de reações adversas ao corticóide ^{1,3} . O clearance da prednisona é reduzido ² .	Monitorar o paciente para sinais de efeitos adversos e ajustar a dose quando necessário ^{1,3} .
Ciclosporina	M	Risco aumentado de intoxicação por ciclosporina (disfunção renal, colestase e parestesia) e sintomas de intoxicação por corticoide (hipertensão, edema, hiperglicemia e distúrbios eletrolíticos) ^{1,2} .	Monitorar os níveis de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário. Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por ciclosporina e por prednisona. Ajustar dose de prednisona quando necessário ¹ .
Cinoxacino	M	Risco aumentado de ruptura de tendões ¹ .	A fluoroquinolona deve ser descontinuada quando o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura em algum tendão. O paciente deve evitar a realização de exercícios físicos até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão seja descartado. A ruptura do tendão pode ocorrer mesmo após a suspensão da fluoroquinolona ¹ .
Ciprofloxacino	M	Risco aumentado de ruptura de tendões ¹ .	A fluoroquinolona deve ser descontinuada quando o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura em algum tendão. O paciente deve evitar a realização de exercícios físicos até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão seja descartado. A ruptura do tendão pode ocorrer mesmo após a suspensão da fluoroquinolona ¹ .
Cisatracúrio	M	Redução da efetividade do cisatracúrio. Pode causar fraqueza muscular prolongada e miopatia ¹ . Corticosteróides podem aumentar, contrariar ou não ter efeito sobre	Monitorar a efetividade do cisatracúrio e ajustar a dose quando necessário, especialmente quando forem empregadas altas doses de corticosteroides ¹ .

		relaxantes musculares não-despolarizantes ² .	
Claritromicina	M	Pode aumentar a concentração plasmática de prednisona, aumentando o risco de aparecimento de reação adversa ¹ .	Ajuste na dose de prednisona pode ser necessário ¹ .
Clinafloxacino	M	Risco aumentado de ruptura de tendões ¹ .	A fluoroquinolona deve ser descontinuada quando o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura em algum tendão. O paciente deve evitar a realização de exercícios físicos até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão seja descartado. A ruptura do tendão pode ocorrer mesmo após a suspensão da fluoroquinolona ¹ .
Contraceptivos	M	Aumento o risco de aparecimento de efeitos adversos ao corticoide ^{1,3} . Aumento do tempo de meia vida do corticoide ² .	Monitorar o paciente para o aparecimento de efeitos adversos ao corticosteroide (hipertensão, hiperglicemia, distúrbios de comportamento, reações psiquiátricas e distúrbios de fluidos e eletrolíticos) ¹ .
Darunavir	A	Aumento da concentração plasmática do corticoide com aumento das reações adversas ³ .	Se o uso concomitante não pode ser evitado, monitorar o paciente para sinais de insuficiência adrenal ³ .
Dicumarol	M	Risco aumentado de sangramento ou de diminuição do efeito do dicumarol ^{1,2} .	Monitorar atentamente o índice de coagulação do paciente ¹ .
Digoxina		Aumento da possibilidade de intoxicação por digoxina, especialmente hipocalcemia ² .	
Doxacurio	M	Aumento da efetividade do doxacurio. Pode causar fraqueza muscular e miopatia ¹ .	Monitorar a efetividade do doxacurio e ajustar a dose quando necessário, especialmente em paciente recebendo grandes doses de corticoide ¹ .
Edrofônio		Redução do efeito do edrofônio ² .	Após a redução do uso simultâneo o efeito do edrofônio pode aumentar. Fornecer suporte respiratório

			quando necessário ² .
Enoxacino	M	Risco aumentado de ruptura de tendões ¹ .	A fluoroquinolona deve ser descontinuada quando o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura em algum tendão. O paciente deve evitar a realização de exercícios físicos até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão seja descartado. A ruptura do tendão pode ocorrer mesmo após a suspensão da fluoroquinolona ¹ .
Esparfloxacina	M	Risco aumentado de ruptura de tendões ¹ .	A fluoroquinolona deve ser descontinuada quando o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura em algum tendão. O paciente deve evitar a realização de exercícios físicos até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão seja descartado. A ruptura do tendão pode ocorrer mesmo após a suspensão da fluoroquinolona ¹ .
Estrógenos		Redução do clearance do corticosteroide ² .	
Femprocumona	M	Risco aumentado de sangramento ou de diminuição do efeito do femprocumona ^{1,2} .	Monitorar atentamente o índice de coagulação do paciente ¹ .
Fenitoína	M	Redução da efetividade da prednisona ^{1,2} .	Monitorar o efeito da prednisona e elevar a dose quando necessário. Considerar avaliações periódicas do efeito terapêutico da fenitoína que também pode sofrer redução ¹ .
Fenobarbital	M	Redução do efeito terapêutico da prednisona ^{1,2} .	Monitorar o efeito da prednisona e elevar a dose quando necessário ¹ .
Fleroxacino	M	Risco aumentado de ruptura de tendões ¹ .	A fluoroquinolona deve ser descontinuada quando o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura em algum tendão. O paciente

			deve evitar a realização de exercícios físicos até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão seja descartado. A ruptura do tendão pode ocorrer mesmo após a suspensão da fluoroquinolona ¹ .
Fluconazol	M	Redução na degradação da prednisona levando ao aumento da concentração do fármaco ^{1,3} .	Pacientes em uso concomitante desses fármacos por longos períodos de tempo devem ser monitorados após o final uso do fluconazol para o risco de insuficiência adrenal ¹ . Ajustar a dose quando necessário ³ .
Fluindiona	M	Aumento do risco de sangramento ou diminuição do efeito da fluindiona ¹ .	Monitorar atentamente o índice de coagulação do paciente ¹ .
Flumequina	M	Risco aumentado de ruptura de tendões ¹ .	A fluoroquinolona deve ser descontinuada quando o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura em algum tendão. O paciente deve evitar a realização de exercícios físicos até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão seja descartado. A ruptura do tendão pode ocorrer mesmo após a suspensão da fluoroquinolona ¹ .
Fosamprenavir	A	Aumento da concentração plasmática do corticoide com aumento das reações adversas ³ .	Se o uso concomitante não pode ser evitado, monitorar o paciente para sinais de insuficiência adrenal ³ .
Fosfenitoína	M	Redução da efetividade da prednisona ^{1,2} .	Monitorar o efeito terapêutico da prednisona. Aumento na dose do corticosteroide pode ser necessário ¹ .
Galamina	M	Redução da efetividade da galamina. Pode causar miopatia e fraqueza muscular ¹ .	Monitorar a efetividade da galamina e ajustar a dose quando necessário, especialmente quando na presença de doses elevadas de corticoides ¹ .
Gatifloxacino	A	Aumento da glicose sanguínea e risco de	Monitorar atentamente o nível plasmático de glicose.

		hiperglicemia ¹ .	Tratamento de emergência para hiperglicemia pode ser necessário.
Gemifloxacina	M	Risco aumentado de ruptura de tendões ¹ .	A fluoroquinolona deve ser descontinuada quando o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura em algum tendão. O paciente deve evitar a realização de exercícios físicos até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão seja descartado. A ruptura do tendão pode ocorrer mesmo após a suspensão da fluoroquinolona ¹ .
Grepafloxacina	M	Risco aumentado de ruptura de tendões ¹ .	A fluoroquinolona deve ser descontinuada quando o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura em algum tendão. O paciente deve evitar a realização de exercícios físicos até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão seja descartado. A ruptura do tendão pode ocorrer mesmo após a suspensão da fluoroquinolona ¹ .
Hexafluorênio	M	Redução da efetividade do hexafluoreníum. Pode causar fraqueza muscular prolongada e miopatia ¹ .	Monitorar a efetividade do hexafluoreníum e ajustar a dose quando necessário, especialmente quando forem empregadas altas doses de corticosteroides ¹ .
Hidroclorotiazida	M	Hipocalemia e subsequente arritmia cardíaca ^{1,2} .	O nível sérico de potássio deve ser cuidadosamente monitorado quando o corticoide é iniciado, alterado ou descontinuado em paciente com uso crônico de hidroclorotiazida ¹ .
Indinavir	M	Aumento da concentração plasmática da prednisona e redução da concentração plasmática de indinavir ^{1,3} .	Monitorar para sinais de efeito adversos à prednisona e para redução no efeito do indinavir. Ajuste de dose dos dois medicamentos pode ser necessário ^{1,3} .
Isoniazida	B	Redução da efetividade da isonidazida ^{1,2} .	Monitorar o paciente para o efeito da isoniazida. Ajuste na dose de um ou dos dois

			medicamentos pode ser necessário ¹ .
Interleucina-2 recombinante	A	Reduz a efetividade antitumoral da interleucina ¹ .	A administração concomitante deve ser evitada.
Itraconazol	M	Aumento da concentração plasmática da prednisona com risco de surgimento de efeitos adversos como miopatia, intolerância a glicose e síndrome de Cushing ^{1,3} .	A dose do corticosteroide deve ser reduzida assim que aparecerem os primeiros sintomas de efeitos adversos ^{1,3} .
Levofloxacina	M	Risco aumentado de ruptura de tendões ¹ .	A fluoroquinolona deve ser descontinuada quando o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura em algum tendão. O paciente deve evitar a realização de exercícios físicos até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão seja descartado. A ruptura do tendão pode ocorrer mesmo após a suspensão da fluoroquinolona ¹ .
Lomefloxacino	M	Risco aumentado de ruptura de tendões ¹ .	A fluoroquinolona deve ser descontinuada quando o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura em algum tendão. O paciente deve evitar a realização de exercícios físicos até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão seja descartado. A ruptura do tendão pode ocorrer mesmo após a suspensão da fluoroquinolona ¹ .
Lopinavir/Ritonavir	A	Aumento da concentração plasmática do corticoide com aumento das reações adversas ³ .	Se o uso concomitante não pode ser evitado, monitorar o paciente para sinais de insuficiência adrenal ³ .
Mefobarbital	M	Redução do efeito terapêutico da prednisona ¹ .	Monitorar o efeito da prednisona e elevar a dose quando necessário ¹ .
Metocurina	M	Aumento da efetividade do mitocurina. Pode causar fraqueza muscular e miopatia ¹ . Corticosteróides podem aumentar, contrariar ou	Monitorar a efetividade do mitocurina e ajustar a dose quando necessário, especialmente em paciente recebendo grandes doses de corticoide ¹ .

		não ter efeito sobre relaxantes musculares não-despolarizantes ² .	
Miconazol	M	Aumento do efeito e da toxicidade do corticoide ³ .	Monitorar o paciente para sinais de efeito adverso do corticoide e ajustar a dose quando necessário ³ .
Mivacurio	M	Aumento da efetividade do mivacurio. Pode causar fraqueza muscular e miopatia ¹ . Corticosteróides podem aumentar, contrariar ou não ter efeito sobre relaxantes musculares não-despolarizantes ² .	Monitorar a efetividade do mivacurio e ajustar a dose quando necessário, especialmente em paciente recebendo grandes doses de corticoide ¹ .
Montelucaste	M	Resulta em edema periférico severo ¹ .	Deve haver precaução na prescrição desses dois medicamentos concomitantemente ¹ .
Moxifloxacino	M	Risco aumentado de ruptura de tendões ¹ .	A fluoroquinolona deve ser descontinuada quando o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura em algum tendão. O paciente deve evitar a realização de exercícios físicos até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão seja descartado. A ruptura do tendão pode ocorrer mesmo após a suspensão da fluoroquinolona ¹ .
Nateglinida	M	Reduz o efeito hipoglicêmico da nateglinida ¹ .	Monitorar o controle glicêmico do paciente quando esse utilizar os dois medicamentos e na retirada do corticoide ¹ .
Nelfinavir	A	Aumento da concentração plasmática do corticoide com aumento das reações adversas ³ .	Se o uso concomitante não pode ser evitado, monitorar o paciente para sinais de insuficiência adrenal ³ .
Neostigmina	M	Reduz a efetividade da neostigmina ^{1,2} .	O início do uso dos dois medicamentos deve ser feito em condições controladas nos pacientes com miastenia grave. O uso do corticoide em dias alternados pode causar menos interferência ¹ .
Norfloxacino	M	Risco aumentado de ruptura de tendões ¹ .	A fluoroquinolona deve ser descontinuada quando o

			paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura em algum tendão. O paciente deve evitar a realização de exercícios físicos até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão seja descartado. A ruptura do tendão pode ocorrer mesmo após a suspensão da fluoroquinolona ¹ .
Ofloxacino	M	Risco aumentado de ruptura de tendões ¹ .	A fluoroquinolona deve ser descontinuada quando o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura em algum tendão. O paciente deve evitar a realização de exercícios físicos até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão seja descartado. A ruptura do tendão pode ocorrer mesmo após a suspensão da fluoroquinolona ¹ .
Pancurônio	M	Redução da efetividade do hexafluorenum. Pode causar fraqueza muscular prolongada e miopatia ¹ . Corticosteróides podem aumentar, contrariar ou não ter efeito sobre relaxantes musculares não-despolarizantes ² .	Monitorar a efetividade do hexafluorenum e ajustar a dose quando necessário, especialmente quando forem empregadas altas doses de corticosteroides ¹ .
Pefloxacino	M	Risco aumentado de ruptura de tendões ¹ .	A fluoroquinolona deve ser descontinuada quando o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura em algum tendão. O paciente deve evitar a realização de exercícios físicos até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão seja descartado. A ruptura do tendão pode ocorrer mesmo após a suspensão da fluoroquinolona ¹ .
Pentobarbital	M	Redução do efeito terapêutico da prednisona ^{1,2} .	Monitorar o paciente para a resposta à prednisona e ajustar a dose quando necessário ¹ .

Pipecurônio	M	Aumento da efetividade do pipecurônio. Pode causar fraqueza muscular e miopatia ¹ . Corticosteróides podem aumentar, contrariar ou não ter efeito sobre relaxantes musculares não-despolarizantes ² .	Monitorar a efetividade do pipecurônio e ajustar a dose quando necessário, especialmente em paciente recebendo grandes doses de corticoide ¹ .
Piridostigmina	M	Reduz a efetividade da piridostigmina ^{1,2} .	O uso concomitante deve ser feito sob condições controladas, especialmente em pacientes com miastenia grave. A necessidade de suporte respiratório deve ser antecipada. O uso de corticoide em dias alterados pode causar menos interferência ¹ .
Primidona	M	Redução do efeito terapêutico da prednisona ¹ .	Monitorar o efeito terapêutico da prednisona e aumentar a dose quando necessário ¹ .
Prulifloxacino	M	Risco aumentado de ruptura de tendões ¹ .	A fluoroquinolona deve ser descontinuada quando o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura em algum tendão. O paciente deve evitar a realização de exercícios físicos até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão seja descartado. A ruptura do tendão pode ocorrer mesmo após a suspensão da fluoroquinolona ¹ .
Quetiapina	A	Redução na concentração plasmática de quetiapina ¹ .	Atenção para a utilização dessa associação ¹ .
Rifampicina	M	Redução na efetividade da prednisona ¹ . Aumento do clearance da prednisona ² .	Monitorar a resposta do paciente ao uso da prednisona e aumentar a dose se necessário. Após a retirada da rifampicina, uma diminuição da dose de prednisona pode ser necessária ¹ .
Rifapentina	M	Reduz a efetividade da prednisona ¹ .	Observar o paciente para sinais e sintomas de redução da efetividade da prednisona, ajustar a dose quando necessário. Ao descontinuar o

			uso da rifapentina, uma redução na dose da prednisona pode ser necessária ¹ .
Ritonavir	M¹	A³	Aumento da concentração plasmática de prednisona com risco aumentado de aparecimento de efeitos adversos da prednisona ¹ . Monitorar o paciente para sinais e sintomas de efeito adverso da prednisona ¹ .
Rocurônio	M		Aumento da efetividade do rocurônio. Pode causar fraqueza muscular e miopatia ¹ . Corticosteróides podem aumentar, contrariar ou não ter efeito sobre relaxantes musculares não-despolarizantes ² . Monitorar a efetividade do rocurônio e ajustar a dose quando necessário, especialmente em paciente recebendo grandes doses de corticoide ¹ .
Rosoxacino	M		Risco aumentado de ruptura de tendões ¹ . A fluoroquinolona deve ser descontinuada quando o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura em algum tendão. O paciente deve evitar a realização de exercícios físicos até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão seja descartado. A ruptura do tendão pode ocorrer mesmo após a suspensão da fluoroquinolona ¹ .
Rufloxacino	M		Risco aumentado de ruptura de tendões ¹ . A fluoroquinolona deve ser descontinuada quando o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura em algum tendão. O paciente deve evitar a realização de exercícios físicos até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão seja descartado. A ruptura do tendão pode ocorrer mesmo após a suspensão da fluoroquinolona ¹ .
Saquinavir		A	Aumento da concentração plasmática do corticoide com aumento das reações adversas ³ . Se o uso concomitante não pode ser evitado, monitorar o paciente para sinais de insuficiência adrenal ³ .
Secobarbital	M		Redução do efeito terapêutico da prednisona ¹ . Monitorar o efeito da prednisona e elevar a dose quando necessário ¹ .

Somatropina	M	Reduz a eficácia da prednisona ¹ . Em crianças, o efeito de aumento no crescimento promovido pela somatropina pode ser reduzido ^{1,2} .	Ajustar a dose do corticosteroide para evitar hipoadrenalismo e uma inibição no crescimento em crianças ¹ .
Succinilcolina	M	Pode resultar em bloqueio muscular prolongado ¹ .	Monitorar o paciente para sinais de bloqueio muscular prolongado. Pacientes que possuem atividade reduzida da colinesterase tem o efeito mais pronunciado ¹ .
Telaprevir	A	Aumento da concentração plasmática de prednisona ¹ .	O uso concomitante não é recomendado. Caso ocorra, existe o risco maior de surgimento de efeitos adversos da prednisona ¹ .
Temafloxacino	M	Risco aumentado de ruptura de tendões ¹ .	A fluoroquinolona deve ser descontinuada quando o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura em algum tendão. O paciente deve evitar a realização de exercícios físicos até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão seja descartado. A ruptura do tendão pode ocorrer mesmo após a suspensão da fluoroquinolona ¹ .
Teofilina		Alterações na atividade farmacológica de ambos medicamentos podem ocorrer ² .	
Tipranavir	A	Aumento da concentração plasmática do corticoide com aumento das reações adversas ³ .	Se o uso concomitante não pode ser evitado, monitorar o paciente para sinais de insuficiência adrenal ³ .
Tosufloxacina	M	Risco aumentado de ruptura de tendões ¹ .	A fluoroquinolona deve ser descontinuada quando o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura em algum tendão. O paciente deve evitar a realização de exercícios físicos até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão seja descartado. A ruptura do tendão pode ocorrer mesmo após a suspensão da

			fluoroquinolona ¹ .
Tretinoína	M	Reduz a efetividade da tretinoína ¹ .	Monitorar o paciente para sinais de efetividade da tretinoína ¹ .
Trovafloxacina (mesilato)	M	Risco aumentado de ruptura de tendões ¹ .	A fluoroquinolona deve ser descontinuada quando o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura em algum tendão. O paciente deve evitar a realização de exercícios físicos até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão seja descartado. A ruptura do tendão pode ocorrer mesmo após a suspensão da fluoroquinolona ¹ .
Tuberculina	B	Redução na atividade da tuberculina.	Notificar os médicos para possível falso negativo em testes de tuberculina na pele de pacientes em uso de corticoides.
Tubocurarina	M	Aumento da efetividade da tubocurarina. Pode causar fraqueza muscular e miopatia ¹ . Corticosteróides podem aumentar, contrariar ou não ter efeito sobre relaxantes musculares não-despolarizantes ² .	Monitorar a efetividade da tubocurarina e ajustar a dose quando necessário, especialmente em paciente recebendo grandes doses de corticoide ¹ .
Vecuronio	M	Redução da efetividade do vecuronio. Pode causar fraqueza muscular prolongada e miopatia ¹ . Corticosteróides podem aumentar, contrariar ou não ter efeito sobre relaxantes musculares não-despolarizantes ² .	Monitorar a efetividade do vecuronio e ajustar a dose quando necessário, especialmente quando forem empregadas altas doses de corticosteroides ¹ .
Voriconazol	M	Aumento do efeito e da toxicidade do corticoide ³ .	Monitorar o paciente para sinais de efeito adverso do corticoide e ajustar a dose quando necessário ³ .
Warfarina	M	Aumento no risco de sangramento ou diminuição do efeito da warfarina ^{1,2} .	O uso concomitante está associado tanto com o aumento quanto com a redução do efeito do anticoagulante. Monitorar atentamente os parâmetros

		de coagulação em pacientes que usam os dois medicamentos ¹ .
--	--	---

Interações com alimentos e fitoterápicos

Medicamento:	Risco:	Descrição:
ALÇAÇUZ (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	M	Aumento o risco de surgimento de efeitos adversos do corticosteróide ¹ .
ALFALFA	M	Redução na eficácia do corticosteroide ¹ .
ECHINACEA	M	
Ephedra (Ma Huang)	M	
SAIBOKU-TO (mistura de ervas: <i>magnólia officinalis</i> e <i>perillae frutescens</i>)	M	Efeito aumentado e prolongado de corticosteroides ¹ .

Referências:

1. Klasco RK (Ed): Drugdex System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA.
2. Kastrup EK (Ed): Drug Facts and Comparisons 2012. Saint Louis Wolters Kluwer. 2012
3. Tatro D.S. Drug Interaction Facts: The authority on drug interactions 2011. Wolters Kluwer. San Carlos, California
4. Aronson, J. K. Dukes, M.N.G. Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. 15ed. Amsterdam: Elsevier; 2006.

Aciclovir

Indicação:

Use of label (FDA): Profilaxia de herpes Zoster em pacientes imunocomprometidos^{1,2}.

Mecanismo de ação:

O trifosfato de aciclovir inibe a replicação do DNA viral da herpes por inibição competitiva com a DNA polimerase viral¹.

Farmacocinética:

- T_{máx}. Oral: 1,7 horas¹.
- Biodisponibilidade oral: 10 a 20%, reduz com o aumento da dose^{1,2}.
- Efeito de alimentos: Sem efeito¹.
- Ligação a proteínas plasmáticas: 9% a 33%².
- Tempo de meia vida plasmático: 2,3 a 3,3 horas².

Dose oral inicial:

Adultos:

crianças: 800 a 3.200 mg/dia divididas em 4 tomadas diárias durante o período de risco².

Dose para adultos com insuficiência renal²:

Dose normal	Clearance de creatinina (mL/min./1.73m ²)	Regime de ajuste de dose	
		Dose (mg)	Intervalo de dose
200mg a cada 4 horas	>10	200	A cada 4 horas, 5 vezes ao dia
	0 a 10	200	A cada 12 horas
400 mg a cada 12 horas	>10	400	A cada 12 horas
	0 a 10	200	A cada 12 horas
800 mg a cada 4 horas	>25	800	A cada 4 horas, 5 vezes ao dia
	10 a 25	800	A cada 8 horas
	0 a 10	800	A cada 12 horas

Indicadores críticos:

- Monitorar a função renal.

Complicações:

Complicação	Manejo/ observações
Cardiovasculares:	
Dermatológicos: - Síndrome de Stevens-Johnson* ^{1,2} ; necrose epidérmica tóxica* ^{1,2} ; alopecia ² ; eritema multiforme ² ; rash por fotossensibilidade ² ; prurido ² ; rash ² ; urticária ² .	
Gastrointestinais: - diarreia (2-3%) ^{1,2} ; náusea (5%) ^{1,2} ; vômito (2%) ¹ ; desconforto gastrointestinal ² ;	
Geniturinário: - Falência renal* ^{1,2} ; elevação da creatinina sérica ² ; hematúria ² .	
Hematológicos - Trombocitopenia púrpura* ¹ ; síndrome hemolítica urêmica* ¹ ; anemia ² ; leucopenia ² ; trombocitopenia ² ; linfadenopatia ² ; vasculite leucocitoclástica ² .	
Hepático; - Hepatite ² ; icterícia ² ; hiperbilirubinemia ² ; elevação dos resultados dos testes de função hepática ² .	
Musculoesqueléticos: - Mialgia ² .	
Neurológicos: Dor de cabeça(2%) ¹ .	
Oftalmológicos: - Anormalidades visuais ² ;	
Sistema Nervoso Central: - Dor de cabeça ² ; comportamento agressivo ² ; agitação ² ; ataxia ² ; coma ² ; confusão ² ; tontura ² ; disartria ² ; encefalopatia ² ; confusão mental ² ; alucinação ² ; parestesia ² ; psicose ² ; convulsões ² ; sonolência ² e tremores ² ;	Esses sintomas são mais observados em pacientes idosos ou em pacientes com insuficiência renal.
Outros: - Mal-estar (11%) ^{1,2} ; anafilaxia ² ; febre ² ; angioedema ² ; edema periférico ² ; enxaqueca ² .	

*Efeitos adversos graves.

Informações ao paciente:

- Pode ser tomado com o estômago cheio ou vazio¹.

- Aconselhar o paciente a manter-se hidratado para não comprometer a função renal¹.
- Alertar ao paciente que o uso não previne a infecção ou reinfecção de herpes genital¹.
- Pacientes idosos podem apresentar efeitos neurológicos como: confusão, tontura, sonolência e alucinações¹.

Superdosagem:

Superdosagem moderada: Manejo dos sintomas, náusea e vômito devem ser tratados com antieméticos. Rash deve ser tratado com medidas de suporte e em casos mais graves considerar anti-histamínicos e corticoides¹.

Superdosagem severa: Manejo dos sintomas, convulsões devem ser tratadas com benzodiazepínicos como primeira escolha, seguidos por barbitúricos e propofol quando as convulsões persistirem. Hidratar o paciente e monitorar a função renal¹.

Considerações especiais:

Utilizar com cautela em pacientes que utilizam outros medicamentos nefrotóxicos¹.

Interações Medicamentosas

Medicamento:	Risco:	Descrição:	Manejo:
Ácido Valpróico	M	Reduz a concentração plasmática do ácido valpróico, causando risco de convulsões ao paciente ^{1,2} .	Observar o paciente para a ocorrência de redução dos níveis plasmáticos de ácido valpróico. Trocar o antiviral se aparecerem sinais da interação ¹ .
Divalproato	M	Reduz a concentração plasmática do ácido valpróico, causando risco de convulsões ao paciente ^{1,2} .	Observar o paciente para a ocorrência de redução dos níveis plasmáticos de ácido valpróico. Trocar o antiviral se aparecerem sinais da interação ¹ .
Fenitoína	M	Reduz a concentração plasmática de fenitoína, causando risco de convulsões ao paciente ^{1,2} .	Observar o paciente para a ocorrência de redução dos níveis plasmáticos de fenitoína. Trocar o antiviral se aparecerem sinais da interação ¹ .

Fosfenitoína	M	Reduz a concentração plasmática de fenitoína, causando risco de convulsões ao paciente ^{1,2} .	Observar o paciente para a ocorrência de redução dos níveis plasmáticos de fenitoína. Trocar o antiviral se aparecerem sinais da interação ¹ .
Meperidina	M	Risco de estimulação e excitação do sistema nervoso central (SNC) ¹ .	Monitorar o paciente para risco de estimulação do SNC e de convulsões ¹ .
Mofetil Micofenolato	M¹ B³	Aumento da concentração plasmática de aciclovir ^{1,3} .	Monitorar o paciente com insuficiência renal para o risco de intoxicação por aciclovir ^{1,3} .
Probenecida	B	Aumento da concentração sérica de aciclovir e dos riscos de reações adversas ³ .	Reduzir a dose de aciclovir quando houver sinais de intoxicação ³ .
Teofilina		Aumento da concentração plasmática de teofilina ² .	Monitorar a concentração plasmática e possíveis efeitos colaterais à teofilina. Ajustar a dose de teofilina quando necessário ² .
Tenofovir	M	Aumento da concentração plasmática de tenofovir e/ou do aciclovir ¹ .	Monitorar o paciente para possíveis efeitos adversos do tenofovir (Tontura, diarreia e neuropatia) e do aciclovir (Náusea, vômito e tontura) ¹ .
Tizanidina	A	Aumento da concentração plasmática de tizanidina ¹ .	Uso concomitante deve ser evitado pelo risco de hipotensão e sedação. Se o uso for muito necessário, use cautela. Dê preferência a outro medicamento para o tratamento de espasticidade ¹ .
Zidovudina	B	Aumento da fadiga e da letargia ^{1,3} .	Pacientes devem ser alertado para a possibilidade de sentirem fadiga. Se a fadiga for severa, devem ser aconselhados a realizarem repouso durante o uso dos dois medicamentos ¹ .

Referências:

- 1- Klasco RK (Ed): Drugdex System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA.

- 2- Kastrup EK (Ed): Drug Facts and Comparisons 2012. Saint Louis Wolters Kluwer. 2012
- 3- Tatro D.S. Drug Interaction Facts: The authority on drug interactions 2011. Wolters Kluwer. San Carlos, California.
- 4- Klasco RK (Ed). Martindale: the extra pharmacopoeia. [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2011.

Ganciclovir

Indicação:

- FDA: Tratamento e prevenção de infecção por citomegalovirus em pacientes transplantados¹.

Mecanismo de ação:

O trifosfato de ganciclovir inibe a replicação do DNA viral da herpes por inibição competitiva com a DNA polimerase viral¹.

Farmacocinética:

Distribuição¹:

- Vd, adultos: 0.74 +/- 0.15 L/kg
- Vd, crianças: 0.64 +/- 0.22 L/kg
- Ligação à proteína: 1% to 2%

Excreção¹:

- Renal: 91.3% +/- 5%
- Clearance renal:
 - adultos: 3.2 +/- 0.8 mL/min/kg
 - crianças: 0.3 L/hr/kg
- Dializável: Sim (hemodialise), 50%
- Clearance total:
 - adultos: 3.52 +/- 0.8 mL/min/kg
 - adultos com insuficiência renal: 30 +/- 13 mL/min to 128 +/- 63 mL/min
 - neonatos: 3.14 +/- 1.75 mL/min/kg (4 mg/kg); 3.56 +/- 1.27 mL/min/kg (6 mg/kg)
 - Crianças: 4.7 +/- 2.2 mL/min/kg

Tempo de meia vida¹:

- Adultos: 3.5 +/- 0.9 hr
- Adults com insuficiência renal: 4.4 +/- 0.4 hr to 10.7 +/- 5.7 hr

- Neonatos: 2.4 hr
- Crianças: 2.4 +/- 0.7 hr

Dose Oral:

Adultos:

Transplante de órgãos sólidos: 1g 3x ao dia¹.

Crianças:

Segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças.

Dose em pacientes com insuficiência renal:

Clearance de creatinina (ml/min)	Dose
≥ 70	Usual
50 a 69	1500mg/dia ou 500mg 3x ao dia
25 a 49	1000mg/dia ou 500mg 2x ao dia
10 a 24	500mg/dia
< 10	500mg 3x na semana após a hemodiálise

Dose IV:

Adultos:

Dose inicial: 5mg/Kg IV em infusão de 1 hora uma a cada 12 horas por 7 a 14 dias^{1,2}.

Dose de manutenção para profilaxia: 5mg/Kg IV em infusão de 1 hora, uma vez ao dia, sete dias por semana ou 6mg/kg/dia IV, uma vez ao dia, cinco dias por semana. A duração do tratamento depende do grau e da duração do tratamento com imunossupressor^{1,2}.

Crianças:

Segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças.

Dose em pacientes com insuficiência renal²:

Clearance de creatinina (ml/min)	Indução		Manutenção	
	Dose (mg/Kg)	Intervalo de dose (horas)	Dose (mg/Kg)	Intervalo de dose (horas)
≥ 70	5	12	5	24
50 a 69	2,5	12	2,5	24
25 a 49	2,5	24	1,25	24
10 a 24	1,25	24	0,625	24
< 10	1,25	3 vezes por semana	0,625	3 vezes por semana

		seguido de hemodiálise		seguido de hemodiálise
--	--	------------------------	--	------------------------

Indicadores críticos:

Anteriores ao uso:

- Uso não recomendado em pacientes com contagem absoluta de neutrófilos < 500 células/mcL ou contagem de plaquetas < 25000 células/mcL^{1,2}.

- Pacientes com histórico de citopenias, a dose deve ser reduzida e o hemograma do paciente deve ser acompanhado atentamente durante o uso^{1,2}.

- Pacientes com insuficiência renal necessitam de redução de dose¹.

Durante o uso:

- Exame de sangue total duas vezes por semana¹.

- Função renal duas vezes por semana¹.

- Exame de eletrólitos sérico duas vezes por semana¹.

Após o uso:

- Exame de sangue uma vez por semana¹.

- Função renal uma vez por semana¹.

- Exame de eletrólitos sérico um vez por semana¹.

Complicações:

Complicação	Manejo
Cardiovasculares: - Parada cardíaca* ^{1,2} ; - Torsades de pointes* ¹ ; - Hipertensão (relatos) ² ; - Flebite (relatos) ² ; - Vasodilatação(relatos) ² ;	
Dermatológicos: - Prurido (5%) ^{1,2} ; - Sudorese (12%) ^{1,2} ; - Síndrome de Stevens-Johnson* ¹ ; - Alopecia(relatos) ² ; - pele seca(relatos) ² ;	
Gastrointestinais: - Diarréia (44%) ^{1,2} ; - Perda do apetite (14%) ^{1,2} ;	

<ul style="list-style-type: none"> - Vômito (13%)^{1,2}; - Perfuração gastrointestinal*^{1,2}; - Pancreatite*^{1,2}; - teste de função hepática anormal(relatos)²; - aftas(relatos)²; - constipação (relatos)²; - dispepsia (relatos)²; 	
<p>Hematológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anemia (47%)¹(25%)²; - Leucopenia (41%)^{1,2}; - Neutropenia (41% pós TMO)¹; - Trombocitopenia (57% pós TMO)¹; 	
<p>Hepático:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Falência hepática*¹; 	
<p>Imunológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anafilaxia*^{1,2}; - Sepsi (15%)*^{1,2}; 	
<p>Neurológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neuropatia (9%)^{1,2}; - Psicose³; - Acidente cerebrovascular*¹; - Encefalopatia*¹; 	Os episódios de psicose observados ocorreram de 2 a 6 dias após o início do uso de ganciclovir IV e cessaram ao final do uso do antiviral ³ .
<p>Musculoesquelético:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rabdomiolises*¹; - artralgia (relatos)²; - câimbras nas pernas(relatos)²; - mialgia (relatos)²; - miastenia(relatos)²; 	
<p>Oftalmológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descolamento de retina*¹; 	
<p>Renal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumento da creatinina sérica (53-76%)¹; - Falência renal*¹; 	
<p>Sistema Nervoso Central:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sonhos anormais(relatos)²; - ansiedade(relatos)²; - confusão(relatos)²; -depressão(relatos)²; - tontura(relatos)²; - boca seca(relatos)²; - insônia(relatos)²; - convulsão(relatos)²; - sonolência(relatos)²; - convulsões(relatos)²; - tremor(relatos)²; 	
<p>Outros:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Febre (48%)^{1,2}; - Tremores (10%)^{1,2}; - Falência de múltiplos órgãos*^{1,2}. - Tosse(relatos)²; - dispneia (relatos)²; 	

*Efeitos adversos graves.

Administração:

- Usar os procedimentos padrão para o manuseio de quimioterápicos¹;
- Evitar o contato do medicamento com a pele e as mucosas¹;
- A solução reconstituída tem estabilidade de 12 horas a temperatura ambiente^{1,2};
- **Não** guardar no refrigerador^{1,2};
- Aplicação intramuscular e rotas subQ não são recomendadas podendo resultar em irritação severa dos tecidos¹;
- Não aplicar em bolus ou de forma rápida¹;
- Não exceder a taxa de infusão de 1 hora¹.

Superdosagem:

Os dados sobre superdosagem IV são limitados. Dano à retina e perda permanente da visão foram relatados após superdosagem IV¹.

Considerações especiais:

Utilizar com cautela em pacientes que utilizam outros medicamentos nefrotóxicos¹.

Interações Medicamentosas

Medicamento:	Risco:	Descrição:	Manejo:
Adriamicina		Aumento da toxicidade da adriamicina ² .	Utilizar somente nos casos em que os benefícios suplantam os riscos ² .
Anfotericina B		Aumento da toxicidade da anfotericina B e aumento da creatinina sérica ² .	Utilizar somente nos casos em que os benefícios suplantam os riscos ² .
Ciclosporina		Aumento da creatinina sérica ² . Movimentos irregulares dos olhos que pode ser manifestado unilateralmente ou nos dois olhos ³ .	
Dapsone		Aumento da toxicidade do dapsone ² .	Utilizar somente nos casos em que os benefícios suplantam os riscos ² .

Didanosina	M¹	Risco de intoxicação por didanosina (Neuropatia, diarreia e pancreatite) ¹ . Ocorre quando a didanosina é administrada 2 horas antes ou simultaneamente com o ganciclovir ² . Foi observado redução na concentração plasmática do ganciclovir quando a didanosina é administrada 2 horas antes do uso do ganciclovir. Contudo, não houve interferência na concentração de ganciclovir quando os dois medicamentos foram administrados simultaneamente ² .	Realizar contagem sanguínea e monitorar o paciente para sinais de intoxicação por didanosina. A dose da didanosina pode necessitar de redução ¹ .
Flucitosina		Aumento da toxicidade da flucitosina ² .	Utilizar somente nos casos em que os benefícios suplantam os riscos ² .
Imipenem	A¹	Pode resultar em intoxicação do SNC (convulsão) ^{1,2} .	Não utilizar a menos que os benefícios superem os riscos ^{1,2} .
Mofetil micofenolato	M¹	Aumento da concentração plasmática de ganciclovir ¹ . Aumento da concentração plasmática de ambos os medicamentos ³ .	Monitorar a contagem das células sanguíneas. Pacientes com insuficiência renal devem ser monitorados atentamente para sinais de intoxicação por ganciclovir ¹ .
Pentamidina		Aumento da toxicidade do pentamidina ² .	Utilizar somente nos casos em que os benefícios suplantam os riscos ² .
Probenecida	M¹	Risco aumentado de reação adversa ao ganciclovir ¹ .	Monitorar o paciente para sinais de reação adversa ao ganciclovir (febre, náusea, vômito e diarreia).
Sulfametoxazol + trimetoprima		Aumento da toxicidade do sulfametoxazol + trimetoprima ² .	Utilizar somente nos casos em que os benefícios suplantam os riscos ² .
Tacrolimo	M¹	Risco aumentado de nefrotoxicidade ¹ .	Realizar teste da função renal antes e durante o uso concomitante desses medicamentos. Evitar o uso de doses elevadas de tacrolimo durante a

			associação dos medicamentos ¹ .
Tenofovir	M¹	Aumento da concentração plasmática de tenofovir e/ou do aciclovir ¹ .	Monitorar o paciente para possíveis efeitos adversos do tenofovir (Tontura, diarreia e neuropatia) e do ganciclovir (anemia e neutropenia) ¹ .
Vimblastina		Aumento da toxicidade da vimblastina ² .	Utilizar somente nos casos em que os benefícios superam os riscos ² .
Vincristina		Aumento da toxicidade da vincristina ² .	Utilizar somente nos casos em que os benefícios superam os riscos ² .
Zidovudina	A^{1,4}	Toxicidade hematológica (anemia e neutropenia) ^{1,2,4} . Risco de neutropenia ³ .	Se o uso concomitante for extremamente necessário, monitorar atentamente para a ocorrência de toxicidade hematológica por exame de sangue total. Para terapia contra citomegalovirus as associações mais indicadas são foscarnet e zidovudina ou ganciclovir e didanosina ¹ .

Referências:

1. Klasco RK (Ed): Drugdex System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA.
2. Kastrup EK (Ed): Drug Facts and Comparisons 2012. Saint Louis Wolters Kluwer. 2012
3. Klasco RK (Ed). Martindale: the extra pharmacopoeia. [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2011.
4. Tatro D.S. Drug Interaction Facts: The authority on drug interactions 2011. Wolters Kluwer. San Carlos, California

Amoxicilina

Indicação:

Não possui indicação do FDA para uso em transplantes¹.

Profilaxia de infecção por Streptococcus em transplante de medula⁴.

Mecanismo de ação:

Atua inibindo a formação do mucopeptídeo da parede celular bacteriana¹.

Farmacocinética:

- T_{máx}. Oral: 1h à 2h¹.

- Biodisponibilidade oral:

- Efeito de alimentos:

Regular: Não sofre efeito da alimentação¹.

Liberação controlada: Tomar em até 1h após a refeição¹.

- Ligação a proteínas plasmáticas: aproximadamente 20%¹.

- Tempo de meia vida plasmático: Aproximadamente 1h¹.

- Eliminação: 60% renal (inalterado)

Dose oral inicial:

Adultos:

- 250mg a 500 mg a cada 8 horas⁴

-

crianças:

- Neonatos e bebês até 12 semanas – dose máxima 30mg/Kg/dia dividido em 2 tomadas¹.

Dose para adultos com insuficiência renal:

Indicadores críticos:

.- Monitorar a função hepática e renal no uso prolongado¹.

- Monitorar a função renal em pacientes idosos ou com comprometimento renal¹.

Complicações:

Complicação	Manejo/ observações
Dermatológicos: Síndrome de Stevens-Johnsons*, necrose epidérmica tóxica* ¹ .	
Gastrointestinais: Diarreia, Colite hemorrágica* ¹ .	A diarreia é uma reação adversa Frequente.
Imunológicos: Anafilaxia* ¹	

*Efeitos adversos graves.

Informações ao paciente:

Regular: Não sofre efeito da alimentação¹.

Liberação controlada: Tomar em até 1h após a refeição¹.

Não esmague os comprimidos ou cápsulas e não abra as cápsulas¹.

Líquido: Misturar bem antes de utilizar. Pode ser misturado com outras bebidas como leite, suco de frutas e água¹.

Superdosagem:

Intoxicação leve a moderada: tratamento sintomático e de suporte.

Reação de hipersensibilidade: administrar anti-histamínicos com ou sem beta-agonistas, corticoides e epinefrina.

Intoxicação severa/anafilaxia: administrar oxigênio, anti-histamínicos, epinefrina (adulto: 0,3 a 0,5 mL da solução de 1:1000; Crianças: 0,01mL/Kg, máximo de 0,5 mL. Podendo ser repetido após 20 – 30 minutos), corticoide, monitorar ECG e administrar fluidos IV.

Não há antídoto conhecido a amoxicilina.

Considerações especiais:

- Pode ser eliminado por hemodiálise¹.
- Contra indicado a pessoas com sensibilidade a antibióticos beta-lactâmicos e cefalosporinas¹.
- Pacientes com mononucleose podem apresentar rash cutâneo¹.

- Paciente em hemodiálise não devem utilizar a dose de 775mg com liberação controlada.

Interações Medicamentosas

Medicamento:	Risco:	Descrição:	Manejo:
Acenocumarol	M	Aumento do risco de ocorrer sangramento.	Quando o uso concomitante for necessário, deve-se realizar um controle maior do INR.
Alopurinol	B	Aumenta o risco de ocorrência de Rash.	Monitorar o paciente.
Amilorida	B ³	O efeito da amoxicilina pode ser reduzido ³ .	Observar o paciente. Em caso de suspeita de redução da efetividade do antibiótico, aumentar a dose da amoxicilina ³ .
Aminoglicosídeos	B	Pode causar redução do efeito dos aminoglicosídeos.	Monitorar o paciente.
Cloranfenicol	M ³	Efeitos sinérgicos e antagônicos têm sido relatados.	Aparentemente, não há a necessidade de intervenção ³ .
Dicumarol	M	Aumento do risco de ocorrer sangramento.	Quando o uso concomitante for necessário, deve-se realizar um controle maior do INR.
Eritromicina	B ³	Efeito terapêutico de ambos torna-se imprevisível ³ .	Aparentemente, não há a necessidade de intervenção ³ .
Femprocumona	M	Aumento do risco de ocorrer sangramento.	Quando o uso concomitante for necessário, deve-se realizar um controle maior do INR.
Fenindiona	M	Aumento do risco de ocorrer sangramento.	Quando o uso concomitante for necessário, deve-se realizar um controle maior do INR.
Metotrexato	A	Pode resultar em intoxicação por metotrexato ¹ .	Evitar o uso concomitante. Quando não for possível, monitorar os níveis de metotrexato e reduzir a dose quando necessário. Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por metotrexato (Leucopenia, trombocitopenia e úlceras na pele).
Piperina	M	Aumento da biodisponibilidade da amoxicilina.	O efeito clínico dessa interação é desconhecido. Monitorar o paciente para sinais e sintomas de intoxicação por amoxicilina. Caso ocorra, suspender o uso da

			piperina ou ajustar a dose da amoxicilina.
Probenecida	M	Aumento da concentração sérica de amoxicilina.	O uso concomitante é indicado em situação que requeiram uma maior concentração sérica de amoxicilina.
Tetraciclina	A³	Redução dos efeitos farmacológicos e terapêuticos da amoxicilina ³ .	Evitar essa associação ³ .
Venlafaxina	A	Risco de síndrome serotoninérgica	Monitorar o paciente para sinais de síndrome serotoninérgica como anormalidade neuromuscular (hiper-reflexia, tremor, rigidez muscular, espasmos, e tremores), hiperatividade autonoma (taquicardia, midríase, diaforese e diarreia), Alteração no status mental (agitação e delírio). Se ocorrer síndrome serotoninérgica, suspender o uso e tratar o paciente.
Warfarina	A	Aumento do risco de ocorrer sangramento.	O uso concomitante deve ser realizado com cuidado, sempre que possível deve-se optar pela substituição da amoxicilina por outro antibiótico que não interaja com a warfarina. Quando o uso concomitante for necessário, deve-se realizar um controle maior do INR.

Interação com fitoterápicos

Fitoterápico:	Risco:	Descrição:	Manejo:
Miraa (<i>Catha edulis</i>)	M³	Redução do efeito do antibiótico ³ .	Administrar a amoxicilina 2h após o uso da miraa ³ .

Referências:

- 1- Klasco RK (Ed): Drugdex System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA.
- 2- Kastrup EK (Ed): Drug Facts and Comparisons 2012. Saint Louis Wolters Kluwer. 2012
- 3- TATRO, D.S. **Drug Interaction Facts**. Saint Louis: Facts and Comparisons; 2011.

- 4- Ferrara, J. Levine, JE. Reddy, P. Holler, E. Graft-Versus-Host Disease. Lancet 2009.2 (373).

Sulfametoxazol + trimetoprima

Indicação:

Indicado para o tratamento e profilaxia de Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*. Utilizar por 6 meses após a realização do transplante^{2,4}.

Mecanismo de ação:

Inibe a formação do ácido dihidrofólico por meio da competição com o ácido para-aminobenzoico (PABA). O ácido dihidrofólico é essencial para a sobrevivência da bactéria¹.

Farmacocinética:

- T_{máx}. Oral: 1 à 4h¹.

- Biodisponibilidade oral:

- Efeito de alimentos:

- Ligação a proteínas plasmáticas:

Sulfametoxazol: 70%¹.

Trimetoprima: 44%¹.

- Tempo de meia vida plasmático:

- Eliminação:

Sulfametoxazol (oral): 84,5% Renal, sendo 30% inalterado¹.

Trimetoprima: Renal 66,8% inalterado¹.

Dose oral inicial:

Adultos:

Profilaxia: 800/160mmg 2 vezes ao dia em dois dias da semana⁴.

Tratamento: 120mg/Kg dividido em 2-4 doses⁴.

crianças:

800/160mmg 2 vezes ao dia em dois dias da semana⁴.

Tratamento: 120mg/Kg dividido em 2-4 doses⁴.

Indicadores críticos:

- Realizar testes de função renal¹.
- Monitorar o potássio sérico¹.

Complicações:

Complicação	Manejo/ observações
Dermatológicos: Rash, urticária. Síndrome de Stevens-Johnson*, necrose epidérmica tóxica*, Eritema multiforme*.	
Gastrointestinais: Perda de apetite, náusea e vômito. Diarreia por <i>Clostridium difficile</i> *.	
Hematológico: Agranulocitose*, Anemia aplástica*, desordens das estruturas hematopoiéticas*, neutropenia*, trombocitopenia*.	
Imunológicos: Anafilaxia*.	
Musculoesquelético: Rabdomiólise*.	

*Efeitos adversos graves.

Informações ao paciente:**Superdosagem:****Considerações especiais:**

- Pode ser eliminado por hemodiálise.

Interações Medicamentosas

Medicamento:	Risco:	Descrição:	Manejo:
Acenocumarol	A	Risco elevado de sangramento.	Monitorar INR, especialmente no início e no final do uso do sulfametoxazol/trimetoprima.
Acetohexamida	M	Aumento do efeito hipoglicêmico.	Evitar o uso concomitante. Quando necessário, monitorar atentamente os níveis de glicose.

Ácido Aminobenzóico	M	Redução do efeito do antibiótico.	Evitar o uso concomitante de PABA ou derivados do PABA em paciente utilizando sulfonamidas. Considerar a substituição por outro medicamento.
Ácido Fólico	A	Risco de falha no tratamento.	O ácido fólico interfere no mecanismo de ação do sulfametoxazol/trimetoprima. Evitar o uso concomitante, especialmente durante o tratamento para <i>Pneumocystis jiroveci</i> .
Amantadina	B¹ M³	Risco de intoxicação do sistema nervoso central (SNC) ¹ . Confusão mental ³ .	Monitorar os pacientes, especialmente os idosos, para sinais de intoxicação do SNC (confusão, insônia, depressão, anorexia, alucinação) ^{1,3} .
Amiodarona	M	Risco de elevação na exposição à sulfametoxazol.	Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por sulfametoxazol. Ajustar a dose quando necessário.
Anisindiona	M	Risco de sangramento.	Monitorar INR, especialmente no início e no final do uso do sulfametoxazol/trimetoprima.
Antiarrítmicos classe I, Classe IA e Classe III	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.
Antidepressivos tricíclicos	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.
Antipsicóticos	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.
Astemizol	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.

Benzocaína	M	Redução do efeito do antibiótico.	Evitar o uso concomitante de PABA ou derivados do PABA em paciente utilizando sulfonamidas. Considerar a substituição por outro medicamento.
Bepriidil	C	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	Administração contraindicada.
Ciclosporina	M^{1,3}	Aumento da nefrotoxicidade ou redução nos níveis plasmáticos de ciclosporina ^{1,3} .	Monitorar os níveis de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário. Monitorar o efeito terapêutico da ciclosporina e a função renal do paciente ^{1,3} .
Cisaprida	C	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	Administração contraindicada.
Claritromicina	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.
Cloroprocaína	M	Redução do efeito do antibiótico.	Evitar o uso concomitante de PABA ou derivados do PABA em paciente utilizando sulfonamidas. Considerar a substituição por outro medicamento.
Cloroquina	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.
Clorpropamida	M	Aumento do efeito hipoglicêmico.	Evitar o uso concomitante. Quando necessário, monitorar atentamente os níveis de glicose.
Dabrafenib	A	Risco de redução do efeito do antibiótico.	Evitar o uso concomitante. Se o uso for necessário, observar o paciente para sinais de inefetividade do antibiótico.

Dapsona	M^{1,3}	Risco de intoxicação por dapsona ou trimetoprima ^{1,3} .	Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por dapsona (anemia hemolítica, metahemoglobinemia e neuropatia periférica) ou por trimetoprima (depressão da medula óssea, trombocitopenia, leucopenia e anemia megaloblástica). Ajustar a dose quando necessário ^{1,3} .
Diclofenaco	M	Aumento da exposição ao diclofenaco.	Se o uso concomitante for necessário, não exceder a dose de diclofenaco de 50mg 2x ao dia.
Dicumarol	M	Risco elevado de sangramento.	Monitorar INR, especialmente no início e no final do uso do sulfametoxazol/trimetoprima.
Didanosina	M	Aumento da concentração plasmática de didanosina e risco de aumento da concentração plasmática de trimetoprima. Risco de redução da concentração de sulfametoxazol.	Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por didanosina e trimetoprima. Observar o paciente para sinais de falha terapêutica do sulfametoxazol.
Digoxina	M	Risco de intoxicação por digoxina.	Monitorar o paciente para sinais e sintomas de intoxicação por digoxina (náusea, vômito e arritmia). Redução na dose de digoxina pode ser necessária.
Dofetilida	C^{1,3}	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca) ^{1,3} .	Administração contraindicada ^{1,3} .
Dolasetron	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.
Droperidol	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.

Eltrombopag Olamina	A	Aumento da concentração plasmática de eltrombopag.	Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por eltrombopag.
Enalapril	M	Pode causar hipercalcemia.	Evitar o uso concomitante de trimetoprima e IECA. Considerar a substituição por outro anti-hipertensivo.
Enflurane	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.
Eritromicina	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.
Espiramicina	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.
Espironolactona	A	Risco elevado de hipercalcemia.	Monitorar as concentrações de eletrólitos.
Femprocumona	M	Risco elevado de sangramento.	Monitorar INR, especialmente no início e no final do uso do sulfametoxazol/trimetoprima.
Fenitoína	M^{1,3}	Risco de intoxicação por fenitoína ^{1,3} .	Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmo, tremor) ^{1,3} .
Fenotiazinas	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.
Fluconazol	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.
Fluoxetina	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades	A administração concomitante não é recomendada.

		de Points, parada cardíaca).	
Foscarnet	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.
Fosfenitoína	M	Risco de intoxicação por fenitoína.	Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmo, tremor).
Gemifloxacino	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.
Glibenclamida	M	Aumento do efeito hipoglicêmico.	Evitar o uso concomitante. Quando necessário, monitorar atentamente os níveis de glicose.
Glimepirida	M	Aumento do efeito hipoglicêmico.	Evitar o uso concomitante. Quando necessário, monitorar atentamente os níveis de glicose.
Glipizida	M	Aumento dos efeitos hipoglicemiantes.	Evitar o uso concomitante. Quando necessário, monitorar atentamente os níveis de glicose.
Halofantrine	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.
Halothane	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.
Hidrato de Cloral	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.

Isoflurano	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.
Isradipina	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.
Lamivudina	B^{1,3}	Aumento da concentração plasmática de lamivudina ^{1,3} .	Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por zidovudina (distúrbios gastrointestinais, fadiga, fadiga e mialgia). A princípio, o ajuste de dose não é necessário ¹ .
Levometadil	C	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	Administração contraindicada.
Lidoflazina	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.
Mefloquina	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.
Mesoridazina	C	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	Administração contraindicada.
Metanamina	C	Risco elevado de cristalúria.	Uso contra indicado.
Metformina	M	Aumento da concentração plasmática de metformina.	Monitorar atentamente o paciente e ajustar a dose de metformina quando necessário.

Metotrexato	A	Risco elevado de intoxicação por metotrexato (mielotoxicidade, pancitopenia e anemia megaloblástica).	Evitar o uso concomitante. Se for necessário utilizar monitorar cuidadosamente o paciente para alterações hematológicas.
Octreotide	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.
Pentamidina	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.
Pimozida	C	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	Administração contraindicada.
Pirimetamina	A	Risco elevado de anemia megaloblástica e pancitopenia.	Evitar o uso concomitante. Se for necessário utilizar monitorar cuidadosamente o paciente para alterações hematológicas. Considerar a inclusão de ácido fólico na terapia.
Porfimer	M	Risco de dano intracelular excessivo em tecidos fotossensibilizados.	Evitar a exposição à luz solar ou ou à luzes internas intensas por 30 dias após o uso concomitante de porfimer e sulfametoxazol.
Pralatrexato	M	Aumento da exposição ao pralatrexato.	Redução do clearance renal do pralatrexato. Monitorar o paciente para sinais de intoxicação.
Probucol	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.
Procaína	M	Redução do efeito do antibiótico.	Evitar o uso concomitante de PABA ou derivados do PABA em paciente utilizando sulfonamidas. Considerar a substituição por outro

			medicamento.
Quinapril	M	Pode causar hipercalemia.	Evitar o uso concomitante de trimetoprima e IECA. Considerar a substituição por outro anti-hipertensivo.
Repaglinida	M	Aumento da concentração plasmática de repaglinida.	Monitorar os níveis de glicose. Ajuste na dose de repaglinida pode ser necessário.
Rifabutina	M	Aumento da exposição à sulfametoxazol hidroxilamina.	Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por sulfametoxazol hidroxilamina (rash, leucopenia, trombocitopenia e alteração das transaminases).
Rifampicina	M³	Redução da concentração do antibiótico ³ .	Monitorar para redução do efeito terapêutico da sulfametoxazol/trimetoprima ³ .
Rosiglitazona	M	Aumento da concentração plasmática de rosiglitazona. Risco de hipoglicemia e intoxicação.	Monitorar o paciente para sinais e sintomas de hipoglicemia.
Telitromicina	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.
Terfenadina	C	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	Administração contraindicada.
Tetracaína	M	Redução do efeito do antibiótico.	Evitar o uso concomitante de PABA ou derivados do PABA em paciente utilizando sulfonamidas. Considerar a substituição por outro medicamento.
Tioridazina	C	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	Administração contraindicada.

Tolasamida	M	Aumento do efeito hipoglicêmico.	Evitar o uso concomitante. Quando necessário, monitorar atentamente os níveis de glicose.
Tolbutamida	M	Aumento do efeito hipoglicêmico.	Evitar o uso concomitante. Quando necessário, monitorar atentamente os níveis de glicose.
Tolbutamina	M	Aumento dos efeitos hipoglicemiantes.	Evitar o uso concomitante. Quando necessário, monitorar atentamente os níveis de glicose.
Trióxido de arsênio	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.
Vasopressina	A	Risco elevado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, Torsades de Points, parada cardíaca).	A administração concomitante não é recomendada.
Warfarina	A^{1,3}	Risco elevado de sangramento ^{1,3} .	Monitorar INR, especialmente no início e no final do uso do sulfametoxazol/trimetoprima ^{1,3} .
Zidovudina	B¹ M³	Aumento da concentração plasmática de zidovudina ¹ . Aumento da concentração plasmática de zidovudina em pacientes com comprometimento hepático ³ .	Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por zidovudina (distúrbios gastrointestinais, fadiga e dor de cabeça). Ajustar a dose quando necessário ^{1,3} .

Interação com etanol

- Pode causar o efeito dissulfiram (rubor, suor, palpitação, enjoo)^{1,3}.

Interações com exames laboratoriais

- Pode interferir na análise da concentração sérica de metotrexato pelo método de competição enzimática¹.

- Pode resultar em resultado falso de elevação da creatinina por interferir no método de Jaffé¹.

Referências:

- 1- Klasco RK (Ed): Drugdex System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA.
- 2- Kastrup EK (Ed): Drug Facts and Comparisons 2012. Saint Louis Wolters Kluwer. 2012
- 3- Tatro D.S. Drug Interaction Facts: The authority on drug interactions 2011. Wolters Kluwer. San Carlos, California
- 4- Treleaven, J. Barrett, A. J. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: in clinical practice. 2009. Elsevier.

Fluconazol

Indicação:

FDA: Profilaxia da candidíase em pacientes no pós transplante de medula óssea.

Indicado para reduzir a incidência de candidiases em pacientes que realizaram transplante de medula².

Mecanismo de ação:

Antifúngico triazol que inibe a síntese de esterol fúngica levando a agregação de 14 alfa-metil-esteróis no fungo, o que é responsável pela ação fungostática¹.

Farmacocinética:

Biodisponibilidade: 90%^{1,2}.

Efeito de alimentos: nenhum¹.

C_{máx.}: 1 a 2 horas^{1,2}.

Distribuição:

- Oral: aproximadamente em toda a água corporal^{1,2}.

Ligação a proteínas: 11 a 12%^{1,2}.

Excreção:

- Renal (comprimidos orais): 22% na forma inalterada¹.

- Dialisável: Sim (50% é removido em 3 horas)^{1,2}.

Tempo de meia vida:

- Adulto: 30 horas (20 a 50 horas)¹.

- Idosos: Aproximadamente 46 horas¹.

- Crianças (9 meses a 15 anos): 15 a 25 horas¹.

Steady state: entre 5 e 10 dias. A utilização de uma dose 2x maior que a usual, no primeiro dia do tratamento, leva a uma concentração plasmática próxima a do steady state no segundo dia de tratamento².

Dose:

- Adultos: profilaxia da candidíase em pacientes pós-TMO: 400 mg oral ou IV 1 vez ao dia. A profilaxia deve começar vários dias antes da data prevista para a neutropenia e continuar durante 7 dias após a contagem de neutrófilos subir acima de 1000 células/mm³^{1,2}.

- Crianças: Profilaxia da candidíase: 6 a 12 mg/kg/dia^{1,2}. Não exceder 600mg/dia².

Equivalência da dosagem de fluconazol em crianças X adulto²:

Criança	Adulto
3mg/Kg	100mg
6mg/Kg	200mg
12mg/Kg	400mg

Ajuste de dose:

- Hemodiálise: 100% da dose pode ser dada após a hemodiálise do paciente¹.

- Insuficiência renal:

- CrCl > 50 ml/min. Não necessita de ajuste de dose^{1,2}.

- CrCl ≤ 50 ml/min. Administrar metade da dose ao paciente^{1,2}.

Indicadores críticos:

Após o início do uso:

- Melhora dos sinais e sintomas do paciente¹.

- Monitorar sintomas dermatológicos (risco de rash e problemas de descamação da pele)¹.

- Monitorar o ECG (principalmente o intervalo QT) dos pacientes com potencial para problemas pró-arrítmicos¹.

- Função hepática em pacientes que apresentaram disfunção hepática durante o tratamento¹.

Complicações:

Complicação	Manejo
Cardiovasculares: - Prolongamento do intervalo QT ¹ ; - Torsades de points ¹ ;	
Dermatológicas: - Rash ² ; - Stevens-Johnson ¹ ;	
Gastrointestinal: - Náusea (2-7%) ¹ ; - Vômito (1,7%) ¹ ; -	
Hematológica: - Agranulocitose ¹ ;	
Hepática: - Intoxicação hepática ^{1,2} ;	
Neurológica: - Dor de cabeça (2-13%) ¹ ; - Convulsões ¹ .	

Contraindicação:

- Hipersensibilidade ao fluconazol ou a componentes da fórmula¹.

Informações ao paciente:

- Esse medicamento pode causar náusea, vômito e dor de cabeça¹.
- Comunique seu médico caso perceba sinais de rash cutâneo¹.
- Pode ser tomado com o estômago cheio ou vazio¹.
- A suspensão deve ser guardada a temperatura ambiente (5 a 30°C) e deve ser utilizada por no máximo 2 semanas¹.
- Agitar bem a suspensão antes de cada uso¹.

Interações medicamentosas:

Medicamento:	Risco:	Descrição:	Manejo:
Acenocoumarol	A	Aumento no risco de sangramento ¹ .	O PT ou INR do paciente deve ser monitorado atentamente na adição ou retirada do

			fluconazol. Além disso, medidas periódicas devem ser realizadas no decorrer do uso concomitante. Ajustar a dose da acenocoumona quando necessária ¹ .
Ajmalina	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante não é recomendado ¹ .
Alfentanil	M	Prolongamento do efeito do alfentanil ¹ . O efeito farmacológico e as reações adversas do alfentanil podem ser aumentados ² .	Pacientes que utilizam essa associação devem ter a dose de alfentanil reduzida em aproximadamente 60% ¹ . Monitorar o paciente para sinais de depressão respiratória. Pode ser necessária a administração de doses menores de alfentanil ² .
Alfuzozina	C	Risco de prolongamento do intervalo QT e de elevação da ocorrência de torsades de pointes ¹ .	O uso concomitante contra indicado ¹ .
Alprazolam	A	Aumento da concentração de alprazolam e da toxicidade do alprazolam (sedação excessiva e efeito hipnótico aumentado) ^{1,2} .	O uso concomitante não é recomendado. Se for necessário, reduzir a dose de alprazolam e monitorar para sinais de intoxicação por alprazolam ¹ . Os efeitos observados podem perdurar por alguns dias após a suspensão do uso do fluconazol ² .
Amiodarona	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	É recomendada atenção especial a pacientes que utilizam essa associação ¹ .
Amisulprida	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	É recomendada atenção especial a pacientes que utilizam essa associação ¹ .
Amitriptilina	A	Risco aumentado de intoxicação por nortriptilina e de cardiotoxicidade	É necessário cautela em pacientes que utilizam esses medicamentos concomitantemente ¹ .

		(QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	
Amoxapina	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante de fluconazol e antidepressivos tricíclicos não é recomendado ¹ .
Anisindiona	A	Aumento no risco de sangramento ¹ .	O PT ou INR do paciente deve ser monitorado atentamente na adição ou retirada do fluconazol. Além disso, medidas periódicas devem ser realizadas no decorrer do uso concomitante. Ajustar a dose da anisindiona quando necessária ¹ .
Anlodipina	M	Aumento da concentração plasmática e da toxicidade do anlodipino ¹ .	Observar para sinais de intoxicação por bloqueadores do canal de cálcio (Edema periférico, tontura, hipotensão, flushing, dor de cabeça). Considerar a redução da dose ou a retirada de um dos medicamentos ¹ .
Apomorfina	A	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	Monitorar o paciente para o prolongamento do intervalo QT ¹ .
Aprindine	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante não é recomendado ¹ .
Artemeter/Lumefantrina	C	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	O uso concomitante contra indicado. É necessário cuidado ao indicar o uso de fluconazol após o uso de rtemeter/lumefantrina pois esse medicamento tem um tempo de meia vida muito elevado (3 a 6 dias) ¹ .
Asenapina	A	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT e de torsade de pointes ¹ .	O uso concomitante é contra indicado. Quando for extremamente necessário monitorar o ECG do paciente para prolongamento de QT ¹ .
Astemizole	C	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante é contra indicado em virtude efeitos cardíacos sérios e potencialmente fatais ¹ .

Atevirdine	M	Aumento da concentração plasmática de atevirdine ¹ .	Essa interação pode não ser clinicamente relevante em muitos pacientes. Não é necessário alteração nas dosagens dos medicamentos enquanto os níveis de atevirdine fiquem abaixo de 25 micromols/L. Contudo, essa informação necessita de confirmação ¹ .
Atorvastatina	A	Risco aumentado de miopatia e rabdomiólise ¹ .	Monitorar o paciente para sinais de miopatia e rabdomiólise (dor muscular, sensibilidade muscular ou fraqueza muscular). Monitorar os níveis de creatina quinase (CK) e suspender o uso de cerivastatina quando os níveis aumentarem marcadamente ¹ .
Azitromicina	A	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	Monitorar o paciente para o prolongamento do intervalo QT ¹ .
Bepiridil	C	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante contra indicado ¹ .
Bosentan	M	Aumento na concentração plasmática de bosentan.	Normalmente não é necessário ajuste nas doses de fluconazol e bosentan. Contudo, o paciente deve ser monitorado para sinais de reações adversas ao bosentan (dor de cabeça, hipotensão, flushing, redução da hemoglobina) ¹ .
Bretílio	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	Monitorar o paciente atentamente para alterações no ECG ¹ .
Buspirona		Aumento da concentração plasmática da buspirona. Os efeitos farmacológicos e adversos da buspirona podem	Observar o paciente e ajustar a dose da buspirona quando necessário ² .

		ser elevados.	
Cabazitaxel	M	Aumento da concentração plasmática de cabazitaxel ¹ .	Monitorar para sinais de intoxicação por cabazitaxel (anemia, leucopenia, trombocitopenia, febre e diarreia) ¹ .
Carbamazepina	M	Risco de intoxicação por carbamazepina ¹ .	Monitorar a concentração plasmática de carbamazepina e sinais de intoxicação (ataxia, nistagmo, diplopia, dor de cabeça, vômito, apneia, convulsões e coma) ¹ .
Celecoxib	M	Aumento da concentração plasmática de celecoxib ¹ .	Ao iniciar o celecoxib em paciente em uso de fluconazol, prescrever a menor dose possível de celecoxib. Uso de um antifúngico alternativo pode ser considerado ¹ .
Cerivastatina	A	Aumento no risco de miopatia e rabdomiólise ¹ .	Monitorar o paciente para sinais de miopatia e rabdomiólise (dor muscular, sensibilidade muscular ou fraqueza muscular). Monitorar os níveis de creatina quinase (CK) e suspender o uso de cerivastatina quando os níveis aumentarem marcadamente ¹ .
Ciclosporina	M	Risco de intoxicação por ciclosporina ¹ .	O metabolismo da ciclosporina é extremamente minimizado por volta do 4 dia de uso concomitante com fluconazol. Monitorar os níveis plasmáticos de ciclosporina, a função renal do paciente e ajustar a dose de ciclosporina quando necessário.
Cimetidina	M	Redução da eficácia do fluconazol ^{1,4} . Redução da AUC e da C _{max} do fluconazol ² .	O uso concomitante não é recomendado, a cimetidina deve ser tomada ao menos 2 horas após o uso do fluconazol. Monitorar intensamente o paciente para a manutenção da eficácia do antifúngico ¹ .
Ciprofloxacino	A	Risco elevado de	Monitorar o paciente para o

		prolongamento do intervalo QT ¹ .	prolongamento do intervalo QT ¹ .
Cisaprida	C	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante contra indicado ¹ .
Citalopram	A	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT e de síndrome serotoninérgica ¹ .	Recomenda-se o monitoramento do ECG do paciente. Monitorar o paciente para o aparecimento de sinais de intoxicação por citalopram ¹ .
Claritromicina	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante contra indicado ¹ .
Clobazam	M	Aumento da exposição ao metabólito ativo do clobazam ¹ .	Ajuste na dose de clobazam pode ser necessário ¹ .
Clomipramina	A	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	Monitorar o paciente para o prolongamento do intervalo QT ¹ .
Clopidogrel	A	Pode resultar na redução dos efeitos clínicos do clopidogrel ¹ .	O uso concomitante deve ser evitado ¹ .
Cloroquina	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	Atenção a pacientes que utilizam esses medicamentos concomitantemente ¹ .
Clorpromazina	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante não é recomendado ¹ .
Clozapina	C	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT e do aumento da concentração plasmática de clozapina ¹ .	O uso concomitante contra indicado ¹ .
Colchicina	A	Aumento na concentração plasmática de colchicina e risco de intoxicação por esse	Se o uso concomitante de colchicina e fluconazol for necessário, reduzir a dose de colchicina por episódio agudo de gota para 1,2 mg em dose

		medicamento ¹ .	única, podendo repetir a dose somente após 3 dias. Pacientes com história familiar de febre do mediterrâneo a dose máxima de colchicina, durante o uso concomitante com fluconazol, deve ser de 1,2 mg por dia. Monitorar para sinais e sintomas de intoxicação por colchicina, descontinuar o uso quando algum sinal for observado ¹ .
Crizotinib	C	Risco de elevação da concentração plasmática de crizotinib ou de fluconazol e um risco de prolongamento do intervalo QT ¹ .	O uso concomitante contra indicado ¹ .
Dasatinib	C	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT e de aumento da concentração plasmática de dasatinib ¹ .	O uso concomitante contra indicado ¹ .
Desipramina	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante de fluconazol e antidepressivos tricíclicos não é recomendado ¹ .
Dibenzepina	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante de fluconazol e antidepressivos tricíclicos não é recomendado ¹ .
Dicumarol	A	Aumento no risco de sangramento ¹ .	O PT ou INR do paciente deve ser monitorado atentamente na adição ou retirada do fluconazol. Além disso, medidas periódicas devem ser realizadas no decorrer do uso concomitante. Ajustar a dose da dicumarol quando necessária ¹ .
Diidroergotamina	A	Aumento da concentração plasmática dos derivados da ergot	É necessário cautela em pacientes que utilizam esses medicamentos concomitantemente ¹ .

		levando a risco de ergotismo (náusea, vômito, isquemia vasospástica) ¹ .	
Disopiramida	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante não é recomendado ¹ .
Dofetilida	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante não é recomendado. Quando for extremamente necessário monitorar o paciente atentamente para alterações no seu ECG ¹ .
Dolasetron	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	É recomendada atenção especial a pacientes que utilizam essa associação ¹ .
Doxepina	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante de fluconazol e antidepressivos tricíclicos não é recomendado ¹ .
Dronedarona	C	Risco aumentado de ocorrência de torsades de pointes ¹ .	O uso concomitante contra indicado em virtude do efeito dos dois medicamentos em prolongar o intervalo QT e do risco de ocorrência de torsades de pointes ¹ .
Droperidol	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	É recomendada atenção especial a pacientes que utilizam essa associação ¹ .
Eletriptano	M	Aumento da exposição ao eletriptano ¹ .	O eletriptano só pode ser utilizado quando o uso de fluconazol já tenha sido interrompido há pelo menos 72 horas. Ainda assim, é recomendado o monitoramento de pulso, pressão arterial e ECG do paciente ¹ .
Enflurane	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	Atenção a pacientes que utilizam esses medicamentos concomitantemente ¹ .
Eplerenone	A	Aumento na	Monitorar o paciente para

		concentração plasmática de eplerenone causando risco de aparecimento de efeitos colaterais do eplerenone ¹ .	sinais e sintomas de intoxicação por eplerenone (angina, hipercalemia, hipotensão, infarto do miocárdio, tontura, dor de cabeça, fadiga, diarreia e elevação das enzimas hepáticas) ¹ .
Ergonovina	A	Aumento da concentração plasmática dos derivados da ergot levando a risco de ergotismo (náusea, vômito, isquemia vasospástica) ¹ .	É necessário cautela em pacientes que utilizam esses medicamentos concomitantemente ¹ .
Ergotamina	A	Aumento da concentração plasmática dos derivados da ergot levando a risco de ergotismo (náusea, vômito, isquemia vasospástica) ¹ .	É necessário cautela em pacientes que utilizam esses medicamentos concomitantemente ¹ .
Eritromicina	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	Atenção em pacientes que utilizam essa associação. Monitorar o intervalo QT no baseline e durante o tratamento ¹ .
Esparfloxacino	C	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT e da ocorrência de torsades de pointes ¹ .	O uso concomitante contra indicado ¹ .
Espiramicina	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	É recomendada atenção especial a pacientes que utilizam essa associação ¹ .
Etinil Estradiol	B	Aumento do risco da ocorrência de efeitos adversos do etinil estradiol ¹ .	Monitorar o paciente para sinais de efeitos adversos do etinil estradiol ¹ .
Etravirina	M	Aumento da concentração plasmática de etravirina ¹ .	Normalmente o ajuste de dose não é necessário. Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por etravirina (dor de cabeça, fadiga e mialgia) ¹ .

Everolimo	A	Risco de intoxicação por everolimo ¹ .	Monitorar a concentração plasmática de everolimo e sinais clínicos de intoxicação por everolimo. Redução na dose de everolimo pode ser necessária.
Felodipino	M	Aumento da concentração plasmática e da toxicidade do felodipino ¹ .	Observar para sinais de intoxicação por bloqueadores do canal de cálcio (Edema periférico, tontura, hipotensão, flushing, dor de cabeça). Considerar a redução da dose ou a retirada de um dos medicamentos ¹ .
Femprocoumona	A	Aumento no risco de sangramento ¹ .	O PT ou INR do paciente deve ser monitorado atentamente na adição ou retirada do fluconazol. Além disso, medidas periódicas devem ser realizadas no decorrer do uso concomitante. Ajustar a dose da femprocoumona quando necessária ¹ .
Fenindiona	A	Aumento no risco de sangramento ¹ .	O PT ou INR do paciente deve ser monitorado atentamente na adição ou retirada do fluconazol. Além disso, medidas periódicas devem ser realizadas no decorrer do uso concomitante. Ajustar a dose da fenindiona quando necessária ¹ .
Fenitoína	M	Risco de intoxicação por fenitoína ¹ .	Monitorar os níveis de fenitoína e sinais de intoxicação (ataxia, hiperreflexia, nistagmus e tremor) após a adição de fluconazol ¹ .
Fentanil	A	Resulta em efeito aumentado ou prolongado do opioide (depressão do SNC e depressão respiratória) ¹ .	Cuidado ao indicar o uso desses dois medicamentos! Monitorar o paciente para intoxicação por opioide. Utilizar a menor dose possível de fentanil e aumentar a dose cuidadosamente ¹ .
Flecainida	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante não é recomendado ¹ .

Fluoxetina	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	É recomendada atenção especial a pacientes que utilizam essa associação ¹ .
Fluvastatina	B	Aumento na concentração plasmática de fluvastatina ¹ .	Os resultados clínicos do aumento na concentração plasmática de fluvastatina continuam pouco claros ¹ .
Foscarnet	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	A administração concomitante não é recomendada ¹ .
Fosfato Sódico	A	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	Monitorar o ECG do paciente para possível prolongamento do intervalo QT ¹ .
Fosfenitoína	M	Risco de intoxicação por fenitoína ¹ .	Monitorar os níveis de fenitoína e sinais de intoxicação (ataxia, hiperreflexia, nistagmus e tremor) após a adição de fluconazol ¹ .
Gatifloxacino	A	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	Monitorar o paciente para o prolongamento do intervalo QT ¹ .
Gemifloxacino	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante contra indicado ¹ .
Glibenclamida	B	Pode resultar em hipoglicemia ¹ .	Monitorar a glicemia sanguínea e observar para sinais de hipoglicemia (depressão do SNC e tontura) ¹ .
Glimepirida	M	Aumento da concentração plasmática de glimepirida com risco de hipoglicemia ¹ .	Se o uso for extremamente necessário, monitorar o paciente para sinais de hipoglicemia ¹ .
Glipizida	B	Pode resultar em hipoglicemia ¹ .	Monitorar a glicemia sanguínea e observar para sinais de hipoglicemia (depressão do SNC e tontura) ¹ .
Granisetron	C	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	O uso concomitante contra indicado ¹ .

Halofantrina	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante pode inibir o metabolismo da halofantrina. Atenção ao paciente que faz uso concomitante desses medicamentos ¹ .
Haloperidol	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	É recomendada atenção especial a pacientes que utilizam essa associação ¹ .
Halotane	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	Atenção a pacientes que utilizam esses medicamentos concomitantemente ¹ .
Hidrato de cloral	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	É recomendada atenção especial a pacientes que utilizam essa associação ¹ .
Hidroclorotiazida		Aumento da AUC e da Cmax do fluconazol que pode ser atribuído à redução do clearance renal ² .	
Hidroquinidina	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante não é recomendado ¹ .
Ibutilida	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	É necessário cautela em pacientes que utilizam esses medicamentos concomitantemente ¹ .
Iloperidona	A	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	Monitorar o ECG do paciente para possível prolongamento do intervalo QT ¹ .
Imipramina	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante de fluconazol e antidepressivos tricíclicos não é recomendado ¹ .
Isoflurano	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	Atenção a pacientes que utilizam esses medicamentos concomitantemente ¹ .
Isradipina	A	Pode resultar em	O uso concomitante é contra

		aumento da concentração plasmática de isradipina e de sua toxicidade. Além disso, pode ocorrer cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	indicado. Se ocorrer, observar a ocorrência de intoxicação por bloqueador do canal de cálcio (edema periférico, tontura, hipotensão, flushing e dor de cabeça) ¹ .
Ivacaftor	M	Aumento da exposição ao ivacaftor ¹ .	Para o uso concomitante, a dose de ivacaftor deve ser reduzido para 150mg ao dia ¹ .
Ixabepilona	M	Aumento na concentração plasmática de ixabepilona ¹ .	Considerar o uso de antifúngicos que não sejam inibidores do CYP3A4 . Se esses medicamentos forem utilizados concomitantemente, monitorar o paciente para sinais de intoxicação por ixabepilona e realizar contagem sanguíneas periódicas entre os ciclos de ixabepilona ¹ .
Lapatinib	C	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	O uso concomitante contra indicado em virtude do efeito dos dois medicamentos em prolongar o intervalo QT ¹ .
Levofloxacino	A	Risco elevado de prolongamento do intervalo QTc e torades de pointes ¹ .	Evitar o uso concomitante desses medicamentos principalmente em pacientes com prolongamento QTc prévio. Quando for necessário, utilizar com cautela e monitorar as doses dos medicamentos, ECG e eletrólitos do paciente ¹ .
Levometadil	C	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante contra indicado ¹ .
Lidoflazina	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	É recomendada atenção especial a pacientes que utilizam essa associação ¹ .
Lopinavir	A	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	Monitorar o ECG do paciente para possível prolongamento do intervalo QT ¹ .

Lorcainida	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante não é recomendado ¹ .
Losartan	M	Redução na taxa de conversão do losartan em seu metabólito ativo ¹ .	Monitorar o paciente para o controle da hipertensão ¹ .
Lovastatina	A	Risco aumentado de miopatia e rabdomiolise ¹ .	Monitorar o paciente para sinais de miopatia e rabdomiólise (dor muscular, sensibilidade muscular ou fraqueza muscular). Monitorar os níveis de creatina quinase (CK) e suspender o uso de cerivastatina quando os níveis aumentarem marcadamente ¹ .
Mefloquina	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	Atenção a pacientes que utilizam esses medicamentos concomitantemente ¹ .
Mesoridazina	C	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante contra indicado ¹ .
Metadona	M	Aumento da concentração plasmática da metadona ¹ .	Monitorar o paciente, principalmente na adição ou na retirada do fluconazol em pacientes com uso crônico de metadona ¹ .
Metilergonovina	A	Aumento da concentração plasmática dos derivados da ergot levando a risco de ergotismo (náusea, vômito, isquemia vasospástica) ¹ .	É necessário cautela em pacientes que utilizam esses medicamentos concomitantemente ¹ .
Midazolam	M	Aumento da concentração plasmática de midazolam e risco de intoxicação por esse medicamento ¹ .	Se o uso concomitante dor necessário, considere a possibilidade de reduzir a dose de midazolam e monitore o paciente para sinais de intoxicação (aumento da sedação e do efeito hipinótico) ¹ .

Mifepristona	C	Risco de elevação da concentração plasmática de mifepristona e um risco de prolongamento do intervalo QT ¹ .	O uso concomitante contra indicado. Devido ao elevado tempo de meia vida da mifepristona, o fluconazol só deve ser utilizado 2 semanas após a interrupção da mifepristona ¹ .
Moxifloxacino	A	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	Nunca exceda a dose máxima e o tempo de infusão do moxifloxacino ¹ .
Nateglinida	M	Risco de hipoglicemia por potencialização do efeito da nateglinida ¹ .	Monitorar os níveis glicêmicos do paciente que utiliza nateglinida no momento do início e do final do tratamento com fluconazol ¹ .
Nevirapina	A	Aumento da exposição à nevirapina ¹ .	Observar atentamente o paciente que utiliza esses medicamentos concomitantemente para o desenvolvimento de efeitos adversos relacionados ao uso da nevirapina ¹ .
Nicardipino	M	Aumento da concentração plasmática e da toxicidade do nicardipino ¹ .	Observar para sinais de intoxicação por bloqueadores do canal de cálcio (Edema periférico, tontura, hipotensão, flushing, dor de cabeça). Considerar a redução da dose ou a retirada de um dos medicamentos ¹ .
Nifedipino	M	Aumento da concentração plasmática e da toxicidade do nifedipino ¹ .	Observar para sinais de intoxicação por bloqueadores do canal de cálcio (Edema periférico, tontura, hipotensão, flushing, dor de cabeça). Considerar a redução da dose ou a retirada de um dos medicamentos ¹ .
Nilotinib	C	Aumento da concentração plasmática de nilotinib e risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	O uso concomitante contra indicado ¹ .
Nimodipino	M	Aumento dos níveis séricos de nimodipino ¹ .	Monitorar a pressão arterial do paciente e reduzir a dose de nimodipino quando necessário ¹ .
Nitrofurantoina	A	Risco elevado de	

		intoxicação hepática e pulmonar ¹ .	
Norfloxacino	A	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	Pacientes geriátricos são mais suscetíveis a sofrerem prolongamento de QT. Monitorar atentamente o ECG do paciente ¹ .
Nortriptilina	A	Risco aumentado de intoxicação por nortriptilina e de cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	É necessário cautela em pacientes que utilizam esses medicamentos concomitantemente ¹ .
Octreotida	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	A administração concomitante não é recomendada ¹ .
Ofloxacino	A	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	Pacientes geriátricos são mais suscetíveis a sofrerem com o prolongamento de QT. Monitorar atentamente o ECG do paciente ¹ .
Omeprazol	M	Aumento da concentração plasmática de omeprazol ¹ .	Ajuste na dose de omeprazol não costuma ser necessário, mas deve ser realizado em pacientes com a síndrome de Zollinger-Ellison onde doses elevadas de omeprazol são utilizadas. Monitorar o paciente para eventos adversos do omeprazol (aumento das enzimas hepáticas, dor de cabeça, diarreia e dor abdominal) ¹ .
Ondansetron	C	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	O uso concomitante contra indicado em virtude do efeito dos dois medicamentos em prolongar o intervalo QT. Se o uso associado for extremamente necessário, o monitoramento do eletrocardiograma do paciente é recomendado ¹ .
Oxicodona	M	Aumento na concentração plasmática da oxicodona por redução no seu clearance ¹ .	Quando os dois medicamentos forem utilizados, monitorar os níveis de oxicodona frequentemente, principalmente no início e no

			final do uso do fluconazol ¹ .
Paliperidona	A	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	Monitorar atentamente o ECG do paciente ¹ .
Pazopanib	A	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT e de torsades de pointes ¹ .	É recomendada atenção especial a pacientes que utilizam essa associação. Monitorar a função cardíaca do paciente ¹ .
Pentamidina	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	A administração concomitante não é recomendada ¹ .
Perflutreno (microesferas lipídicas)	A	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	Monitorar o ECG do paciente para possível prolongamento do intervalo QT ¹ .
Pimozida	C	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante contra indicado ¹ .
Pirmenol	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante não é recomendado ¹ .
Posaconazol	A	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	Monitorar ECG do paciente para prolongamento do intervalo QT ¹ .
Prajmalina	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante não é recomendado ¹ .
Prednisona	M	Redução na degradação metabólica da prednisona e aumento na eficácia da prednisona ¹ .	Pacientes em longo tratamento com ambos os medicamentos devem ser observados para sinais de insuficiência adrenal quando o fluconazol for retirado ¹ .
Probucol	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	Atenção a pacientes que utilizam esses medicamentos concomitantemente ¹ .
Procainamida	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes,	O uso concomitante não é recomendado ¹ .

		parada cardíaca) ¹ .	
Proclorperazina	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante não é recomendado ¹ .
Prometazina	A	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	Monitorar atentamente o intervalo QT do paciente ¹ .
Propafenona	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante não é recomendado ¹ .
Protriptilina	A	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	Monitorar o paciente para o prolongamento do intervalo QT ¹ .
Quetiapina	C	Aumento da concentração plasmática de quetiapina e risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	O uso concomitante contra indicado ¹ .
Quinidina	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante não é recomendado ¹ .
Quinina	A	Aumento da concentração plasmática de quinina e risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	Quando o uso concomitante for necessário, monitorar atentamente o comportamento do intervalo QT ¹ .
Ramelteon	M	Aumento da exposição ao ramelteon com aumento dos riscos de reação adversa ¹ .	Monitorar para sinais e sintomas de intoxicação por ramelteon (sonolência, tontura, fadiga, náusea, dor de cabeça e insônia) ¹ .
Ranolazina	A	Aumento da concentração plasmática de ranolazina ¹ .	A dose máxima de ranolazina deve ser de 500 mg 2 vezes ao dia ¹ .
Rifabutina	A	Elevação da concentração sérica de rifabutina e potencial de intoxicação por esse	Monitorar atentamente os pacientes que utilizam esses medicamentos concomitantemente para sinais de intoxicação por

		medicamento (uveíte, dor ocular, fotofobia, distúrbios visuais, perda de visão) ¹ .	rifabutina. Caso o paciente desenvolva uveíte, a rifabutina deve ser retirada e deve ser aplicado corticoide tópico e agentes midriáticos ¹ .
Rifampicina	M	Redução da concentração sérica e da efetividade do fluconazol ¹ . Aumento da metabolização do fluconazol ² .	Avaliar a eficácia do antifúngico e, se necessário, considerar o aumento na dose do medicamento ^{1,2} .
Rifapentina	M	Perda da eficácia do fluconazol ¹ .	Monitorar a eficácia do fluconazol e ajustar a dose quando necessário ¹ .
Rilpivirina	M	Pode resultar em aumento na concentração plasmática de rilpivirina e redução na concentração de fluconazol ¹ .	Não é necessário ajuste na dose de rilpivirina. Contudo, deve-se monitorar a eficácia do tratamento antifúngico ¹ .
Risperidona	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	É recomendada atenção especial a pacientes que utilizam essa associação ¹ .
Rivaroxaban	M	Aumento na concentração plasmática de rivaroxaban e aumento do risco de sangramento ¹ .	Atenção, durante o uso concomitante, para sinais de sangramento ¹ .
Rosuvastatina	M	Aumento da exposição a rosuvastatina com risco de desenvolver miopatia e rabdomiolise ¹ .	Monitorar o paciente para sinais de miopatia e rabdomiólise (dor muscular, sensibilidade muscular ou fraqueza muscular). Monitorar os níveis de creatina quinase (CK) e suspender o uso de rosuvastatina quando os níveis aumentarem marcadamente ¹ .
Salmeterol	C	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	O uso concomitante contra indicado ¹ .
Saquinavir	M	Aumento da exposição ao saquinavir ¹ .	O ajuste da dose de saquinavir pode ser necessário ¹ .

Sertindol	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	É recomendada atenção especial a pacientes que utilizam essa associação ¹ .
Silodosin	M	Aumento nas concentrações de silodosin ¹ .	Monitorar o paciente para a presença de efeitos colaterais de silodosin (Ejaculação retrógrada, tontura, diarreia, hipotensão ortostática, dor de cabeça, nasofaringite e congestão nasal) ¹ .
Sinvastatina	A	Aumento no risco de miopatia e rabdomiólise ¹ .	Monitorar o paciente para sinais de miopatia e rabdomiólise (dor muscular, sensibilidade muscular ou fraqueza muscular). Monitorar os níveis de creatina quinase (CK) e suspender o uso de sinvastatina quando os níveis aumentarem marcadamente ¹ .
Sirolimo	A	Risco de intoxicação por sirolimo(anemia, leucopenia, trombocitopenia, hipocalemia e diarreia) ¹ .	Monitorar a concentração plasmática de sirolimo e a ocorrência de reação adversa por sirolimo ¹ .
Solifenacina	A	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT e de aumento da concentração plasmática de solifenacina ¹ .	Monitorar o paciente para alterações no intervalo QT. Redução na dose de solifenacina pode ser necessária ¹ .
Sorafenib	C	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT e de surgimento de arritmias cardíacas ¹ .	O uso concomitante contra indicado ¹ .
Sotalol	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	Atenção a pacientes que utilizam esses medicamentos concomitantemente. Monitorar ECG atentamente ¹ .
Sulfametoxazol + Trimetoprima	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes,	Atenção a pacientes que utilizam esses medicamentos concomitantemente ¹ .

		parada cardíaca) ¹ .	
Sultoprina	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	É recomendada atenção especial a pacientes que utilizam essa associação ¹ .
Sunitinib	C	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	O uso concomitante contra indicado em virtude do efeito dos dois medicamentos em prolongar o intervalo QT ¹ .
Tacrolimo	M	Aumento da concentração plasmática de tacrolimo ¹ .	Monitorar os níveis de tacrolimo e ajustar a dose quando necessário. Monitorar o paciente para sinais de efeitos adversos ao tacrolimo (nefrotoxicidade, hiperglicemia e hipercalemia) ¹ .
Tansulosina	M	Aumento na exposição à tansulosina ¹ .	Atenção ao utilizar essas duas medicações, principalmente em pacientes que utilizam doses maiores do que 0,4 mg de tansulosina. Monitorar pacientes para sinais de reações adversas à tansulosina (hipotensão postural, tontura e síncope) ¹ .
Telavancina	A	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	Quando o uso concomitante for necessário, monitorar atentamente a função cardíaca ¹ .
Telitrofina	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	Atenção a pacientes que utilizam esses medicamentos concomitantemente ¹ .
Terfenadina	C	Aumento da concentração plasmática de terfenadina e de seus metabólitos ativos e pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante contra indicado ¹ .
Tetrabenazina	A	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT e de	Monitorar o ECG do paciente para possível prolongamento do intervalo QT ¹ .

		torsade de pointes ¹ .	
Tioridazina	C	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante contra indicado ¹ .
Tipranavir	M	Aumento da exposição ao tipranavir e possibilidade de reações adversas ¹ .	Um ajuste de dose não é necessário, contudo o uso de doses maiores que 200mg ao dia de fluconazol não é recomendado ¹ . Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por tipranavir (Aumento dos perfis lipídicos e das enzimas hepáticas, vômito, diarreia, fadiga, dor de cabeça e rash) ¹ .
Tolbutamida	B	Pode resultar em hipoglicemia ¹ .	Monitorar a glicemia sanguínea e observar para sinais de hipoglicemia (depressão do SNC e tontura) ¹ .
Tolvaptan	A	Aumento da concentração plasmática de tolvaptan ¹ .	O uso concomitante deve ser evitado ¹ .
Toremifena	A	Risco aumentado de apresentar torsade de pointes ¹ .	Se o tratamento com fluconazol for necessário, a interrupção do uso de toremifena é recomendada. Quando o uso concomitante for necessário, monitorar atentamente o prolongamento QT. Monitorar o ECG no baseline e durante o tratamento ¹ .
Trazodona	A	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	Monitorar o paciente para alterações no intervalo QT. Redução na dose de trazodona pode ser necessária ¹ .
Treitinoína	M	Risco de intoxicação por treitinoína ¹ .	Monitorar o paciente para sinais de intoxicação (dor de cabeça, febre, fraqueza e fadiga) ¹ . Se isso ocorre a dose de treitinoína teve ser reduzida ¹ .
Triazolan	A	Aumento na concentração de triazolan e risco de	O uso concomitante não é recomendado. Se o uso for extremamente necessário,

		intoxicação por esse medicamento (sedação excessiva e efeito hipnótico prolongado) ¹ .	reduzir a dose do triazolam e monitorar para sintomas de intoxicação por triazolam ¹ .
Trifluoperazina	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante não é recomendado ¹ .
Trimetrexato	M	Aumento da toxicidade do trimetrexato (Supressão da medula óssea, disfunção hepática e renal, ulcerações gastrointestinais) ¹ .	Quando for clinicamente possível, evitar essa associação. Monitorar os níveis séricos de trimetrexato e sua toxicidade ¹ .
Trimipramina	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante de fluconazol e antidepressivos tricíclicos não é recomendado ¹ .
Trióxido de arsênio	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante não é recomendado ¹ .
Valdecóxib	M	Aumento da concentração plasmática de valdecóxib e do risco de efeitos adversos ¹ .	Monitorar para sinais de intoxicação por valdecóxib (dor de cabeça, náusea, vômito e dor abdominal) ¹ .
Vandetanib	A	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT e da ocorrência de torsades de pointes e de taquicardia ventricular ¹ .	O uso concomitante contra indicado. Se o uso for necessário, monitorar o ECG do paciente frequentemente. Se o intervalo QTc for maior que 500 milissegundos, descontinuar o uso até que o intervalo volte para menos de 450 milissegundo e, depois, reduza a dose do medicamento ¹ .
Vardenafil	C	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	O uso concomitante contra indicado ¹ .
Vasopressina	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado,	Atenção a pacientes que utilizam esses medicamentos concomitantemente ¹ .

		torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	
Vemurafenib	A	Risco elevado de prolongamento do intervalo QT ¹ .	O uso concomitante é contra indicado. Não iniciar esse tratamento em pacientes com intervalo QT maior que 500 milissegundos. Nos pacientes com intervalo menor do que 500 milissegundos realizar um ECG antes do início do uso, depois mensalmente nos primeiros 3 meses, seguido por exames trimestrais ou conforme a necessidade clínica. Além disso, realizar ECG e monitorar os eletrólitos a cada ajuste de dose. Se o intervalo QT subir para mais de 500 milissegundos, suspender o uso dos dois medicamentos até que o intervalo QT volta ao normal. Quando o intervalo QT ficar permanentemente maior que 500 milissegundo ou quando o aumento for maior do que 60 milissegundo do valor de baseline, não utilizar mais o vemurafenib ¹ .
Vilazodona	M	Aumento na concentração plasmática de vilazodona ¹ .	No uso concomitante, a dose de vilazodona deve ser reduzida a 20 mg em pacientes que apresentam intolerância a efeitos adversos ¹ .
Vinblastina	M	Aumento na concentração plasmática de vinblastina ¹ .	Monitorar o paciente para possíveis efeitos neurotóxicos. Ajustar a dose dos medicamentos quando necessário ¹ .
Vincristina	M	Aumento na concentração plasmática da vincristina com risco de neurotoxicidade ¹ .	Atenção na utilização concomitante desses medicamentos ¹ .
Vincristina lipossomal	M	Aumento na concentração plasmática de vincristina ¹ .	Monitorar o paciente para possíveis efeitos neurotóxicos. Ajustar a dose dos medicamentos quando

			necessário ¹ .
Vinorelbina	M	Aumento na concentração plasmática de Vinorelbina ¹ .	Monitorar o paciente para possíveis efeitos neurotóxicos. Ajustar a dose dos medicamentos quando necessário ¹ .
Voriconazol	A	Aumento da concentração plasmática de voriconazol ¹ .	A coadministração desses dois medicamentos concomitantemente deve ser evitada em qualquer dosagem. O monitoramento da concentração plasmática de voriconazol deve ser realizada quando esse é utilizado logo após o uso do fluconazol, principalmente se for utilizando em até 24h após a última dose de fluconazol ¹ .
Warfarina	A	Aumento no risco de sangramento ¹ .	O PT ou INR do paciente deve ser monitorado atentamente na adição ou retirada do fluconazol. Além disso, medidas periódicas devem ser realizadas no decorrer do uso concomitante. Ajustar a dose da warfarina quando necessária ¹ .
Zidovudina	B	Aumento na concentração de zidovudina ¹ .	Monitorar o paciente para a ocorrência de efeitos adversos a zidovudina. Reduzir a dose de zidovudina quando necessário ¹ .
Ziprasidona	C	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	O uso concomitante contra indicado ¹ .
Zolmitriptan	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	Atenção a pacientes que utilizam esses medicamentos concomitantemente ¹ .
Zotepina	A	Pode resultar em cardiotoxicidade (QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca) ¹ .	É recomendada atenção especial a pacientes que utilizam essa associação ¹ .

Referências:

- 1- Klasco RK (Ed): Drugdex System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA.
- 2- Kastrup EK (Ed): Drug Facts and Comparisons 2012. Saint Louis Wolters Kluwer. 2012
- 3- Klasco RK (Ed). Martindale: the extra pharmacopoeia. [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2011.
- 4- Tatro D.S. Drug Interaction Facts: The authority on drug interactions 2011. Wolters Kluwer. San Carlos, California

Omeprazol

Indicação:

FDA: Doença do refluxo gastrointestinal¹.

Off-Label: Distúrbios gastrointestinais induzidos por medicamentos¹.

Mecanismo de ação:

O omeprazol inibe, seletivamente, e de forma irreversível a bomba de H⁺. Tanto a secreção basal quanto a secreção estimulada são inibidas pelo omeprazol¹.

O omeprazol não apresenta atividades anticolinérgicas nem antihistamínicas¹.

Farmacocinética:

Biodisponibilidade: 30% a 40%¹.

Efeito de alimentos: A taxa de absorção é afetada pela presença de alimento¹.

C_{máx.}:

Cápsula simples: 10 a 90 minutos¹.

Cápsula de liberação prolongada: 30 min a 3.5 horas¹.

Distribuição: V_d - 0,34 L/Kg.

Ligação a proteínas: 95% a 96%¹.

Excreção:

Bile: 16% - 19%¹.

Fecal: 18% - 23%¹.

Renal: 70% - 77%¹.

Clearance: 500 – 600 mL/min¹.

Tempo de meia vida: 0,5 – 1 hora¹.

Dose:

- Adultos: 20 a 40mg 1 ou 2x ao dia.

- Crianças:

20kg ou mais: 20 mg/dia².

10kg a 20kg: 10mg/dia².

5kg a 10kg: 5mg/dia².

Indicadores críticos:

- Observar se há redução do desconforto gástrico após o início do uso¹.

- Magnésio sérico antes do início e durante o uso prolongado¹.

Complicações:

Complicação	Manejo
Dermatológicas: Eritema multiforme*, Síndrome de Stevens-Johnson*, Necrose epidérmica Tóxica*.	
Gastrointestinal: Dor abdominal, Diarreia, Flatulência, Náusea, Vômito.	
Hematológica: Agranulocitose*, Anemia hemolítica*.	
Hepática: Falência hepática*, Necrose hepática*, Encefalopatia hepática*.	
Imunológico: Anafilaxia*.	
Musculoesquelético: Fraturas*, Rabdomiólise*.	
Neurológica: Dor de cabeça.	
Renal: Nefrite Intersticial*.	

Contraindicação:

Informações ao paciente:

- Informa sobre o risco de desenvolvimento de osteoporose¹.

- Solicitar que o paciente informe a ocorrência de diarreia persistente após o início do uso¹.

- Solicitar que o paciente relate imediatamente sintomas de hipomagnesemia (palpitação, tontura ou contração muscular involuntária)¹.

- Solicitar que o paciente tome o medicamento 1 hora antes das refeições¹.

- Paciente que não consegue engolir a cápsula deve ser orientado a abri-la e despejar o conteúdo em uma colher grande contendo suco de maçã¹.

Interações medicamentosas:

Medicamento:	Risco:	Descrição:	Manejo:
Acetohexamida	M⁴	Elevação do nível sérico das sulfoniluréias ⁴ .	Monitorar o paciente e ajustar a dose da sulfoniluréia quando necessário ⁴ .
Ácido Acetilsalicílico	B	AAS com revestimento entérico pode dissolver mais rápido causando desconforto gástrico.	Evitar o uso concomitante.
Alprazolam	M¹ B⁴	Pode resultar em intoxicação por benzodiazepínico (depressão do SNC, ataxia e letargia).	Monitorar o paciente e ajustar a dose quando necessário. Considerar a alteração do triazolol por lorazepam, oxazepam ou temazepam.
Ampicilina	M	Redução da biodisponibilidade da ampicilina.	Monitorar o paciente para a efetividade da ampicilina.
Armodafinila	M	Aumento da exposição ao omeprazol.	Observar o paciente. Redução na dose do omeprazol pode ser necessária
Atazanavir	A	Redução da concentração de atazanavir com risco de falha terapêutica e possível desenvolvimento de resistência.	Uso concomitante não é recomendado. Caso seja necessário, recomenda-se a utilização de no máximo 20mg de omeprazol 12h antes do uso do atazanavir.
Bendamustina	A	Redução da eficácia da bendamustina.	Considerar a utilização de um tratamento alternativo ao omeprazol.
Bosutinibe	A	Redução da exposição ao bosutinibe.	Evitar o uso concomitante. Se o uso de antiácido for necessário, optar por um antiácido de curta duração ou

			um inibidor da histamina-2.
Carbamazepina	M	Risco de intoxicação por carbamazepina.	Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por carbamazepina (ataxia, nistagmo, diplopia, dor de cabeça, vômito, apneia, tontura e coma).
Cetoconazol	M	Perda da efetividade do cetoconazol.	O uso concomitante não é recomendado. Se for extremamente necessário, monitorar, intensamente, a eficácia terapêutica do cetoconazol.
Cianocobalamina	B^{1,4}	Redução na absorção de cianocobalamina.	Substituir a cianocobalamina por ranitidina, famotidina ou sulcrafato ¹ . Administrar a cianocobalamina intramuscular ou subcutânea ^{1,4} .
Ciclosporina	M	Pode resultar em concentrações alteradas de ciclosporina.	Monitorar os níveis séricos de ciclosporina e ajustar a dose quando necessário.
Cilostazol	M	Pode resultar em aumento da exposição e da eficácia do cilostazol e de um de seus metabólitos ativos.	Considerar a redução da dose do cilostazol de 100mg 2x/dia para 50mg 2x/dia.
Citalopram	A	Risco de elevação da concentração plasmática de citalopram com possibilidade de desenvolver prolongamento do intervalo QT.	O uso concomitante não é recomendado. Se a utilização for necessária não exceder 20mg/dia de omeprazol. Monitorar o ECG e descontinuar o citalopram em pacientes com QTc maior do que 500 milissegundos.
Clobazam	M	Aumento da exposição ao metabólito ativo do clobazam.	Ajuste de dose do clobazam pode ser necessário.
Clonazepam	B⁴	Pode resultar em intoxicação por benzodiazepínico (depressão do SNC, ataxia e letargia).	Monitorar o paciente e ajustar a dose quando necessário. Considerar a alteração do triazolol por lorazepam, oxazepam ou temazepam.
Clopidogrel	A	Redução da eficácia terapêutica do	Uso concomitante não é recomendado. Caso seja

		clopidogrel.	necessário, recomenda-se a substituição por lansoprazol, dexlansoprazol ou pantoprazol.
Clorazepato	A	Risco de intoxicação por clorazepato.	Substituir o omeprazol por ranitidina, sucralfato ou pantoprazol.
Clordiazepóxido	B⁴	Pode resultar em intoxicação por benzodiazepínico (depressão do SNC, ataxia e letargia).	Monitorar o paciente e ajustar a dose quando necessário. Considerar a alteração do triazolol por lorazepam, oxazepam ou temazepam.
Clorpropamida	M⁴	Elevação do nível sérico das sulfoniluréias ⁴ .	Monitorar o paciente e ajustar a dose da sulfoniluréia quando necessário ⁴ .
Clozapina	A	Redução da exposição e da efetividade da clozapina.	No uso concomitante, considerar a redução na dose da clozapina. Na suspensão do omeprazol, monitorar o paciente para intoxicação por clozapina e ajustar a dose quando necessário.
Dabrafenibe	A	Redução da biodisponibilidade do dabrafenibe e redução da concentração do omeprazol.	Se possível, substituir o omeprazol durante o período do uso do dabrafenibe. Caso o uso concomitante seja necessário, verificar a eficácia do dabrafenibe.
Dasatinibe	A	Redução da concentração plasmática e da exposição ao dasatinibe.	O uso concomitante não é recomendado. Se o uso de antiácido for necessário, optar por um antiácido de curta duração que deve ser administrado 2 horas antes ou 2 horas após o uso do dasatinibe.
Delavirdina	A	Redução dos níveis séricos de delavirdina.	A administração crônica de omeprazol e delavirdina não é recomendada.
Diazepam	B^{1,4}	Pode resultar em elevação e prolongamento do efeito do diazepam.	Monitorar o paciente e ajustar a dose quando necessário. Considerar a alteração do triazolol por lorazepam, oxazepam ou temazepam.
Digoxina	M	Risco de intoxicação por digoxina.	Monitorar os níveis de digoxina e os sinais de intoxicação em pacientes utilizando digoxina e

			omeprazol, especialmente na introdução ou retirada do omeprazol.
Dissulfiram	M	Pode resultar em intoxicação por dissulfiram.	Monitorar pacientes que utilizam ambos medicamentos com especial atenção ao estado mental do paciente. Alteração na dose de ambos os medicamentos pode ser necessária.
Erlotinibe	A	Redução da absorção do erlotinib.	O uso concomitante não é recomendado. Substituir o omeprazol por antiácido é administrá-lo com algumas horas de distância do erlotinib.
Estazolam	B⁴	Pode resultar em intoxicação por benzodiazepínico (depressão do SNC, ataxia e letargia).	Monitorar o paciente e ajustar a dose quando necessário. Considerar a alteração do triazolom por lorazepam, oxazepam ou temazepam.
Fenitoína	M	Aumento do risco de intoxicação por fenitoína.	Monitorar o paciente para sinais de intoxicação (ataxia, hiperreflexia, tremor e nistagmo). Em paciente que utilizam mais de 20mg/dia de omeprazol, monitorar os níveis de fenitoína. Ajustar a dose de fenitoína, quando necessário.
Ferro	M	Redução na biodisponibilidade de ferro.	Monitorar a efetividade do tratamento com ferro. Considerar a aplicação de ferro de forma parenteral.
Fluconazol	M	Pode resultar no aumento da concentração plasmática de omeprazol.	A redução na dose do omeprazo só costuma ser necessária em pacientes que utilizam doses muito elevadas de omeprazol (mais de 240mg/dia). Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por omeprazol (aumento nas enzimas hepáticas, diarreia, dor de cabeça e dor abdominal).
Flurazepam	B⁴	Pode resultar em intoxicação por benzodiazepínico	Monitorar o paciente e ajustar a dose quando necessário.

		(depressão do SNC, ataxia e letargia).	Considerar a alteração do triazolol por lorazepam, oxazepam ou temazepam.
Fluvastatina	B	Aumento da concentração sérica da fluvastatina.	Monitorar o paciente para miopatia e rabdomiolyse.
Fosfenitoína	M	Aumento do risco de intoxicação por fenitoína.	Monitorar o paciente para sinais de intoxicação (ataxia, hiperreflexia, tremor e nistagmo). Em paciente que utilizam mais de 20mg/dia de omeprazol, monitorar os níveis de fenitoína. Ajustar a dose de fenitoína, quando necessário.
Glibenclamida	M⁴	Elevação do nível sérico das sulfoniluréias ⁴ .	Monitorar o paciente e ajustar a dose da sulfoniluréia quando necessário ⁴ .
Indinavir	A	Redução da concentração de indinavir com risco de falha terapêutica e possível desenvolvimento de resistência.	Uso concomitante não é recomendado. Caso seja necessário, recomenda-se a introdução de ritonavir à terapia.
Itraconazol	M^{1,4}	Pode resultar em perda da efetividade do itraconazol.	O itraconazole deve ser administrado com uma bebida de cola em pacientes que recebem um inibidor de ácido gástrico, tais como o omeprazol.
Metotrexato	A	Aumento da concentração do metotrexato e de seus metabólitos com risco de intoxicação.	Observar o paciente para sinais de intoxicação por metotrexato e monitorar os níveis plasmáticos do medicamento. Descontinuar o uso de omeprazol se necessário.
Midazolam	M¹ B⁴	Pode resultar em intoxicação por benzodiazepínico (depressão do SNC, ataxia e letargia).	Monitorar o paciente e ajustar a dose quando necessário. Considerar a alteração do triazolol por lorazepam, oxazepam ou temazepam.
Mofetil Micofenolato	A	Reduz a exposição ao ácido micofenólico (metabólito ativo do micofenolato) causando risco de	Monitorar o nível de micofenolato e elevar a dose se necessário ou substituir o micofenolato comum (Cellcept®) micofenolato com revestimento entérico

		episódios de rejeição.	(Myfortic®).
Nelfinavir	A	Redução da concentração de nelfinavir com risco de falha terapêutica e possível desenvolvimento de resistência.	Uso concomitante não é recomendado.
Nilotinibe	M	Redução da absorção do nilotinibe e de sua biodisponibilidade.	Evitar o uso concomitante. Substituir o omeprazol por antiácido ou inibidor de H2 e utilizar o nilotinibe com, pelo menos 2 horas de diferença entre eles.
Ponatinibe	A	Redução da biodisponibilidade e da exposição ao ponatinibe.	Evitar o uso concomitante. Caso seja necessário o uso, monitorar o paciente para sinais de inefetividade do ponatinibe.
Posaconazol	M	Redução nos níveis plasmáticos de posaconazol.	O uso concomitante não é recomendado. Se for extremamente necessário, monitorar, intensamente, a eficácia terapêutica do posaconazol.
Raltegravir	M	Pode resultar no aumento da concentração sérica de raltegravir.	Não é recomendado o ajuste de dose do raltegravir. Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por raltegravir (Sintomas gastrointestinais, miopatia e rabdomiolise, anemia e neutropenia).
Rifampicina	M	Redução na concentração plasmática de rifampicina	O uso concomitante deve ser evitado.
Rilpivirina	C	Redução da concentração de rilpivirina com risco de inefetividade terapêutica.	Uso concomitante é contraindicado.
Risedronato	M	Aumento na biodisponibilidade do risedronato	O uso concomitante não é recomendado.
Saquinavir	M	Pode resultar em aumento da exposição ao saquinar e aumento na sua concentração	Deve ser dada atenção especial à pacientes que utilizam saquinavir e ritonavir pois a concentração do saquinavir aumentará ainda

		máxima.	mais. Monitorar o paciente para sintomas de intoxicação por saquinavir (sintomas gastrointestinais, elevação dos triglicérides, prolongamento de QT e trombose de veias profundas). Ajustar a dose do saquinavir quando necessário.
Tacrolimo	A	Aumento da exposição ao tacrolimo.	Monitorar as concentrações sanguíneas de tacrolimo e ajustar a dose quando necessário.
Tipranavir	M	Resulta na redução da concentração de omeprazol.	A dose de omeprazol pode necessitar de aumento.
Tolbutamida	M⁴	Elevação do nível sérico das sulfoniluréias ⁴ .	Monitorar o paciente e ajustar a dose da sulfoniluréia quando necessário ⁴ .
Triazolam	M¹ B⁴	Pode resultar em intoxicação por benzodiazepínico (depressão do SNC, ataxia e letargia).	Monitorar o paciente e ajustar a dose quando necessário. Considerar a alteração do triazolam por lorazepam, oxazepam ou temazepam.
Vismodegibe	A	Redução da exposição ao vismodegibe.	O aumento da dose do vismodegibe não compensará a redução da exposição. Se o uso concomitante for necessário, monitorar o paciente para redução da efetividade do vismodegibe.
Voriconazol	M	Aumento da concentração plasmática de voriconazol.	Reduzir a dose do omeprazol pela metade em pacientes que utilizam 40mg/dia ou mais de omeprazol. Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por omeprazol (aumento nas enzimas hepáticas, diarreia, dor de cabeça e dor abdominal).
Warfarina	M^{1,4}	Pode resultar em aumento no INR e na potência do anticoagulante.	Monitorar o INR quando o omeprazol é incluído, tem dose alterada ou é retirado do tratamento. Ajustar a dose da warfarina quando necessário.

Interação com fitoterápicos

Medicamento:	Risco:	Descrição:	Manejo:
Erva de São João	M	Redução na concentração sérica de omeprazol.	Evitar o uso concomitante.
Ginkgo Biloba	M	Redução na efetividade do omeprazol.	Evitar o uso concomitante.
Cramberry	M	Redução na efetividade do omeprazol.	Evitar o uso regular de cramberry. Uso esporádico não aparenta causar problema.

Referências:

- 1- Klasco RK (Ed): Drugdex System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA.
- 2- Kastrup EK (Ed): Drug Facts and Comparisons 2012. Saint Louis Wolters Kluwer. 2012
- 3- Klasco RK (Ed). Martindale: the extra pharmacopoeia. [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2011.
- 4- Tatro D.S. Drug Interaction Facts: The authority on drug interactions 2011. Wolters Kluwer. San Carlos, California

Paracetamol

Indicação:

Dor e Febre¹⁻³.

Mecanismo de ação:

O mecanismo de ação é desconhecido. Acredita-se que atue inibindo a síntese de prostaglandina a nível central¹.

Farmacocinética:

Biodisponibilidade: 85% a 95%¹.

Efeito de alimentos: A quantidade absorvida não é alterada, contudo Cmax é mais demorado¹.

Cmáx.: 1 hora em adultos; 30 minutos em crianças¹.

Distribuição:

Adulto: 0,7 a 1L/Kg¹.

Criança: 0,7 a 1,2L/Kg¹.

Ligação a proteínas: 10% a 25%¹.

Excreção:

Bile: 2,6%¹.

Fecal: menos de 5% (inalterado)¹.

Tempo de meia vida:

Adulto: 2 a 3 horas¹.

Criança: 1,5 a 4,2 horas¹.

Neonato: 4 a 11 horas¹.

Dose:

- Adultos: Dose máxima 4000mg/Dia¹.

Dor e febre: 650mg a 1000mg até de 4 em 4 horas¹.

- Crianças: Dose máxima 75mg/kg/dia¹.

Menos de 60kg: 10mg a 15mg/Kg/dose. Até de 4 em 4 horas¹.

Mais 60 kg: 650mg a 1000mg até de 4 em 4 horas (não exceder o limite diário de 4000mg)¹.

Indicadores críticos:

Redução da febre¹.

Redução da dor¹.

Complicações:

Complicação	Manejo
Dermatológicas: Prurido ¹ .	
Gastrointestinal: Constipação ¹ , náusea ¹ e vômito ¹ .	
Hematológico: Neutropenia ² , Pancitopenia ² , Trombocitopenia ² , Anemia hemolítica ² .	
Hepática: Falência hepática ¹ .	
Imunológico: Rash ² , Anafilaxia ^{*1} .	
Neurológico: Dor de cabeça ¹ , insônia ¹ , agitação ^{1,2} , Desorientação ² , Tontura ² .	
Renal: Há relatos de dano renal ² .	
Respiratório: Atelectasia ¹ , Pneumonitis ^{1*} .	

Contraindicação:

- Doença hepática ativa e severa¹.
- Pacientes etilistas (limitar o uso a, no máximo, 2g/dia)

Informações ao paciente:

O consumo exagerado pode causar dano hepático severo, ou até mesmo a morte.

Hipovolemia (inclusive por desidratação) aumentam os riscos de dano hepático.

Interações medicamentosas:

Medicamento:	Risco:	Descrição:	Manejo:
Acenocumarol	M	Potencialização do efeito do anticoagulante ¹ .	Orientar ao paciente que seja cauteloso quanto ao consumo de paracetamol ¹ . Orientar o paciente a não utilizar mais do que 2g de paracetamol/dia e por poucos dias ¹ .
Amiodarona	M	Risco de intoxicação por paracetamol ¹ .	O uso concomitante deve ser evitado. Se for necessário, monitorar a função hepática ¹ .
Busulfan	M	Redução no clearance do busulfan ¹ .	O uso do paracetamol deve ser suspenso 72 horas antes do uso do busulfan ¹ .
Carbamazepina	M	Aumento do risco de hepatotoxicidade ¹ .	Nas doses usuais de ambos medicamentos nenhum monitoramento é necessário ¹ .
Carvão ativado		Reduz a absorção do paracetamol no trato gastrointestinal ² .	
Cloranfenicol	B	Intoxicação por cloranfenicol ¹ .	Monitorar a concentração plasmática de cloranfenicol e ajustar a dose quando necessário ¹ .
Colestiramina	B	Redução da efetividade do paracetamol ¹ .	Administrar paracetamol 1h antes ou de 3h a 4h após o uso de colestiramina ¹ .
Deferasirox	M	Elevação da concentração de Paracetamol ¹ .	Monitorar os pacientes para sinais de intoxicação ¹ .
Diflunisal	M	Risco de hepatotoxicidade e intoxicação por paracetamol ¹ .	O uso concomitante deve ser evitado. Se for necessário, monitorar a função hepática ¹ .
Exenatide	B	Redução da biodisponibilidade do paracetamol ¹ .	Se for tomado 1h antes do exenatide, a AUC, Tmax. e Cmax do paracetamol não são afetados ¹ .
Fenitoína	M	Redução do efeito do paracetamol e risco de hepatotoxicidade ^{1,2} .	Pacientes em uso de fenitoína devem evitar o uso de doses elevadas ou contínuas de paracetamol ¹ .
Fenobarbital		Potencialização do risco de hepatotoxicidade por doses elevadas ou crônicas de	

		fenobarbital ² . Risco de redução do efeito do paracetamol ² .	
Fenoldopam	B	Redução da concentração de fenoldopam ¹ .	Monitorar o paciente para sinais e sintomas de intoxicação por fenoldopam ¹ .
Fosfenitoína	M	Redução do efeito do paracetamol e risco de hepatotoxicidade ¹ .	Pacientes em uso de fenitoína devem evitar o uso de doses elevadas ou contínuas de paracetamol ¹ .
Isoniazida	M	Aumento no risco de hepatotoxicidade ¹ .	O uso de paracetamol deve ser limitado ¹ .
Lamotrigina	B	Redução na efetividade da lamotrigina ^{1,2} .	O uso ocasional de paracetamol não afeta a efetividade da lamotrigina ¹ . Monitorar a efetividade clínica da lamotrigina. Aumentos de rotina da dose de lamotrigina não são necessários, a menos que se note uma redução na efetividade do medicamento ¹ . O uso ocasional de paracetamol não afeta a efetividade da lamotrigina ¹ .
Metirapona	B	Risco de hepatotoxicidade e intoxicação por paracetamol ¹ .	Utilizar doses baixas de paracetamol ¹ . Alternativamente é a utilização do outro analgésico ¹ .
Sulfinpirazona	M	Risco de hepatotoxicidade por paracetamol ^{1,2} . Redução do efeito terapêutico do paracetamol ² .	O uso concomitante deve ser evitado. Se for necessário, monitorar a função hepática ¹ .
Warfarina	M	Risco de sangramento ^{1,2} .	Orientar ao paciente que seja cauteloso quanto ao consumo de paracetamol ¹ . A elevação do INR ocorre de 1 a 2 semanas após o uso de paracetamol em doses moderadas e elevadas (2-4g/dia) ¹ . Monitorar o INR quanto o tratamento contínuo com paracetamol é iniciado ou interrompido ¹ .

Zidovudina	M	Pode ocorrer neutropenia e hepatotoxicidade ¹ .	Evitar o uso concomitante. A alternativa é o uso de AAS ou ibuprofeno ¹ . Se o uso for necessário, monitorar hemograma e função hepática ¹ .
------------	---	--	--

Interação com Etano:

- Elevação da hepatotoxicidade^{1,2}.

Referências:

- 1- Klasco RK (Ed): Drugdex System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA.
- 2- Kastrup EK (Ed): Drug Facts and Comparisons 2012. Saint Louis Wolters Kluwer. 2012
- 3- Klasco RK (Ed). Martindale: the extra pharmacopoeia. [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2011.
- 4- Tatro D.S. Drug Interaction Facts: The authority on drug interactions 2011. Wolters Kluwer. San Carlos, California.

Metoclopramida

Indicação:

Náusea¹⁻⁴.

Off-label: indigestão¹.

Mecanismo de ação:

Promove a motilidade do trato gastrointestinal superior, sensibilizando os tecidos para a ação da acetilcolina, que é independente da inervação vagal intacta e não estimula as secreções gástricas, biliares, ou pancreático. Ele acelera o esvaziamento gástrico e do trânsito intestinal, aumentando a amplitude das contrações gástricas, relaxando o esfíncter pilórico e do bulbo duodenal, e aumentando o peristaltismo do duodeno e jejuno. Além disso, possui propriedade anti-emética que é atribuída à inibição de receptores de dopamina central e periférico¹.

Farmacocinética:

Biodisponibilidade: 80% +/- 15,5%¹.

Efeito de alimentos: Desconhecido¹.

C_{máx.}: 1h a 2h¹.

Distribuição:

Adulto: 3,5L/Kg¹.

Criança: 1,93L/Kg a 4,4L/Kg¹.

Ligação a proteínas: 30%¹.

Excreção:

Renal: 85% sendo metade na forma inalterada¹.

Fecal: 2%¹.

Tempo de meia vida:

Adulto: 5h a 6h¹.

Criança: 4,1h a 4,5h¹.

Dose:

- até 20mg a cada 6 horas para náusea severa⁴.

Indicadores críticos:

- Melhora da náusea¹.
- Nível de hidratação do paciente¹.
- Pressão arterial¹.
- Sinais de efeitos extrapiramidais¹.

Complicações:

Complicação	Manejo/observações
Cardiovascular: Hipotensão ³ , Hipertensão ³ e Taquicardia supraventricular ³ .	
Endócrino: Hiperaldosteronismo ³ , Hiperprolactinemia ³ , Retenção hídrica ¹ .	Os casos relatados de hiperaldosteronismo ocorreram em pacientes com problemas hepáticos ³ .
Efeitos Extrapiramidais: Reações distônicas-discinéticas ³ , Parkinsonismo ³ , Discinesia tardia ^{1,3} .	Reações distônicas-discinéticas são mais comuns em crianças e jovens-adultos ³ .
Gastrointestinal: Náusea e vômito ¹ .	
Hematológico: Agranulocitose ³ .	A agranulocitose foi resolvida após 2 a 3 semanas de suspensão do uso da metoclopramida ³ .
Neurológico: Depressão ³ , Insônia ³ e crise de choro ³ , astenia ¹ , dor de cabeça ¹ e sonolência ¹ .	Os efeitos no SNS tendem a ser dose dependente ³ .
Outros: Fadiga ¹ .	

Contraindicação:**Informações ao paciente:**

- tomar 30 minutos antes da refeição ou da hora de dormir¹.
- tomar de estômago vazio. Nunca dobrar a dose se for tomado com alimento¹.
- Evitar a realização de atividades que exijam concentração (como operar máquinas ou dirigir) enquanto estiver sobre efeito do medicamento¹.
- Não utilizar bebidas alcoólicas¹.

- Este medicamento pode causar retenção de líquidos, sedação, sonolência, tremor, agitação, fadiga, arritmia cardíaca ou síndrome maligna dos neurolépticos (sudorese, febre, letargia, pressão arterial instável, rigidez muscular, disfunção autonômica)¹.

- Instrua o paciente a relatar sinais / sintomas de discinesia tardia (movimentos bruscos muscular, deglutição atípica, fazendo uma careta facial / carrapatos, movimentos aleatórios das extremidades), efeitos extrapiramidais, ou sintomas parkinsonianos. Pacientes em terapia prolongada ou um regime de alta dose estão em maior risco para estes efeitos adversos¹.

Interações medicamentosas:

Medicamento:	Risco:	Descrição:	Manejo:
Amitriptilina	C	Risco de desenvolver sintomas extrapiramidais ou síndrome neuroléptica maligna ¹ .	Se o uso concomitante for necessário, monitorar o paciente para sintomas da síndrome neuroléptica maligna (febre, suor, confusão mental e rigidez muscular). A injeção de difenidramina 50 mg por via intramuscular ou benzotropina 1 a 2 mg por via intramuscular pode reverter as reações extrapiramidais ¹ .
Antipsicóticos (haloperidol, clozapina etc.)	C	Risco de desenvolver sintomas extrapiramidais ou síndrome neuroléptica maligna ¹ .	Se o uso concomitante for necessário, monitorar o paciente para sintomas da síndrome neuroléptica maligna (febre, suor, confusão mental e rigidez muscular). A injeção de difenidramina 50 mg por via intramuscular ou benzotropina 1 a 2 mg por via intramuscular pode reverter as reações extrapiramidais ¹ .
Atovaquone	M	Redução da efetividade do atovaquone ¹ .	Essa associação somente deve ocorrer se outros antieméticos não estiverem disponíveis. Se o uso for necessário, monitorar o paciente para efetividade do atovaquone ¹ .
Bornaprina	B	Redução da	Monitorar o paciente para a

		efetividade da metoclopramida ¹ .	efetividade da metoclopramida. Doses elevadas de metoclopramida podem ser necessárias para se atingir efeito terapêutico ¹ .
Bromocriptina	A	Risco de síndrome serotoninérgica.	Monitorar o paciente para sinais de síndrome serotoninérgica (anormalidades musculares, hiperatividade autonômica e alteração do estado mental). Se os sinais aparecerem, descontinuar o uso de metoclopramida ¹ .
Bupropiona	C	Risco de desenvolver sintomas extrapiramidais.	Se a terapia concomitante for necessária, monitorar sinais e sintomas de reações extrapiramidais. Descontinuar metoclopramida se o paciente desenvolve sinais e sintomas de reações extrapiramidais. A injeção de difenidramina 50 mg por via intramuscular ou benzotropina 1 a 2 mg por via intramuscular pode reverter as reações extrapiramidais.
Cabergolina	M	Redução do efeito terapêutico de ambos os medicamentos ¹ .	O uso concomitante é contraindicado ¹ .
Ciclosporina	M	Aumento no risco de intoxicação por ciclosporina ^{1,5} .	Evitar essa associação. Se o uso concomitante for necessário, monitorar os níveis de ciclosporina e os sinais de intoxicação (disfunção renal e neurotoxicidade) ^{1,5} .
Cimetidina	B	Redução da efetividade do cimetidina ^{1,5} .	O uso concomitante não é recomendado. Administrar a cimetidina, pelo menos, 2 horas antes da metoclopramida ^{1,5} .
Citalopram	C	Risco de desenvolver sintomas extrapiramidais ou síndrome neuroléptica maligna ¹ . Síndrome	Se o uso concomitante for necessário, monitorar o paciente para sintomas da síndrome neuroléptica maligna (febre, suor, confusão mental e rigidez muscular). A injeção de difenidramina 50 mg por via

		serotoninérgica ⁵ .	intramuscular ou benzotropina 1 a 2 mg por via intramuscular pode reverter as reações extrapiramidais ¹ .
Clomipramina	C	Risco de desenvolver sintomas extrapiramidais ou síndrome neuroléptica maligna ¹ .	Se o uso concomitante for necessário, monitorar o paciente para sintomas da síndrome neuroléptica maligna (febre, suor, confusão mental e rigidez muscular). A injeção de difenidramina 50 mg por via intramuscular ou benzotropina 1 a 2 mg por via intramuscular pode reverter as reações extrapiramidais ¹ .
Desipramina	C	Risco de desenvolver sintomas extrapiramidais ou síndrome neuroléptica maligna ¹ .	Se o uso concomitante for necessário, monitorar o paciente para sintomas da síndrome neuroléptica maligna (febre, suor, confusão mental e rigidez muscular). A injeção de difenidramina 50 mg por via intramuscular ou benzotropina 1 a 2 mg por via intramuscular pode reverter as reações extrapiramidais ¹ .
Desvenlafaxina	C	Risco de desenvolver sintomas extrapiramidais ou síndrome neuroléptica maligna ¹ .	Se o uso concomitante for necessário, monitorar o paciente para sintomas da síndrome neuroléptica maligna (febre, suor, confusão mental e rigidez muscular). A injeção de difenidramina 50 mg por via intramuscular ou benzotropina 1 a 2 mg por via intramuscular pode reverter as reações extrapiramidais ¹ .
Didanosina	M	Aumento da concentração plasmática de didanosina ¹ .	Monitorar o paciente para sinais de intoxicação por didanosina ¹ .
Digoxina	M	Redução dos níveis de digoxina ^{1,5} .	A metoclopramida interfere na absorção intestinal da digoxina ¹ . O efeito não é notado em formulações de digoxina com elevada biodisponibilidade (cápsulas, elixir e tabletes de elevada

			taxa de dissolução) ⁵ .
Duloxetina	C	Risco de desenvolver sintomas extrapiramidais ou síndrome neuroléptica maligna ¹ .	Se a terapia concomitante for necessária, monitorar sinais e sintomas de reacções extrapiramidais. Descontinuar metoclopramida se o paciente desenvolve sinais e sintomas de reacções extrapiramidais. A injeção de difenidramina 50 mg por via intramuscular ou benzotropina 1 a 2 mg por via intramuscular pode reverter as reacções extrapiramidais.
Escitalopram	C	Risco de desenvolver sintomas extrapiramidais ou síndrome neuroléptica maligna ¹ .	Se o uso concomitante for necessário, monitorar o paciente para sintomas da síndrome neuroléptica maligna (febre, suor, confusão mental e rigidez muscular). A injeção de difenidramina 50 mg por via intramuscular ou benzotropina 1 a 2 mg por via intramuscular pode reverter as reacções extrapiramidais ¹ .
Fenelzina	A	Risco de crise hipertensiva ¹ .	O uso concomitante deve ser evitado especialmente em pacientes que tem hipertensão. Se o uso for necessário, monitorar o paciente para sinais de crise hipertensiva e em caso de elevação da pressão arterial descontinuar o uso da metoclopramida ¹ .
Fluoxetina	C	Risco de desenvolver sintomas extrapiramidais ou síndrome neuroléptica maligna ¹ . Síndrome serotoninérgica ⁵ .	Se o uso concomitante for necessário, monitorar o paciente para sintomas da síndrome neuroléptica maligna (febre, suor, confusão mental e rigidez muscular). A injeção de difenidramina 50 mg por via intramuscular ou benzotropina 1 a 2 mg por via intramuscular pode reverter as reacções extrapiramidais ¹ .
Fluvoxamina	C	Risco de desenvolver sintomas	Se o uso concomitante for necessário, monitorar o paciente para sintomas da

		extrapiramidais ou síndrome neuroléptica maligna ¹ . Síndrome serotoninérgica ⁵ .	síndrome neuroléptica maligna (febre, suor, confusão mental e rigidez muscular). A injeção de difenidramina 50 mg por via intramuscular ou benzotropina 1 a 2 mg por via intramuscular pode reverter as reações extrapiramidais ¹ .
Fosfomicina	B	Redução da efetividade do antagonista da dopamina ¹	Monitorar para o retorno de sintomas controlados pelo antagonista da dopamina ¹ .
Imipramina	C	Risco de desenvolver sintomas extrapiramidais ou síndrome neuroléptica maligna ¹ .	Se o uso concomitante for necessário, monitorar o paciente para sintomas da síndrome neuroléptica maligna (febre, suor, confusão mental e rigidez muscular). A injeção de difenidramina 50 mg por via intramuscular ou benzotropina 1 a 2 mg por via intramuscular pode reverter as reações extrapiramidais ¹ .
Isocarboxazida	A	Risco de crise hipertensiva ¹ .	O uso concomitante deve ser evitado especialmente em pacientes que tem hipertensão. Se o uso for necessário, monitorar o paciente para sinais de crise hipertensiva e em caso de elevação da pressão arterial descontinuar o uso da metoclopramida ¹ .
Levodopa	M	Aumento da biodisponibilidade da levodopa ^{1,5} . Aumento do efeito da metoclopramida ⁵ .	O uso concomitante é contra indicado ^{1,5} .
Linezolida	A	Risco de síndrome serotoninérgica.	Monitorar o paciente para sinais de síndrome serotoninérgica (anormalidades musculares, hiperatividade autonômica e alteração do estado mental). Se os sinais aparecerem, descontinuar o uso de metoclopramida ¹ .
Maprotilina	C	Risco de	Se a terapia concomitante for

		desenvolver sintomas extrapiramidais ¹ .	necessária, monitorar sinais e sintomas de reações extrapiramidais (movimentos involuntários dos membros, caretas, protrusão rítmica da língua, discurso bulbar, ou reações distônicas semelhantes à tétano). Descontinuar metoclopramida se o paciente desenvolve sinais e sintomas de reações extrapiramidais. A injeção de difenidramina 50 mg por via intramuscular ou benzotropina 1 a 2 mg por via intramuscular pode reverter as reações extrapiramidais ¹ .
Milnacipram	A	Risco de síndrome serotoninérgica.	Monitorar o paciente para sinais de síndrome serotoninérgica (anormalidades musculares, hiperatividade autonômica e alteração do estado mental). Se os sinais aparecerem, descontinuar o uso de metoclopramida ¹ .
Mirtazapina	C	Risco de desenvolver sintomas extrapiramidais.	Se a terapia concomitante for necessária, monitorar sinais e sintomas de reações extrapiramidais. Descontinuar metoclopramida se o paciente desenvolve sinais e sintomas de reações extrapiramidais. A injeção de difenidramina 50 mg por via intramuscular ou benzotropina 1 a 2 mg por via intramuscular pode reverter as reações extrapiramidais.
Mivacúrio	M	Prolongamento do bloqueio neuromuscular ¹ .	Pacientes devem ser monitorados para bloqueio neuromuscular ¹ .
Nefazodona	C	Risco de desenvolver sintomas extrapiramidais ¹ . Síndrome serotoninérgica ⁵ .	Se a terapia concomitante for necessária, monitorar sinais e sintomas de reações extrapiramidais. Descontinuar metoclopramida se o paciente desenvolve sinais e sintomas de reações extrapiramidais. A injeção de

			difenidramina 50 mg por via intramuscular ou benzotropina 1 a 2 mg por via intramuscular pode reverter as reações extrapiramidais.
Nortriptilina	C	Risco de desenvolver sintomas extrapiramidais ou síndrome neuroléptica maligna ¹ .	Se o uso concomitante for necessário, monitorar o paciente para sintomas da síndrome neuroléptica maligna (febre, suor, confusão mental e rigidez muscular). A injeção de difenidramina 50 mg por via intramuscular ou benzotropina 1 a 2 mg por via intramuscular pode reverter as reações extrapiramidais ¹ .
Paroxetina	C	Risco de desenvolver sintomas extrapiramidais ou síndrome neuroléptica maligna ¹ . Síndrome serotoninérgica ⁵ .	Se o uso concomitante for necessário, monitorar o paciente para sintomas da síndrome neuroléptica maligna (febre, suor, confusão mental e rigidez muscular). A injeção de difenidramina 50 mg por via intramuscular ou benzotropina 1 a 2 mg por via intramuscular pode reverter as reações extrapiramidais ¹ .
Posaconazol	M	Redução dos níveis plasmáticos de posaconazol ¹ .	Se o uso concomitante for necessário, monitorar o paciente para a manutenção do efeito antifúngico ¹ .
Proclorperazina	C	Risco de desenvolver sintomas extrapiramidais ¹ .	Se a terapia concomitante for necessária, monitorar sinais e sintomas de reações extrapiramidais (movimentos involuntários dos membros, caretas, protrusão rítmica da língua, discurso bulbar, ou reações distônicas semelhantes à tétano). Descontinuar metoclopramida se o paciente desenvolve sinais e sintomas de reações extrapiramidais. A injeção de difenidramina 50 mg por via intramuscular ou benzotropina 1 a 2 mg por via intramuscular pode reverter

			as reações extrapiramidais ¹ .
Prometazina	C	Risco de desenvolver sintomas extrapiramidais ¹ .	Se a terapia concomitante for necessária, monitorar sinais e sintomas de reações extrapiramidais (movimentos involuntários dos membros, caretas, protrusão rítmica da língua, discurso bulbar, ou reações distônicas semelhantes à tétano). Descontinuar metoclopramida se o paciente desenvolve sinais e sintomas de reações extrapiramidais. A injeção de difenidramina 50 mg por via intramuscular ou benzotropina 1 a 2 mg por via intramuscular pode reverter as reações extrapiramidais ¹ .
Rasagilina	A	Risco de crise hipertensiva ¹ .	O uso concomitante deve ser evitado especialmente em pacientes que tem hipertensão. Se o uso for necessário, monitorar o paciente para sinais de crise hipertensiva e em caso de elevação da pressão arterial descontinuar o uso da metoclopramida ¹ .
Rivastigmina	C	Risco de desenvolver sintomas extrapiramidais.	Se a terapia concomitante for necessária, monitorar sinais e sintomas de reações extrapiramidais (movimentos involuntários dos membros, caretas, protrusão rítmica da língua, discurso bulbar, ou reações distônicas semelhantes à tétano). Descontinuar metoclopramida se o paciente desenvolve sinais e sintomas de reações extrapiramidais. A injeção de difenidramina 50 mg por via intramuscular ou benzotropina 1 a 2 mg por via intramuscular pode reverter as reações extrapiramidais ¹ .
Ropinirol	M	Redução da efetividade do	Evitar o uso concomitante. Se a associação for necessária,

		ropinirol ¹ .	monitorar o paciente para sinais de inefetividade do ropinirol (piora dos movimentos extrapiramidais, rigidez, tremor e distúrbios no andar) ¹ .
Rotigotina	M	Redução da efetividade do rotigotina ¹ .	Evitar o uso concomitante. Se a associação for necessária, monitorar o paciente para sinais de inefetividade do ropinirol (piora dos movimentos extrapiramidais, rigidez, tremor e distúrbios no andar) ¹ .
Seleginina	A	Risco de crise hipertensiva ¹ .	O uso concomitante deve ser evitado especialmente em pacientes que tem hipertensão. Se o uso for necessário, monitorar o paciente para sinais de crise hipertensiva e em caso de elevação da pressão arterial descontinuar o uso da metoclopramida ¹ .
Sertralina	M	Risco de desenvolver sintomas extrapiramidais ¹ . Síndrome serotoninérgica ⁵ .	Monitorar o paciente atentamente ¹ .
Sirulimo	M	Risco aumentado de intoxicação por sirulimo ¹ .	Monitorar os níveis de sirulimo e ajustar a dose quando necessário ¹ .
Sucinilcolina	M	Prolongamento do bloqueio neuromuscular ¹ .	Pacientes devem ser monitorados para bloqueio neuromuscular ¹ .
Tacrolimo	M	Aumento da concentração de tacrolimo ¹ .	Monitorar a concentração de tacrolimo e o paciente para sinais de intoxicação. Ajustar a dose de tacrolimo quando necessário ¹ .
Tiopental	M	Aumento do efeito hipnótico do tiopental ¹ .	Monitorar o paciente para o grau de sedação. Redução na dose de tiopental pode ser necessária ¹ .
Tramadol	A	Risco de desencadear convulsões ¹ .	O uso concomitante não é recomendado ¹ .
Tranilcipromina	A	Risco de crise hipertensiva ¹ .	O uso concomitante deve ser evitado especialmente em pacientes que tem

		hipertensão. Se o uso for necessário, monitorar o paciente para sinais de crise hipertensiva e em caso de elevação da pressão arterial descontinuar o uso da metoclopramida ¹ .
Trazadona	C	Risco de desenvolver sintomas extrapiramidais ¹ . Se a terapia concomitante for necessária, monitorar sinais e sintomas de reacções extrapiramidais (movimentos involuntários dos membros, caretas, protrusão rítmica da língua, discurso bulbar, ou reacções distônicas semelhantes à tétano). Descontinuar metoclopramida se o paciente desenvolve sinais e sintomas de reacções extrapiramidais. A injeção de difenidramina 50 mg por via intramuscular ou benzotropina 1 a 2 mg por via intramuscular pode reverter as reacções extrapiramidais ¹ .
Trifluoperazina	C	Risco de desenvolver sintomas extrapiramidais ¹ . Se a terapia concomitante for necessária, monitorar sinais e sintomas de reacções extrapiramidais (movimentos involuntários dos membros, caretas, protrusão rítmica da língua, discurso bulbar, ou reacções distônicas semelhantes à tétano). Descontinuar metoclopramida se o paciente desenvolve sinais e sintomas de reacções extrapiramidais. A injeção de difenidramina 50 mg por via intramuscular ou benzotropina 1 a 2 mg por via intramuscular pode reverter as reacções extrapiramidais ¹ .
Trimetobenzamida	C	Risco de desenvolver sintomas extrapiramidais ¹ . Se a terapia concomitante for necessária, monitorar sinais e sintomas de reacções extrapiramidais (movimentos involuntários dos membros, caretas, protrusão rítmica da

			língua, discurso bulbar, ou reações distônicas semelhantes à tétano). Descontinuar metoclopramida se o paciente desenvolve sinais e sintomas de reações extrapiramidais. A injeção de difenidramina 50 mg por via intramuscular ou benzotropina 1 a 2 mg por via intramuscular pode reverter as reações extrapiramidais ¹ .
Venlafaxina	C	Risco de desenvolver sintomas extrapiramidais ou síndrome neuroléptica maligna ¹ . Síndrome serotoninérgica ⁵ .	Se o uso concomitante for necessário, monitorar o paciente para sintomas da síndrome neuroléptica maligna (febre, suor, confusão mental e rigidez muscular). A injeção de difenidramina 50 mg por via intramuscular ou benzotropina 1 a 2 mg por via intramuscular pode reverter as reações extrapiramidais ¹ .
Zalcitabina	B	Risco de redução da efetividade do zalcitabina ¹ .	Monitorar o paciente para efetividade da zalcitabina ¹ .

Fitoterápico

Fitoterápico	Risco	Descrição
Kava-Kava	M	Elevação da efetividade e dos efeitos adversos da metoclopramida ¹ .
Alecrim – de – angola (Vitex Agnus Castus)	B	Reduz a efetividade da metoclopramida ¹ .
Erva - das - sete - sangrias (Lithospermum Diffusum)	B	Reduz a efetividade da metoclopramida ¹ .

Interação com Etano:

- Aumento da sedação¹.

Referências:

- 1- Klasco RK (Ed): Drugdex System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA.

- 2- Kastrup EK (Ed): Drug Facts and Comparisons 2012. Saint Louis Wolters Kluwer. 2012
- 3- Klasco RK (Ed). Martindale: the extra pharmacopoeia. [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2011.
- 4- Treleaven, J. Barrett, A. J. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: in clinical practice. 2009. Elsevier.
- 5- Tatro D.S. Drug Interaction Facts: The authority on drug interactions 2011. Wolters Kluwer. San Carlos, California.

Capítulo 5 – Material de apoio para o paciente.

ACICLOVIR

Orientações aos pacientes

- Utilizado para prevenir e tratar infecções causadas por vírus como o da herpes.
- Pertence a um grupo de medicamentos chamado antiviral
- Você pode tomar esse medicamento com o estômago cheio ou vazio.
- Beba bastante líquido enquanto estiver utilizando este medicamento, isso fará você urinar mais evitando problemas nos rins.

- Procurar imediatamente seu médico ou farmacêutico se você tiver:
 - Reação alérgica: coceira na pele, inchaço no rosto, nas mãos, na boca ou garganta, aperto no peito, dificuldade para respirar.
 - Bolhas, descamação ou manchas vermelha na pele.
 - Confusão mental, agitação ou alterações de comportamento.
 - Diminuição do quanto ou do número de vezes que você urinar.
 - Desmaio ou fraqueza extrema.
 - Febre inexplicável.
 - Hemorragias (sangramento) ou hematomas, sangue na urina ou fezes.
 - Pele ou olhos amarelos.

- Se esquecer de tomar o comprimido na hora certa não dobre a próxima dose
- Se você precisa tomar comprimidos mais de uma vez ao dia **NUNCA** tome eles todos juntos numa vez.
- Guarde longe do calor, umidade e luz. Não guarde em banheiros, cozinha ou em cima da geladeira.
- Guarde fora do alcance das crianças.

FLUCONAZOL

Orientações aos pacientes

- Utilizado para prevenir e tratar infecções causadas por fungos.
- Pertence a um grupo de medicamentos chamados antifúngicos.
- Você pode tomar esse medicamento com o estômago cheio ou vazio.

- Procurar imediatamente seu médico ou farmacêutico se você tiver:
 - Reacção alérgica: Coceira na pele, inchaço no rosto, nas mãos na boca ou na garganta, aperto no peito, dificuldade para respirar.
 - Bolhas, descamação ou pele vermelha.
 - Xixí de cor escura ou fezes claras.
 - Boca seca, aumento da sede ou câimbras.
 - Náuseas, vômitos, perda de apetite ou dor no estômago.
 - Hemorragia (sangramento), hematomas ou fraqueza.
 - Pele ou olhos amarelados.

- Se esquecer de tomar o comprimido na hora certa não dobre a próxima dose
- Se você precisa tomar comprimidos mais de uma vez ao dia **NUNCA** tome eles todos juntos numa vez.
- Guarde longe do calor, umidade e luz. Não guarde em banheiros, cozinha ou em cima da geladeira.
- Guarde fora do alcance das crianças.

SULFAMETOXAZOL E TRIMETOPRIMA

Orientações ao paciente:

- Pertence ao grupo dos antibióticos. Utilizado para combater ou evitar infecções causadas por bactérias.
- Pacientes alérgicos a sulfa **não** podem usar esse medicamento.
- Esse medicamento deve ser tomado nos horários que você acordou com seu médico. Quando você esquecer alguma dose pergunte ao seu médico ou farmacêutico qual procedimento deve ser tomado.
- Enquanto estiver usando este medicamento, beba mais líquido. Isso fará seus rins trabalharem mais e evitará que tenham problemas.
- Sulfametoxazol + trimetoprima líquida:
 - **Não** guarde no freezer.
- Quando esse medicamento é utilizado por muito tempo, você pode sangrar com mais facilidade. Evite situações com risco de cortes ou machucados. Escove os dentes e passe fio dental com cuidado. Tenha cuidado ao fazer as unhas.
- Esse medicamento deixa sua pele mais sensível a luz do sol. Por isso, passe protetor solar sempre que sair de casa.
- Enquanto estiver utilizando esse medicamento serão necessários alguns exames de sangue e urina. Compareça a todas as consultas marcadas por sua equipe médica.
- Procurar imediatamente seu médico ou farmacêutico se você tiver:
 - Reação alérgica: Coceira na pele, inchaço no rosto, nas mãos na boca ou na garganta, aperto no peito, dificuldade para respirar.
 - Bolhas, descamação ou pele vermelha.
 - Dor torácica, tosse ou falta de ar.
 - Confusão mental, fraqueza, batimentos cardíacos irregulares, falta de ar ou sensação de dormência ou formigamento nas mãos, pés ou lábios.
 - Diarreia que pode conter sangue.
 - Espasmos musculares.
 - Náuseas, vômitos, tonturas, dores de cabeça.
 - Dor de estômago, cólicas ou flatulência severas.
 - Hemorragias (sangramentos) ou hematomas (roxos na pele).
 - cansaço ou fraqueza sem motivo aparente.
 - Hemorragia (sangramento), hematomas ou fraqueza.
 - Pele ou olhos amarelados.
- Se esquecer de tomar o comprimido na hora certa não dobre a próxima dose

- Se você precisa tomar comprimidos mais de uma vez ao dia **NUNCA** tome eles todos juntos numa vez.
- Guarde longe do calor, umidade e luz. Não guarde em banheiros, cozinha ou em cima da geladeira.
- Guarde fora do alcance das crianças.

CICLOSPORINA

Orientações aos pacientes:

- Utilizado junto com outros medicamentos para evitar rejeição de transplante.
- A dose que você utiliza terá que ser ajustada para sua necessidade. Por isso, é provável que o médico faça várias modificações de dose durante o tratamento.
- Tome o medicamento na mesma hora todos os dias.
- Você pode tomar esse medicamento com o estômago cheio ou vazio, mas deve sempre tomar do mesmo modo, ou seja, se tomar com o estômago cheio sempre tome nessa condição.
- Utilize esse medicamento da marca que o seu médico receitou. Ciclosporinas de marcas diferentes podem ter efeitos diferentes.
- Enquanto estiver utilizando esse medicamento serão necessários alguns exames de sangue e urina. Compareça a todas as consultas marcadas por sua equipe médica.
- Ciclosporina líquida:
 - Pode ser misturada com leite, leite achocolatado, sucos de maçã ou laranja.
 - Utilizar os líquidos a temperatura ambiente. Nunca misturar com bebidas quentes ou geladas.
 - Misturar em um copo de vidro. Nunca utilizar copo de plástico.
 - Após beber a mistura, sirva mais um pouco de leite ou suco para ter certeza que bebeu todo o medicamento colocado no copo.
 - Não guardar esse medicamento na geladeira ou no freezer.
 - Após aberto o medicamento dura 60 dias. Se ainda restar medicamento após esse tempo não o utilize.
- Esse medicamento deixa sua pele mais sensível a luz do sol. Por isso, passe protetor solar sempre que sair de casa.
- Nunca pare de tomar esse medicamento de uma hora para a outra e sem avisar seu médico, isso pode lhe fazer mal. Esse medicamento deve ter seu uso diminuído aos poucos.
- Durante o uso desse medicamento você pode sangrar com mais facilidade. Evite situações com risco de cortes ou machucados. Escove os dentes e passe fio dental com cuidado. Tenha cuidado ao fazer as unhas.
- Durante o uso desse medicamento você pode ter mais facilidade de contrair doenças infecciosas. Evite o contato com pessoas doentes. Lave suas mãos com frequência.

- Procurar imediatamente seu médico ou farmacêutico se você tiver:
 - Reacção alérgica: Coceira na pele, inchaço no rosto, nas mãos na boca ou na garganta, aperto no peito, dificuldade para respirar.
 - Sangue na urina ou mudança em quanto e/ou quantas vezes você urina.
 - Dor no peito, batimento cardíaco rápido ou irregular, pressão arterial alta.
 - Confusão mental, fraqueza, falta de ar ou sensação de dormência ou formigamento nas mãos, pés ou lábios.
 - Urina escura, fezes claras, náuseas, vômitos, perda de apetite ou dor no estômago.
 - Febre, calafrios, tosse, dor de garganta e dores no corpo.
 - A perda de audição ou zumbido nos ouvidos.
 - Perda de movimento ou em qualquer lugar em seu corpo.
 - Convulsões, alterações graves do humor ou do comportamento.
 - Tremores (agitação).
 - Hemorragia (angramento) ou hematomas.
 - Pele ou olhos amarelados.

- Se esquecer de tomar o comprimido na hora certa não dobre a próxima dose
- Se você precisa tomar comprimidos mais de uma vez ao dia **NUNCA** tome eles todos juntos numa vez.
- Guarde longe do calor, umidade e luz. Não guarde em banheiros, cozinha ou em cima da geladeira.
- Guarde fora do alcance das crianças.

MICOFENOLATO MOFETIL

Orientações aos pacientes:

- Utilizado junto com outros medicamentos para evitar rejeição de transplante.
- Utilize esse medicamento da marca que o seu médico receitou. Micofenolatos de marcas diferentes podem ter efeitos diferentes.
- Tome esse medicamento de estômago vazio. Tome 1 hora antes ou 2 horas após comer.
- Tome as capsulas ou comprimidos inteiros. Nunca quebre, abra ou desmanche o medicamento.
- Evite o contato direto do pó do medicamento com sua pele, olhos, nariz ou boca. Se ocorrer o contado, lave a região com bastante água corrente.
- Enquanto estiver utilizando esse medicamento serão necessários alguns exames de sangue e urina. Compareça a todas as consultas marcadas por sua equipe médica.
- Micofenolato líquido:
 - **Nunca** misture o líquido com outros medicamentos, com comidas ou bebidas.
 - Pode ser guardado na geladeira. **Nunca** colocar no freezer.
 - Após aberto, o prazo de validade é de 60 dias. **Nunca** utilize depois desse período.
 - Contem fenilalanina, não utilizar se você possui fenilcetonúria.
- Durante o uso desse medicamento você pode ter mais facilidade de contrair doenças infecciosas. Evite o contato com pessoas doentes. Lave suas mãos com frequência.
- Esse medicamento deixa sua pele mais sensível a luz do sol. Por isso, passe protetor solar sempre que sair de casa.
- Durante o uso desse medicamento você pode sangrar com mais facilidade. Evite situações com risco de cortes ou machucados. Escove os dentes e passe fio dental com cuidado. Tenha cuidado ao fazer as unhas.
- Procurar imediatamente seu médico ou farmacêutico se você tiver:
 - Reação alérgica: Coceira na pele, inchaço no rosto, nas mãos, na boca ou na garganta, aperto no peito, dificuldade para respirar.
 - Fezes pretas ou com sangue.
 - Visão embaçada ou outras alterações na visão.
 - Mudança na quantidade ou quantas vezes você urina, ou dor ao urinar.

- Dificuldade em falar ou entender o que os outros dizem, ou perda de memória.
 - Boca seca, aumento da sede, ou câimbras.
 - Febre, calafrios, tosse, dor de garganta e dores no corpo.
 - Tonturas ou desmaios.
 - Perda de coordenação, dormência ou fraqueza nas pernas.
 - Dormência, formigamento ou dor em queimação nas mãos, braços, pernas ou pés.
 - Dor de estômago forte, vômito com sangue ou vômito que se parece com borra de café.
 - Feridas ou manchas brancas nos lábios, boca ou garganta.
 - Tremores.
 - Dificuldade em respirar, dor no peito ou batimentos cardíacos rápidos.
 - Hemorragia (sangramento).
-
- Se esquecer de tomar o comprimido na hora certa não dobre a próxima dose
 - Se você precisa tomar comprimidos mais de uma vez ao dia **NUNCA** tome eles todos juntos numa vez.
 - Guarde longe do calor, umidade e luz. Não guarde em banheiros, cozinha ou em cima da geladeira.
 - Guarde fora do alcance das crianças.

TACROLIMO

Orientações aos pacientes:

- Utilizado junto com outros medicamentos para evitar rejeição de transplante.
- A dose que você utiliza terá que ser ajustada para sua necessidade. Por isso, é provável que o médico faça algumas modificações de dose durante o tratamento.
- É melhor tomar este medicamento com o estômago vazio. 1 hora antes ou 2 horas depois de comer.
- Esse medicamento deve ser tomado nos horários que você acordou com seu médico. Quando você esquecer alguma dose pergunte ao seu médico ou farmacêutico qual procedimento deve ser tomado.
- Enquanto estiver utilizando esse medicamento serão necessários alguns exames de sangue e urina. Compareça a todas as consultas marcadas por sua equipe médica.
- Durante o uso desse medicamento você pode ter mais facilidade de contrair doenças infecciosas. Evite o contato com pessoas doentes. Lave suas mãos com frequência.
- Durante o uso desse medicamento você pode sangrar com mais facilidade. Evite situações com risco de cortes ou machucados. Escove os dentes e passe fio dental com cuidado. Tenha cuidado ao fazer as unhas.
- Esse medicamento deixa sua pele mais sensível a luz do sol. Por isso, passe protetor solar sempre que sair de casa.
- Procurar imediatamente seu médico ou farmacêutico se você tiver:
 - Reação alérgica: Coceira na pele, inchaço no rosto, nas mãos, na boca ou na garganta, aperto no peito, dificuldade para respirar.
 - Bolhas, coceira ou cor vermelha na pele.
 - Mudança na quantidade ou quantas vezes você urina, ou dor ao urinar.
 - Dor no peito, falta de ar, suor frio ou pele azulada.
 - Confusão mental, fraqueza, batimentos cardíacos irregulares, ou sensação de dormência ou formigamento nas mãos, pés ou lábios.
 - Xixi de cor escura ou fezes claras.
 - Boca seca, câibras musculares, náuseas ou vômitos.
 - Febre, calafrios, tosse, dor de garganta e dores no corpo.
 - Acúmulo de gordura em torno de seu pescoço, costas, peito, rosto ou da cintura.
 - Aumento da sede ou fome.
 - Tonturas ou desmaios.

- Problemas de audição, visão, fala, equilíbrio, ou a pé.
 - O ganho rápido de peso.
 - Ver ou ouvir coisas que não estão realmente lá.
 - Convulsões, tremores ou espasmos musculares.
 - Dor de estômago forte.
 - Dificuldade em respirar ou engolir.
 - Hematoma (sangramento).
 - Pele ou olhos amarelados.
- Se esquecer de tomar o comprimido na hora certa não dobre a próxima dose
 - Se você precisa tomar comprimidos mais de uma vez ao dia **NUNCA** tome eles todos juntos numa vez.
 - Guarde longe do calor, umidade e luz. Não guarde em banheiros, cozinha ou em cima da geladeira.
 - Guarde fora do alcance das crianças.

PREDNISONA

Orientações ao paciente:

- Pertence a classe dos corticóides. No seu caso está sendo utilizando para evitar a rejeição do transplante.
- Procure tomar esse medicamento com o estômago vazio. Se você sentir algum problema de estômago ao tomá-lo use ele após a comida ou com leite.
- Prednisona líquida:
 - Nunca coloque no freezer.
- Não tome bebidas alcoólicas (cerveja, cachaça, pinga, vinho, uísque) durante seu tratamento.
- Não pare de tomar esse medicamento de repente e sem o conhecimento de seu médico. Isso pode lhe trazer problemas. Esse medicamento deve ter seu uso suspenso aos poucos.
- Durante o uso desse medicamento você pode ter mais facilidade de contrair doenças infecciosas. Evite o contato com pessoas que podem estar com sarampo ou catapora. Lave suas mãos com frequência.

- Procurar imediatamente seu médico ou farmacêutico se você tiver:
 - Feridas na pele.
 - Visão borrada.
 - Inchaço nos pés ou nas pernas.
 - Aumento rápido de peso.
 - Cãibras ou fraqueza muscular.
 - Dor de estômago forte.
 - Vômito com sangue ou sangue nas fezes.
 - Aumento da sede ou da vontade de fazer xixi.

- Se esquecer de tomar o comprimido na hora certa não dobre a próxima dose
- Se você precisa tomar comprimidos mais de uma vez ao dia **NUNCA** tome eles todos juntos numa vez.
- Guarde longe do calor, umidade e luz. Não guarde em banheiros, cozinha ou em cima da geladeira.
- Guarde fora do alcance das crianças.

OMEPRAZOL

Orientações ao paciente:

- Utilizado para prevenir refluxo. Evita a sensação de queimação no estômago (azia).
- Tome esse medicamento logo que acordar e espere, pelo menos, 30 minutos para comer alguma coisa ou para tomar outros medicamentos.
- Tome esse medicamento inteiro. Nunca esmague, quebre ou triture esse medicamento.
- Não pare de tomar esse medicamento de repente e sem o conhecimento de seu médico. Isso pode lhe trazer problemas. Esse medicamento deve ter seu uso suspenso aos poucos.
- Se mesmo utilizando esse medicamento você ainda sentir dor no estômago ou sensação de queimação comunique seu médico ou farmacêutico.

- Procurar imediatamente seu médico ou farmacêutico se você tiver:
 - reações alérgicas: coceira, inchaço no rosto, nas mãos, na boca ou garganta, aperto no peito, dificuldade para respirar.
 - Feridas na pele ou pele avermelhada ou descascando.
 - Mudança na quantidade ou no número de vezes você faz xixi.
 - Dor no peito.
 - Confusão mental, agitação ou depressão.
 - Batimentos cardíacos irregulares.
 - Febre, calafrios, tosse, dor de garganta e dores no corpo.
 - Tonturas ou desmaios.
 - Dor ao fazer xixi.
 - Problemas para ver ou ouvir.
 - Xixi de cor vermelha ou marrom escuro.
 - Dores de estômago forte, náuseas ou vômitos.
 - Inchaço das mãos, tornozelos ou pés.
 - Hemorragia (sangramento), hematomas (roxo), fraqueza.
 - Pele ou olhos amarelos.

- Guarde longe do calor, umidade e luz. Não guarde em banheiros, cozinha ou em cima da geladeira.
- Guarde fora do alcance das crianças.

AMOXICILINA

Orientações aos pacientes:

- Você pode tomar esse medicamento com o estômago cheio ou vazio.
- Amoxicilina Suspensão (líquido): agitar bem o frasco antes de tomar o medicamento.
- Não pare de tomar o medicamento, mesmo que já esteja se sentindo melhor. Continue seu tratamento até o final.
- Este medicamento deve ser guardado longe do calor, umidade e luz. Não guardar em banheiros, cozinha ou em cima da geladeira.
- A suspensão (líquido) de amoxicilina pode ser misturada com suco de frutas para melhorar o sabor.
- O frasco da suspensão (medicamento líquido) deve ser guardado a temperatura ambiente por 7 dias ou na geladeira por até 14 dias (não ponha no congelador). Após esse período, jogue fora o medicamento não utilizado.
- Não tome bebidas alcoólicas (cerveja, cachaça, pinga, vinho, uísque) durante seu tratamento.
- Este medicamento pode causar:
 - Enjoo, Vômitos ou Diarreia.
- Procurar imediatamente seu médico ou farmacêutico se você tiver:
 - Chiado, aperto no peito, febre, coceira, tosse, pele de cor azul, ou inchaço da face, lábios, língua ou garganta,
 - Manchas avermelhadas na pele, com coceira ou não,
 - Febre,
 - Cansaço,
 - Dor de garganta.
- Este medicamento deve ser guardado fora do alcance das crianças.

METOCLOPRAMIDA

Orientações ao paciente:

- Esse medicamento é utilizado para prevenir refluxo gástrico (azia), enjoo e vômito.
- Esse medicamento não pode ser utilizado por quem sofre de epilepsia.
- A dose que você utiliza terá que ser ajustada para sua necessidade. Por isso, é provável que o médico faça algumas modificações de dose durante o tratamento.
- Utilize este medicamento com o estômago vazio, 30 minutos antes de comer ou beber.
- Utilize este medicamento somente enquanto seu médico lhe receitar. Não continue utilizando após a suspensão do tratamento.
- Esse medicamento pode deixar você sonolento ou tonto. Não dirija ou trabalhe com equipamentos pesados.
- Não tome bebidas alcoólicas (cerveja, cachaça, pinga, vinho, uísque) durante seu tratamento.
- Não pare de tomar esse medicamento de repente e sem o conhecimento de seu médico. Isso pode lhe trazer problemas. Esse medicamento deve ter seu uso suspenso aos poucos.
- Procurar imediatamente seu médico ou farmacêutico se você tiver:
 - Reações alérgicas: coceira, inchaço no rosto, nas mãos, na boca ou garganta, aperto no peito, dificuldade para respirar.
 - Depressão ou pensamentos de se ferir.
 - Batimentos cardíacos irregulares.
 - Tontura ou desmaio.
 - Problemas para manter o equilíbrio.
 - Convulsões.
 - Rigidez muscular, tremores ou espasmos.
 - Movimentos musculares que você não pode controlar.
 - Pele ou olhos amarelados.
- Se esquecer de tomar o comprimido na hora certa não dobre a próxima dose
- Se você precisa tomar comprimidos mais de uma vez ao dia **NUNCA** tome eles todos juntos numa vez.
- Guarde longe do calor, umidade e luz. Não guarde em banheiros, cozinha ou em cima da geladeira.
- Guarde fora do alcance das crianças.

PARACETAMOL

Orientações ao paciente:

- Este medicamento **não pode** ser utilizado por muito tempo. Não utilize por mais de 2 dias seguidos sem prescrição médica.
- Não tomar mais do que 5 comprimidos por dia de paracetamol 750mg, pois pode causar intoxicação.
- Cuidado: medicamentos para dor, febre e gripe podem conter paracetamol e causar intoxicação.
- Tomar os comprimidos com um copo cheio de água (250 mL).
- Sempre tomar o medicamento com estômago vazio. Só tome com estômago cheio se você tiver dor no estômago, azia ou queimação.
- Não tomar bebidas alcoólicas (cerveja, cachaça, pinga, vinho, uísque) durante seu tratamento porque o álcool pode aumentar o risco de sangramento.
- Se for utilizar este medicamento para dor, pode ser usado por até 10 dias em adultos e 5 dias em crianças.
- Se for utilizar para febre, só deve ser tomado por 3 dias. Caso dor muito forte e febre por mais de 3 dias, procure seu médico para ser avaliado.
- Se for utilizado para dor de garganta, não utilizar por mais 2 dias.
- Esse medicamento deve ser guardado em local protegido do calor, umidade e luz. Não guarde em banheiros, cozinha ou em cima da geladeira.
- Procurar imediatamente seu médico ou farmacêutico se você tiver:
 - Dor no estômago;
 - Vômito com sangue,
 - Sangue nas fezes ou urina,
 - Olhos ou pele amarelados,
 - Problemas nos rins (dificuldade para urinar, alteração na cor da urina, dor e ardor quando urina).
- Este medicamento deve ser guardado fora do alcance das crianças.

7. Capítulo 6 - Discussão Geral

Indivíduos que realizam transplante apresentam uma farmacoterapia numerosa e complexa, além disso, precisam apresentar boa adesão ao tratamento medicamentoso para evitar complicações. Assim, esses pacientes caracterizam-se como indivíduos que podem ser beneficiados pelo atendimento clínico de farmacêuticos. Desse modo, seria esperado que houvesse muitos estudos sobre a atuação desse profissional nessa população. Contudo, isso não ocorre.

Os estudos existentes ainda são poucos e, em muitos casos, apresentam problemas metodológicos que comprometem a qualidade das evidências. Ao restringir a busca bibliográfica ao transplante de medula, os resultados são ainda piores. Existe uma lacuna no conhecimento do impacto da atuação do profissional farmacêutico que atua, baseando seu fazer profissional na filosofia da atenção farmacêutica, com esse grupo de pacientes.

Um dos motivos para a baixa quantidade de estudos na área dos transplantes de células progenitoras hematopoiéticas é a dificuldade na obtenção do número necessário de pacientes para a realização de estudos com poder suficiente para apontar o efeito da intervenção do farmacêutico, como seria o caso de ensaios clínicos randomizados. Essa realidade existe, pois poucos centros têm capacidade para atender um grande número de pacientes por ano. Além disso, a inexistência de um protocolo nacional único dificulta a realização de estudos multicêntricos.

O estudo pode apresentar um efeito clínico significativo quanto à redução na incidência de DECH aguda. Frente aos riscos que essa complicação pode trazer ao paciente, essa redução é clinicamente significativa para esse grupo de pacientes. Em virtude do tempo de acompanhamento limitado a seis meses, não foi possível observar efeito da intervenção do farmacêutico sobre a DECH crônica. O perfil apresentado no grupo intervenção

suferia uma tendência de que houvesse mais casos de DECH no grupo intervenção do que no controle, e o que se observou foi o contrário.

O estudo apresenta limitações relacionadas ao desenho do estudo. Certamente, a realização de um ensaio clínico randomizado seria a melhor forma de estudar a intervenção do farmacêutico. Contudo, em virtude do limitado número de pacientes que realizam esse procedimento, não foi possível implementar esse delineamento. Ainda assim, o estudo tem o mérito de iniciar os estudos quanto a importância da farmácia clínica para essa população de pacientes.

A atuação do farmacêutico fez com que aumentasse a adesão do grupo intervenção. Além disso, a identificação e intervenção do farmacêutico sobre os problemas relacionados com medicamentos manifestados pelos 28 pacientes do grupo intervenção contribuiu para uma melhora clínica dos pacientes.

O farmacêutico pôde atuar de forma a corrigir a maioria dos PRM identificados, minimizando problemas que poderiam prejudicar o andamento do tratamento farmacológico. Contudo, a governança do farmacêutico sobre as causas de PRM tem limitações, especialmente no tocante ao acesso a medicamentos. O trabalho de educação e conscientização do paciente pode ser em vão se o paciente não tiver acesso ao medicamento em farmácias públicas. A correção desse problema não depende do trabalho desenvolvido diretamente com o paciente, mas sim de um trabalho de conscientização dos gestores do sistema de saúde para a importância do fornecimento adequado de medicamentos gratuitos e de qualidade a população. Infelizmente essa limitação mostrou-se frequente em certas localidades do estado do Rio Grande do Sul.

No decorrer do estudo, foi possível observar que há uma ruptura na rede de cuidados para esses pacientes. Após serem encaminhados para o atendimento especializado, os pacientes enfrentam dificuldade em retornar ao atendimento da atenção primária, tanto no cuidado médico quanto no serviços de fornecimento de medicamentos, transporte e moradia. Notoriamente, não há diálogo entre os níveis de cuidado.

A continuidade do serviço seria importante para manter os níveis de adesão alcançados pelos pacientes atendidos pelo farmacêutico. Além disso, é importante a criação de um serviço farmacêutico que se responsabilizasse pela determinação de parâmetros farmacocinéticos que permitisse a individualização da dose dos imunossupressores. Esse serviço permitiria um melhor controle do nível sérico com um grande potencial de reduzir a ocorrência de reações adversas que comprometem a continuidade do tratamento e geram custo de internação do hospital-dia e, mesmo, na unidade ambiente protegido.

Outra grande dificuldade enfrentada pelo farmacêutico foi com a inexistência de flexibilidade nos horários de coletas agendados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Essa rotina, centrada no serviço, não no paciente, faz com que o mesmo tenha que adaptar sua rotina aos horários da instituição. Isso dificulta o cumprimento da prescrição, principalmente por pacientes que residem longe do hospital e apresentam dificuldade em tomar os medicamentos das primeiras horas da manhã.

8. Capítulo 7 – Conclusões Gerais

Existe um resultado significativo do trabalho do farmacêutico com a redução da DECH aguda. Além disso, frente à diferença desfavorável existente entre os grupos, os achados representam um resultado clínico ainda mais positivo. Além disso, o trabalho do farmacêutico clínico trouxe melhora da adesão geral dos pacientes que realizam transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas. Desse modo, podemos afirmar que a presença do farmacêutico clínico na equipe multiprofissional que atende esse grupo de pacientes é importante.

Os resultados apresentados na revisão sistemática e nos quasi-experimento realizados nessa tese demonstram que novos estudos, especialmente ensaios clínicos randomizados, necessitam ser realizados. Esses estudos devem buscar a comprovação da efetividade da atuação do farmacêutico, seguindo a filosofia da atenção farmacêutica, nos resultados clínicos de pacientes que realizam transplante alogênico de células progenitoras hematopoiéticas.

Modificações na estrutura de atendimento necessitam ser realizadas. Deve existir uma flexibilização nos horários de coleta de materiais para exame para que a rotina do paciente seja respeitada. Com isso, fica mais fácil para o paciente respeitar a posologia do tratamento medicamentoso.

É necessário que o Hospital de Clínicas de Porto Alegre inicie a realização da medida dos níveis séricos de mofetil micofenolato. Atualmente, os pacientes que utilizam esse medicamento só têm suas doses ajustadas mediante o surgimento de reações adversas e sinais clínicos de intoxicação. Pelo fato do medicamento possuir uma janela estreita de ação, é muito arriscado para o paciente a manutenção da utilização sem o devido controle.

É importante a criação de um serviço farmacêutico que se responsabilizasse pela determinação de parâmetros farmacocinéticos que permitisse a individualização da dose dos imunossupressores. Esse serviço permitiria um melhor controle do nível sérico com um grande potencial de reduzir a ocorrência de reações adversas que comprometem a continuidade do

tratamento e geram custo de internação do hospital-dia e, mesmo, na unidade ambiente protegido. Além disso, a manutenção do farmacêutico clínico na equipe que atende aos pacientes após a realização do transplante de células progenitoras hematopoiéticas é importante para a identificação e resolução de PRM manifestados pelos paciente. O farmacêutico também deve atuar na prevenção de situações de risco de PRM que podem ser identificadas e monitoradas por esse profissional. A alteração da atual realidade no fornecimento de medicamentos básicos em farmácias públicas, especialmente em cidades da região metropolitana e do interior do estado, deve ser exigida pelos profissionais da saúde e pelos pacientes. É inaceitável que todo o esforço de profissionais e pacientes para a realização do transplante de células progenitoras hematopoiéticas seja colocado em risco pela falta de medicamentos básicos como prednisona, amoxicilina, aciclovir entre outros. Do ponto de vista financeiro o comprometimento do sucesso do transplante pela falta de medicamentos também não é aceitável. O grande investimento financeiro feito pelo estado para proporcionar o transplante é colocado em risco pela falta de medicamentos que custam uma fração muito pequena do total investido.