



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Patrícia Santos Pisco

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
FARMACOCINÉTICAS E O SEU ESTUDO *IN VIVO*

Dissertação no âmbito do mestrado em Biotecnologia Farmacêutica
orientada pelo Professor Doutor Sérgio Paulo Guimarães Simões e
pelo Professor Doutor José Luís de Almeida e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Patrícia Santos Pisco

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS FARMACOCINÉTICAS
E O SEU ESTUDO *IN VIVO***

Dissertação no âmbito do mestrado em Biotecnologia Farmacêutica orientada pelo Professor Doutor Sérgio Paulo Guimarães Simões e pelo Professor Doutor José Luís de Almeida e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Setembro de 2023

“ Happiness is not to be found in knowledge, but in the acquisition of knowledge! ”

Edgar Allan Poe

Agradecimentos

Ao Professor Sérgio Simões pelos conhecimentos transmitidos no Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica.

Ao Professor Doutor Luís Almeida e á Susana Brandão pela oportunidade de realizar o estágio na Blueclinical.

Á Dr. Marlene Fonseca pela ajuda e orientação durante este percurso.

A todos os colaboradores da Blueclinical pelo apoio, simpatia e amizade.

Ao António, por todo o apoio e carinho. Por acreditar em mim e me incentivar a ser uma melhor versão de mim mesma.

E, finalmente, á minha família, nomeadamente aos meus pais, avós e irmão, pelo apoio incondicional e pelo carinho que me dão. Por todos os ensinamentos que passaram no decorrer da minha vida que me permitem ser a pessoa que sou hoje.

Um enorme obrigado a todos !

Resumo

A utilização concomitante de múltiplos fármacos pode resultar em interações medicamentosas, existindo potencial para desenvolvimento de reações adversas e perda de eficácia dos fármacos.

As interações medicamentosas podem ser classificadas em 2 grupos principais: Interações Farmacocinéticas e Farmacodinâmicas. As interações farmacocinéticas baseiam-se em alterações na absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) dos fármacos e, por consequência, resultam em alterações nas concentrações dos fármacos no plasma. A inibição de enzimas metabolizadoras de fármacos mediam a maioria das interações clinicamente relevantes.

Agências reguladoras como a FDA, “Food and Drug Administration”, e a EMA, “European Medicines Agency”, providenciam guidelines que auxiliam em todo o processo de desenvolvimento de estudos de interação, *in vitro* e *in vivo*.

Os estudos *in vivo*, ensaios clínicos, podem ter diferentes desenhos (*designs*) e deve ser escolhido o desenho mais apropriado ao que se pretende estudar. São conduzidos, normalmente, em voluntários saudáveis, podendo ser conduzidos em doentes mediante questões de segurança e tolerabilidade.

Estes estudos são determinantes para identificar e entender as interações medicamentosas e, consequentemente, os resultados dos mesmos permitem identificar a necessidade ou não de gestão destas interações e, para além disso, as informações provenientes deste tipo de estudos será útil aquando da prescrição dos fármacos por parte dos médicos.

O objetivo deste trabalho é refletir acerca das Interações Medicamentosas, especificamente as Interações Fármaco-Fármaco, e do estudo das mesmas por meio de ensaios clínicos.

Palavras-chave: Interações Medicamentosas; Reações adversas; Interações farmacocinéticas; Ensaios clínicos.

Abstract

The concomitant use of multiple drugs can result in drug interactions, potentially leading to the development of adverse reactions and a loss of drug efficacy.

Drug interactions can be classified into two main groups: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic interactions. Pharmacokinetic interactions are based on changes in drug absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME), consequently resulting in alterations in drug concentrations in the plasma. Inhibition of drug-metabolizing enzymes mediates most clinically relevant interactions.

Regulatory agencies such as the FDA (Food and Drug Administration) and the EMA (European Medicines Agency) provide guidelines to assist in the entire process of conducting in vitro and in vivo interaction studies.

In vivo studies, clinical trials, can have different designs, and the most appropriate design should be chosen based on the intended study objectives. These studies are typically conducted in healthy volunteers and may also be conducted in patients when safety and tolerability considerations allow.

These studies are crucial for identifying and understanding drug interactions. Consequently, their results help determine the need for managing these interactions. Additionally, the information derived from these types of studies is valuable when prescribing drugs by physicians.

The aim of this work is to reflect on Drug Interactions, specifically Drug-Drug Interactions, and their study through clinical trials.

Keywords: Drug Interactions; Adverse reactions; Pharmacokinetic interactions; Clinical trials.

Índice

Agradecimentos	2
Resumo	3
Abstract	4
Lista de Figuras	6
Lista de Gráficos	6
Lista de Tabelas	6
Lista de Abreviaturas	7
1. Introdução	8
1.1 Visão Geral do Desenvolvimento dos Medicamentos e dos Ensaios Clínicos.....	8
1.2 Estudos <i>in vivo</i>	9
1.3 Fases dos Ensaios Clínicos.....	10
1.4 Crescimento do número de Ensaios Clínicos.....	11
1.5 Visão Geral das Interações Medicamentosas	12
2. Interações Fármaco-Fármaco (IFF)	13
3. Interações Medicamentosas Farmacocinéticas (IMF).....	15
3.1 IFF e Absorção	15
3.2 IFF e Distribuição.....	18
3.3 IFF e Metabolismo	19
3.4 IFF e Excreção	25
4. Impacto das Interações Medicamentosas	27
5. Estudos <i>in vivo</i> das Interações Medicamentosas.....	29
5.1 Considerações gerais do desenho de estudos de Interações Medicamentosas	30
5.2 Tipos de ensaios clínicos de Interações Medicamentosas	31
5.3 População dos ensaios – Importância dos voluntários saudáveis.....	33
5.4 Parâmetros Farmacocinéticos avaliados e Interpretação de Resultados.....	34
6. Discussão e Conclusão	37
7. Referências	38

Lista de Figuras

Figura 1: Visão geral do processo de desenvolvimento de um fármaco. Retirado de: (Lansdowne, 2020).....	8
Figura 2: Ilustração da inibição competitiva, em que o ligando A é o ligando com maior afinidade ao local de ligação e o ligando B o ligando com menor afinidade, considerando que ambos têm considerações semelhantes.(Deodhar et al., 2020)	20
Figura 3: Ilustração da inibição não competitiva.(Deodhar et al., 2020).....	21
Figura 4: Ilustração da inibição irreversível. O inibidor (ligando A) liga-se ao local de ligação como substrato. No decorrer do metabolismo forma-se um metabolito reativo que inativará a enzima irreversivelmente.(Deodhar et al., 2020)	22

Lista de Gráficos

Gráfico 1: Número de ensaios registrados por ano. Fonte: Adaptado de ClinicalTrials.gov. Tendências, Gráficos e Mapas. Adaptado de:(ClinicalTrials.gov, 2023).....	11
--	----

Lista de Tabelas

Tabela 1: Exemplos de combinações de fármacos sujeitas a potenciais IFF dependentes do pH.	16
Tabela 2: Exemplos de IFF envolvendo a indução e inibição da gp-P. Fonte: Adaptado de (Lin, 2003).....	17
Tabela 3: Exemplos de Inibidores e Indutores de enzimas CYP450.. (FDA, 2023)	19
Tabela 4: Exemplos de IFF envolvendo o sistema enzimático CYP450.	24
Tabela 5: Parâmetros farmacocinéticos.....	34
Tabela 6: Sistema de classificação de inibidores e indutores CYP, baseado em alterações no substrato índice de CYP.(Committee for Medical Products for Human use, 2022; FDA, 2020)	35

Lista de Abreviaturas

ADME - Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção

ARAs - Agentes Redutores de Ácidos

AUC - Área sob a curva

CL – “Clearance“

C_{máx} – Concentração Máxima

C_{trough} – “Trough Concentration”

EMA – “European Medicines Agency”

FDA – “Food and Drug Administration”

GCP – “Good Clinical Practice”

Gp-P – Glicoproteína P

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

IFF – Interação Fármaco-Fármaco

IM – Interações Medicamentosas

IMp – Interações Medicamentosas potenciais

INS – Instituto Nacional de Saúde

RAM – Reações Adversas ao Medicamento

T_{1/2} – Semi-Vida Terminal

VS – Voluntários Saudáveis

I. Introdução

I.1 Visão Geral do Desenvolvimento dos Medicamentos e dos Ensaios Clínicos

O desenvolvimento de um medicamento é o processo que permite levar uma nova molécula até à prática clínica. Trata-se de um processo bastante demorado e dispendioso.(McLean, 2015)

Este processo começa pela identificação e validação de uma molécula, potencial medicamento, com base na identificação e validação de alvos terapêuticos. Após a identificação de um potencial candidato, segue-se a fase pré-clínica que envolve ensaios *in vitro* e *in vivo* para estudar a eficácia e a segurança da molécula. Os resultados da fase pré-clínica permitem decidir o avançar ou não para a fase clínica.(Deore et al., 2019; Sinha e Vohora, 2017) Na fase clínica, a nova molécula é o produto investigacional usado nos ensaios clínicos (de fase I, II e III). Ultrapassada com sucesso esta(s) fase(s), ou seja, uma vez demonstrada segurança e eficácia, segue-se a autorização da introdução no mercado (AIM) por parte das autoridades reguladoras e a comercialização. A segurança continua, contudo, a ser avaliada, nomeadamente, na denominada Fase IV.(Deore et al., 2019)

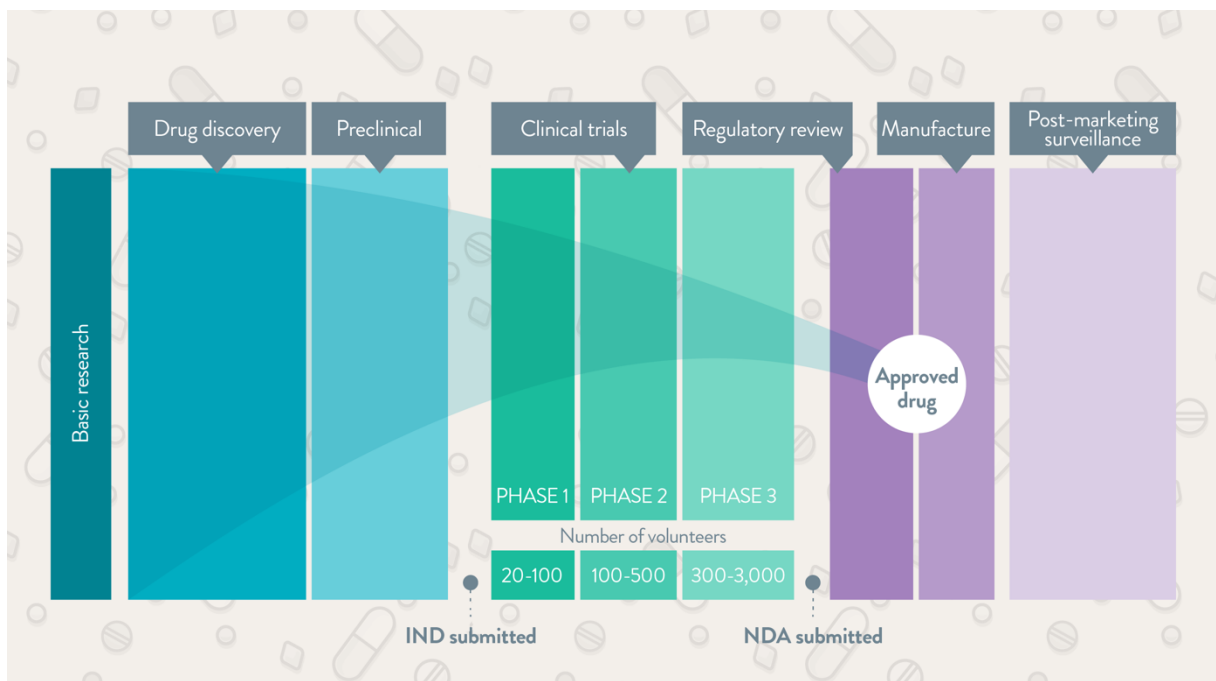


Figura I: Visão geral do processo de desenvolvimento de um fármaco. Retirado de: (Lansdowne, 2020)

Os Ensaio Clínicos são, por definição, “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, e/ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais e/ou analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais a fim de apurar a respetiva inocuidade e/ou eficácia”. (Parlamento Europeu e Comissão da União Europeia, 2001) Os ensaios clínicos sucedem-se por diferentes fases, podendo ser classificados mediante a fase e/ou o seu objetivo.

Os ensaios clínicos são cuidadosamente desenhados e monitorizados de forma a garantir a proteção dos direitos, da segurança, do bem-estar dos participantes assim com a fiabilidade dos resultados. Estes são os princípios básicos de um conjunto de normas denominadas Boas Práticas Clínicas (Good Clinical Practice – GCP) que regem todo o processo e todos os procedimentos. (Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia, 2014; Diário da República, 2014; Synexus, 2023)

O cumprimento das normas em vigor é assegurado pelas autoridades reguladoras como a Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos, a European Medicines Agency (EMA) na Europa e a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) a nível nacional.

1.2 Estudos *in vivo*

O termo “*in vivo*” significa literalmente “em vida”. Estes estudos referem-se a testes médicos, procedimentos ou experiências realizados em organismos vivos tais como plantas, animais e seres humanos. Fornecem informações relevantes sobre os efeitos de uma determinada substância e da evolução de uma determinada doença num organismo vivo.

Os estudos *in vivo* são principalmente desenvolvidos em animais (fase pré-clínica) e em seres humanos (fase clínica). Esta dissertação abordará os ensaios clínicos, ou seja, ensaios realizados em seres humanos.

I.3 Fases dos Ensaios Clínicos

Os ensaios clínicos são divididos em 4 fases, cada uma com diferentes objetivos, logo com diferentes desenhos:

- Fase I

São realizados num pequeno grupo (20 a 80) de participantes, por regra saudáveis. Podem ser realizados em doentes por razões específicas, nomeadamente se a toxicidade do fármaco inviabiliza a sua utilização em indivíduos saudáveis (por exemplo, medicamentos oncológicos). (FDA, 2018a; National Research Council (US) Panel on Handling Missing Data in Clinical Trials., 2010).

O objetivo principal dos ensaios de fase I é avaliar a segurança e a tolerabilidade. Outros objetivos destes ensaios são aferir a dosagem correta e avaliar como o medicamento interage com o corpo. (FDA, 2018a; National Research Council (US) Panel on Handling Missing Data in Clinical Trials., 2010)

São tipos de ensaios de fase I: dose única ascendente (*single ascending dose – SAD*), dose múltipla ascendente (*multiple ascending dose – MAD*), efeito dos alimentos (*food effect*), interações medicamentosas (*drug-drug interaction*), biodisponibilidade e bioequivalência.

- Fase 2

Costumam ser realizados em pacientes com a condição para a qual o medicamento está a ser desenvolvido, normalmente num grupo de 100 a 300 participantes.

O objetivo principal nesta fase é tirar ilações acerca da eficácia e continuar a avaliar a segurança. (FDA, 2018a; Mahan, 2014)

- Fase 3

São realizados em pacientes com a condição para a qual o medicamento está a ser desenvolvido, em grupos de 300 a 3000 participantes.

São concebidos para comprovar a eficácia do tratamento em questão, confirmando se o mesmo oferece ou não benefício para a população com determinada condição. São mais uma oportunidade para monitorizar a segurança, nomeadamente efeitos secundários menos comuns que não se manifestaram previamente, quer pela duração mais curta quer pelo menor

tamanho da amostra. (FDA, 2018a; National Research Council (US) Panel on Handling Missing Data in Clinical Trials., 2010)

- Fase 4

São estudos de vigilância pós-comercialização, realizados após o medicamento ter sido aprovado pelas autoridades e estar no mercado.(National Research Council (US) Panel on Handling Missing Data in Clinical Trials., 2010)

Servem para continuar a avaliar a segurança e a eficácia, ao longo de um período mais longo e numa população superior.(National Research Council (US) Panel on Handling Missing Data in Clinical Trials., 2010) Esta fase pode condicionar a retirada do medicamento do mercado ou restrição a certas indicações terapêuticas.

1.4 Crescimento do número de Ensaios Clínicos

Os ensaios clínicos são de extrema relevância no desenvolvimento de novos medicamentos e de novos dispositivos médicos, sem os quais não haveria inovação e evolução no tratamento de muitas patologias.

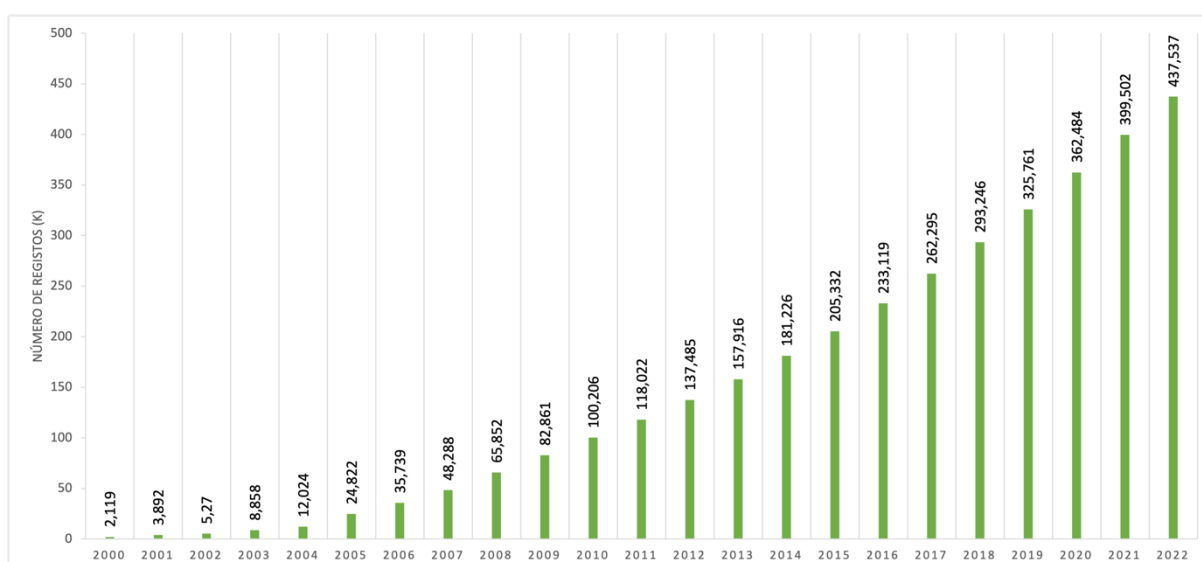


Gráfico I: Número de ensaios registrados por ano. Fonte: Adaptado de CliniiicalTrials.gov. Tendências, Gráficos e Mapas. Adaptado de:(ClinicalTrials.gov, 2023)

Esta é uma indústria que cresceu ao longo dos anos, com base no ClinicalTrials.gov, uma base de dados de registo de ensaios clínicos públicos e privados de todo o mundo. No ano 2,000 foram registados 2119 estudos enquanto, em 2022 foram registados 437,322 ensaios. As estimativas, preveem que o mercado em questão continue em expansão (Global Market Insights, 2023; Grand View Research, 2023; Mikulic, 2022). O aumento do investimento em *Research & Development (R&D)* por parte de empresas farmacêuticas e biotecnológicas, o crescimento da prevalência de doenças crónicas e, conseqüentemente, o crescente interesse em desenvolver terapêuticas eficientes para essas doenças são alguns dos fatores que levaram ao crescimento da indústria. (Global Market Insights, 2023; Grand View Research, 2023; Mikulic, 2022)

As áreas terapêuticas onde se tem observado maior número de ensaios clínicos são as que visam as patologias mais prevalentes e que condicionam maior morbidade e mortalidade: Oncologia, Neurologia (nomeadamente terapias para Doença de Parkinson, Doença de Alzheimer e Esclerose Múltipla), Doenças Infeciosas e Cardiologia.

1.5 Visão Geral das Interações Medicamentosas

Interações medicamentosas (IM) ocorrem quando a resposta a um fármaco é alterada por outro fármaco, por alimentos, por suplementos e/ou por condições de uma doença. (Snyder, Polasek e Doogue, 2012) Esta dissertação focar-se-á em interações fármaco-fármaco.

As IM podem ou não ter relevância clínica e podem ter resultado benéfico, prejudicial e neutro. As IM são muito relevantes no surgimento de reações adversas aos medicamentos, daí a importância do seu estudo e conhecimento. (Palleria et al., 2013) Para além de serem uma das causadoras das reações adversas aos medicamentos, as IM podem ou não levar a perda de eficácia dos fármacos. (Palleria et al., 2013)

Posto isto, é importante o estudo e conhecimento das mesmas de forma a evitar consequências potencialmente evitáveis. O estudo das mesmas deve ser realizado de forma precoce, sendo um componente importante no desenvolvimento de novos fármacos. (Rekić et al., 2017) É realizado inicialmente em estudos *in vitro* e seguindo para estudos *in vivo*, em ensaios clínicos. (Committee for Medical Products for Human use, 2022)

2. Interações Fármaco-Fármaco (IFF)

IFF acontecem quando a administração de um ou mais fármacos alteram o comportamento de outro, isto é, quando a atividade de dois ou mais fármacos se sobrepõe, fazendo com que, a ação de um fármaco altere a ação do outro. (Corrie e Hardman, 2017; Gajula *et al.*, 2020; Magro, Moretti e Leone, 2012) As IFF podem ser classificadas em dois grupos principais:

- Interações Farmacodinâmicas.

A farmacodinâmica estuda a relação entre um medicamento e os seus recetores, o mecanismo de ação e o efeito terapêutico, ou seja, estuda a ação que o medicamento tem no organismo. (Sousa, Pozniak e Boffito, 2008) As interações farmacodinâmicas acontecem entre medicamentos que competem quanto ao alvo terapêutico e/ou entre medicamentos com efeitos farmacológicos similares ou opostos. (Committee for Human Medicines, 2012; Snyder, Polasek e Doogue, 2012) Estas interações são classificadas como aditivas, sinérgicas ou antagonistas. (Jonker *et al.*, 2005)

São classificadas como aditivas quando o resultado farmacológico da combinação dos fármacos é igual à soma do efeito farmacológico dos fármacos individuais, isto acontece, por exemplo, na coadministração de Femprocumona, pertencente à classe de fármacos anticoagulantes, e anti-inflamatórios não esteróides (AINES). (Roberts e Gibbs, 2018)

São sinérgicas as interações nas quais a resposta farmacológica da combinação dos fármacos é superior à soma da resposta individual dos mesmos, como por exemplo, na combinação de tramadol e paracetamol.

Interações antagonistas acontecem quando a resposta farmacológica do conjunto é inferior à soma da resposta individual das partes, sendo exemplo a combinação de naloxona e opióides. (Jonker *et al.*, 2005; Roberts e Gibbs, 2018)

- Interações Farmacocinéticas.

A farmacocinética estuda a forma como o organismo interage com as substâncias durante toda a extensão de exposição, ou seja, estuda a ação que o corpo exerce no fármaco. (Spiehler e Levine, 2022) As interações farmacocinéticas acontecem quando um fármaco coadministrado altera parâmetros como absorção, distribuição, metabolismo ou excreção de outro fármaco resultando numa alteração da concentração do mesmo, podendo, em consequência, afetar a eficácia e a segurança do fármaco. (Corrie e Hardman, 2017; Peng, Cheng e Xie, 2021)

As Interações Farmacocinéticas têm recebido maior atenção por parte das agências reguladoras, havendo guidelines específicas para o desenho de estudos de interações medicamentosas farmacocinéticas tais como, “ICH Guideline M12 on drug interaction studies” e “Guideline on the investigation of drug interactions”.(Committee for Human Medicines, 2012; Committee for Medical Products for Human use, 2022)

3. Interações Medicamentosas Farmacocinéticas (IMF)

3.1 IFF e Absorção

A absorção é um parâmetro farmacocinético definido como o transporte dum fármaco não metabolizado desde o local de administração até á circulação sistémica. (Alagga e Gupta, 2022) Existem várias condições que podem influenciar a absorção de um fármaco tais como, o pH gástrico, a formação de complexos e a modulação da Gliproteína-P (Gp-P).

- Alteração do pH Gástrico

Os agentes redutores de ácidos (ARAs) como antiácidos, inibidores da bomba de prótons e antagonistas do recetor H₂ têm a capacidade de aumentar o pH gástrico. Uma vez a solubilidade e a dissolução de parte dos fármacos serem dependentes do pH, a coadministração com ARAs pode alterar a cinética dos fármacos coadministrados, podendo alterar a biodisponibilidade e potencialmente levar a uma diminuição de eficácia e interferência na segurança do fármaco.(Palleria et al., 2013)

A maioria dos fármacos que demonstram IFF dependentes do pH são bases fracas com baixa solubilidade intrínseca e, em menor magnitude fármacos fracamente ácidos.(Center for Drug Evaluation and Research, 2023) Outros fármacos como, fármacos de libertação prolongada com mecanismo de libertação dependentes do pH também apresentam potencial de IFF quando coadministrados com ARAs, contudo a avaliação clínica das mesmas é limitada. (Center for Drug Evaluation and Research, 2023)

O aumento do pH gástrico, causado pelos ARAs, resulta, geralmente numa diminuição na absorção e biodisponibilidade de fármacos bases-fracas “weakly basic drugs” e, pelo contrário, num aumento na absorção e biodisponibilidade de fármacos ácidos-fracos “weakly acid drugs”. (Mitra e Kesisoglou, 2013)

Um exemplo de IFF dependente do pH é a co-administração de antagonistas de recetores H₂, por exemplo famotidina, ou antiácidos, por exemplo hidróxido de alumínio, com Cefpodixine. (Palleria et al., 2013) Cefpodoxime proxetil é um antibiótico, pertencente ao grupo das cefalosporinas, administrado por via oral com solubilidade dependente do pH. Uma vez que os antagonistas dos recetores H₂ e os antiácidos terem a capacidade de aumentar o pH

gástrico, quando associados a este antibiótico resultam numa diminuição da absorção e biodisponibilidade do mesmo.(FDA, 2013; Palleria et al., 2013) Outros exemplos de combinações de fármacos sujeitas a potenciais IFF dependes do pH encontram-se apresentados na Tabela I.

Tabela I: Exemplos de combinações de fármacos sujeitas a potenciais IFF dependentes do pH.

Fármaco (princípio ativo)	ARA
Dasatinib	Famotidina (antagonista dos recetores H2)(Eley et al., 2009)
Atazanavir	Famotidina (antagonista dos recetores H2)(Eley et al., 2009)
Itraconazol	Omeprazol (inibidores da bomba de protões)(Jaruratanasirikul e Sriwiryajan, 1998)
Erlotinib	Ranitidina (antagonista do recetor H2)(FDA, 2016)
Gemifloxacina	Antiácidos contendo hidróxido de alumínio ou magnésio(FDA, 2008)

- Formação de Complexos

A formação de complexos pode resultar numa diminuição significativa da biodisponibilidade dos fármacos. (Cascorbi, 2012) Fármacos como Penicilamina, Fluoroquilonas e Tetraciclina, no sistema digestivo, conseguem combinar-se com iões metálicos formando complexos escassamente absorvidos. Certos fármacos, como antiácidos, têm esses iões metálicos na sua constituição como cálcio, magnésio, alumínio e ferro. (Cascorbi, 2012; Palleria et al., 2013)

- Modulação da Glicoproteína-P

A Glicoproteína P (Gp-P) é uma proteína transmembranar pertencente a superfamília de transportadores ABC (Binding Cassete Transporters) e atua como uma barreira biológica através da excreção de xenóbioticos e de substâncias tóxicas para fora da célula. (Lin, 2003) Esta proteína está presente na superfície canicular dos hepatócitos, na superfície apical das células epiteliais tubulares renais, na superfície apical das células epiteliais no intestino e placenta e na superfície luminal das células endoteliais capilares no cérebro. (Lin, 2003) Esta proteína é responsável por regular a absorção intestinal de fármacos e promover a sua

excreção. (Lin, 2003; Palleria et al., 2013) A localização e a distribuição não-uniformes desta proteína pode ser dos fatores que mais contribui para a variação da absorção dos fármacos.

A inibição ou indução da gp-P têm sido referidas como causas de IFF. De uma forma geral, a inibição da Gp-P resulta numa maior absorção e menor eliminação do fármaco coadministrado com o inibidor da Gp-P e a indução resulta no efeito contrário, isto é, menor absorção e maior eliminação do fármaco. (Lin, 2003; Lin e Yamazaki, 2003) Exemplos destas IFF causadas pela modulação da Gp-P encontram-se na Tabela 2.

Existem fármacos que funcionam como substratos e inibidores tanto da Gp-P como da enzima CYP3A4, por exemplo a Ciclosporina A e a Rifampicina. Devido a esta sobreposição de substratos e inibidores certas IFF podem envolver o sistema de transporte e enzimático, o que, por vezes, poderá dificultar a interpretação das interações. (Lin, 2003; Palleria et al., 2013)

Tabela 2: Exemplos de IFF envolvendo a indução e inibição da gp-P. Fonte: Adaptado de (Lin, 2003)

Fármaco	Indutor/Inibidor	Efeito	Mecanismo
Digoxina	Verapamil	↑ Absorção e ↓ Eliminação de Digoxina	Inibição da Gp-P
Talinolol	Verapamil	↑ Absorção de Talinolol	Inibição da Gp-P
Talinolol	Rifampicina	↓ Absorção (biodisponibilidade e oral plasma AUC) e ↑ Eliminação	Indução da Gp-P
Fexofenadina	Rifampicina	↓ C _{máx} e AUC (↓ Biodisponibilidade)	Indução da Gp-P

3.2 IFF e Distribuição

A Distribuição corresponde á movimentação do fármaco entre a corrente sanguínea e tecidos, em ambos os sentidos. Este processo envolve o transporte através de membranas biológicas para o sangue, a distribuição para os locais de ação ou de armazenamento e, eventualmente, para os locais de eliminação. (Gillette, 1973) É um processo complexo e está depende tanta de características físicas e bioquímicas das membranas como de propriedades físico-químicas do fármaco.

A Distribuição pode ser alterada por interações por descolamento (através da ligação dos fármacos a proteínas plasmáticas e tecidulares) ou por alterações do transporte do fármaco (através da modulação dos transportadores de influxo e efluxo). (Benedetti *et al.*, 2009; Committee for Human Medicines, 2012)

Um fator determinante da distribuição de um fármaco é a ligação a proteínas plasmáticas e a macromoléculas tecidulares uma vez limitarem a concentração de fármaco livre. A concentração do fármaco no local ativo refere-se ao fármaco livre.(Eichler e Müller, 1998; Palleria *et al.*, 2013) A albumina e a alfa I-glicoproteína ácidas são das proteínas plasmáticas mais importantes: fármacos ácidos têm maior tendência a ligar-se á albumina e fármacos básicos á alfa I-glicoproteína ácida. (Palleria *et al.*, 2013)

A albumina é o constituinte mais abundante do plasma sanguíneo e tem pelo menos dois locais específicos de ligação a fármacos, o local 1, também conhecido como local de ligação da varfarina e o local 2, conhecido como local de ligação de benzodiazepinas. (Yamasaki *et al.*, 2013)

Fármacos que se liguem ao mesmo local de ligação nas proteínas plasmáticas irão competir mutuamente pelo local de ligação, resultando em IFF por deslocamento (displacement). O fármaco com maior afinidade ao local de ligação desloca o outro fármaco. A concentração do fármaco livre (fármaco deslocado) aumenta e, podendo acarretar reações adversas e toxicidade.(McElnay e D'Arcy, 1983; Palleria *et al.*, 2013; Yamasaki *et al.*, 2013)

Um exemplo de deslocamento farmacológico acontece com a coadministração do anticoagulante varfarina e de anti-inflamatórios (como a fenilbutazona). Ambos apresentam uma elevada afinidade para o local de ligação I da albumina, o que condiciona o deslocamento da varfarina, o aumento da concentração da varfarina e, conseqüentemente, o aumento do risco de hemorragias. (Yamasaki *et al.*, 2013)

3.3 IFF e Metabolismo

A metabolização de fármacos consiste na modificação química dos mesmos de forma a facilitar a sua eliminação. Acontece principalmente no fígado e dá-se por meio de reações de fase I (oxidação, redução e hidrolisação) e/ou reações de fase 2 (p.e glucoronidação, N-acetilação). Das reações de fase I, a mais comum e estudada é a oxidação catalisada por enzimas da superfamília Citocromo P450. Nas reações de fase 2, são introduzidas espécies endógenas hidrofílicas no fármaco.(Benedetti et al., 2009) Habitualmente, resulta no fim da ação farmacológica, no entanto, há casos em que os metabolitos resultantes são farmacologicamente ativos, como no caso dos pró-fármacos em que são esses metabolitos ativos os responsáveis pela resposta farmacológica. (Benedetti et al., 2009)

As enzimas da superfamília citocromo p450 são um grupo de enzimas contendo um grupo heme, localizadas principalmente na bicamada lipídica, e desempenham um papel importante na biotransformação de grande parte dos fármacos. Cerca de 90% da oxidação dos fármacos pode ser atribuída a 6 enzimas desta família, nomeadamente, CYP1A2, CYP2C9,CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5.(Benedetti et al., 2009; Lynch e Price, 2007)

A indução e/ou inibição destas enzimas condicionam interações medicamentosas clinicamente relevantes, maioritariamente a inibição.(Deodhar et al., 2020) Segundo as autoridades reguladoras, estudos pré-clínicos devem ser desenvolvidos para estudar potenciais interações não só envolvendo enzimas CYP, como também enzimas não-CYP.(Gajula et al., 2020)

A indução leva ao aumento da atividade metabólica das enzimas enquanto a inibição tem o efeito inverso. A inibição pode ocorrer através de dois tipos de mecanismos: inibição reversível (competitiva e não-competitiva) e inibição irreversível. (Gajula et al., 2020)

Tabela 3: Exemplos de Inibidores e Indutores de enzimas CYP450.. (FDA, 2023)

Inibidores	Enzimas
Fluvoxamina	CYP1A2
Ceritinib	CYP3A4
Claritomicina	CYP3A4
Indutores	Enzimas
Enzalutamidina	CYP3A4
Carbamazepina	CYP3A4 / CYP2B6
Rifampicina	CYP3A4/CYP2C19

- Inibição reversível: competitiva e não competitiva

A inibição competitiva acontece quando 2 substratos, isto é, um inibidor e um substrato, competem pelo mesmo local de ligação na enzima (Figura 2). Como resultado desta competição há um atraso na metabolização de um dos fármacos coadministrados e possivelmente um aumento da concentração plasmática do mesmo.(Deodhar et al., 2020) A inibição competitiva é dependente da afinidade dos substratos ao local de ligação e das concentrações plasmáticas dos mesmos.(Deodhar et al., 2020) Substratos com maior afinidade conseguem deslocar os fármacos com uma afinidade comparativamente menor.(Deodhar et al., 2020) No caso da concentração do fármaco com menor afinidade ser muito superior á concentração do outro fármaco, este consegue deslocá-lo e potencialmente superar a inibição da enzima. (Deodhar et al., 2020)

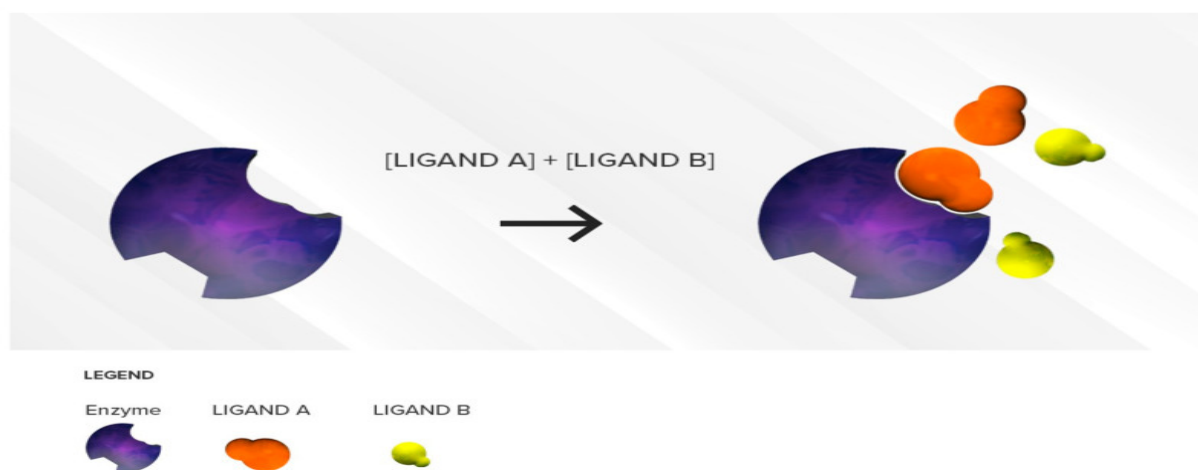


Figura 2: Ilustração da inibição competitiva, em que o ligando A é o ligando com maior afinidade ao local de ligação e o ligando B o ligando com menor afinidade, considerando que ambos têm considerações semelhantes.(Deodhar et al., 2020)

O Omeprazol, um substrato com alta afinidade da enzima CYP2C19, quando coadministrado com clopidogrel, um pró-fármaco antiagregante plaquetário ativado por CY2C19 e, com uma afinidade mais fraca, leva a uma diminuição da atividade anti plaquetária do clopidogrel.(Deodhar et al., 2020; Gilard et al., 2008)

A inibição não competitiva acontece quando o inibidor e o substrato não competem pelo mesmo local de ligação (Figura 3). Neste tipo de inibição, o inibidor liga-se a um local de ligação

alostérico o que, pode proporcionar uma alteração na conformação do sítio ativo e, conseqüentemente, levar a uma diminuição da afinidade pelo substrato. (Deodhar et al., 2020)



Figura 3: Ilustração da inibição não competitiva.(Deodhar et al., 2020)

- Inibição irreversível

A inibição irreversível acontece quando a metabolização do substrato leva á formação de metabolitos reativos que se ligam á enzima CYP, levando a uma inativação irreversível da mesma (Figura 4).(Gajula et al., 2020) Estes inibidores dependem da atividade da própria enzima para exercerem as suas funções inibitórias (inibição enzimática baseada em mecanismo – mechanism-based inhibition). (Rodrigues, 2019)

Neste tipo de inibição, o substrato é ativado pela enzima num metabolito reativo (intermediário reativo), e esse metabolito liga-se covalentemente ao grupo prostético heme ou parte proteica da enzima, inativando irreversivelmente a enzima.(Deodhar et al., 2020) Este tipo de inibição, ao contrário da inibição reversível, é tempo-dependente e NADPH-dependente, isto é, o potencial inibitório aumenta com o aumento do tempo de interação entre o composto e a enzima e, para se dar a inibição é necessário a enzima começar o breakingdown do substrato.(Deodhar et al., 2020; Rodrigues, 2019) Adicionalmente, quanto mais moléculas do fármaco metabolizadas, maior é a formação de complexos estáveis no sítio ativo e, conseqüentemente, maior é a inibição ao longo do tempo até ao ponto que atinge um platô.(Deodhar et al., 2020)



Figura 4: Ilustração da inibição irreversível. O inibidor (ligando A) liga-se ao local de ligação como substrato. No decorrer do metabolismo forma-se um metabolito reativo que inativará a enzima irreversivelmente.(Deodhar et al., 2020)

A claritromicina é um antibiótico macrólido capaz de inibir a enzima CYP3A4, através de inibição baseada em mecanismo.(Deodhar et al., 2020) Por este motivo, interage com a sinvastatina, um inibidor da HMG-CoA redutase, metabolizado por CYP3A4.(Hougaard Christensen et al., 2020; Kaleem et al., 2008) A inibição irreversível da enzima pela claritromicina vai resultar na redução da metabolização da sinvastatina e, conseqüentemente, no aumento da sua concentração plasmática e em possíveis efeitos adversos (por exemplo, miopatia e rabdomiólise).(Hougaard Christensen et al., 2020; Kaleem et al., 2008)

- Indução

A indução de enzimas CYP refere-se ao aumento da taxa de metabolismo e, acontece, mais predominantemente, como consequência do aumento da transcrição genética.(Gajula et al., 2020; Lin e Lu, 1998) Nem todas as enzimas CYP humanas são indutíveis. São isoformas indutíveis as CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 e CYP3A4.(Lin e Lu, 1998)

Em comparação com a inibição destas enzimas, a indução é um processo lento e o tempo de progressão da indução é depende do tipo do indutor.(Gajula et al., 2020; Lin e Lu, 1998) Os indutores enzimáticos mais comuns/potentes são a rifampicina, fenobarbital, fenitoína e carbamazepina. (Palleria et al., 2013)

A indução enzimática tem como resultado a diminuição da concentração plasmática e da eficácia dos fármacos. (Gajula et al., 2020; Lin e Lu, 1998)No entanto, apesar de associada á

diminuição do efeito terapêutico, nos casos em que os metabolitos sejam ativos, esta pode resultar num aumento da toxicidade. (Lin e Lu, 1998)

A rifampicina, um potente indutor de certas isoenzimas CYP450 quando coadministrado com varfarina, um fármaco anticoagulante, leva a uma diminuição da atividade anticoagulante devido ao aumento do metabolismo e da clearance.(Lin e Lu, 1998)

Tabela 4: Exemplos de IFF envolvendo o sistema enzimático CYP450.

Fármaco	Indutor/Inibidor Enzimático	Fármaco	Enzima Metabolizadora	Possível efeito clínico
Fluconazol	CYP2C9 CYP3A4 (Inibidor)	Voriconazol	CYP2C9 CYP3A4	Níveis aumentados de Voriconazol- maior probabilidade de efeitos adversos.(Damle, Varma e Wood, 2011; FDA, 2022)
Fluoxetina	CYP2D6 CYP3A4 (Inibidor)	Risperidona	CYP2D6 CYP3A4	Aumento do risco de efeitos adversos extrapiramidais causado pelo aumento da Risperidona.(Spina et al., 2002)
Carbamazepina	CYP3A4 (Indutor)	Nefazodona	CYP3A4	Concentrações plasmáticas insuficientes de Nefazodona e do metabolito ativo para atingir eficácia terapêutica.(FDA, 2018b)
Rifampicina	CYP3A4 (Indutor)	Contracetivos Hormonais Orais	CYP3A4	Possível redução da eficácia contraceptiva. Possível aumento de <i>spotting</i> . (FDA, 2013; Lin e Lu, 1998)

3.4 IFF e Excreção

A excreção dos fármacos é definida como o processo através do qual os fármacos e/ou os seus metabolitos são permanentemente transferidos do meio interno para o meio externo, isto é, são eliminados do corpo.(Raj e Raveendran, 2019)

A principal via de eliminação é a renal, contudo também podem ser excretados através do fígado, pulmões, saliva, suor, lágrimas, fezes, leite materno, entre outros.(Benedetti *et al.*, 2009; Raj e Raveendran, 2019) A excreção de fármacos através do leite materno é pouco significativa, no entanto importante dado poder contribuir para a exposição indesejada do bebé a fármacos.(Benedetti *et al.*, 2009; Palleria *et al.*, 2013)

O parâmetro farmacocinético que reflete e quantifica a capacidade do corpo eliminar o fármaco, depois do mesmo alcançar a circulação, é a Depuração (clearance).(Benedetti *et al.*, 2009) A Depuração é definida como o volume (hipotético) de líquidos corporais que contêm o fármaco, do qual o fármaco é totalmente eliminado num determinado período.(Raj e Raveendran, 2019)

A excreção de fármacos por via renal baseia-se em 3 processos: Filtração Glomerular, Reabsorção Tubular e Secreção Tubular.(Benedetti *et al.*, 2009; Raj e Raveendran, 2019) A Filtração Glomerular é processo pelo qual os compostos são filtrados pelos glomérulos, sendo os fármacos de grande peso molecular (>5 kDa) e fármacos ligados a proteínas plasmáticas uma exceção. (Benedetti *et al.*, 2009; Raj e Raveendran, 2019) A Reabsorção Tubular é comumente um processo passivo (baseado na polaridade, dependente do pH da urina e do pKa da molécula), mas também pode ser um processo ativo.(Bonate, Reith e Weir, 1998) (Raj e Raveendran, 2019) A Secreção tubular é um processo ativo, contra um gradiente de concentração, mediado por transportadores e, que requer energia. Existem 2 sistemas de secreção tubular: o sistema de secreção de ácidos ou aniões orgânicos e o sistema de secreção de bases ou catiões orgânicos. (Raj e Raveendran, 2019)

A coadministração de um fármaco pode alterar a excreção de outro fármaco, isto é, resultar em IFF, principalmente através da competição dos fármacos pelos transportadores quando utilizam o mesmo sistema de transporte (tanto no processo de secreção tubular como no de reabsorção tubular) e da alteração do pH urinário.(Offerhaus, 1981; Palleria *et al.*, 2013; Raj e Raveendran, 2019)

- Alteração do pH urinário

Uma fármaco com a capacidade de alterar o pH urinário pode levar a alterações na excreções de outros fármacos, por exemplo, o citrato de sódio, um agente alcalino, que aumenta o pH, aumenta a excreção de fármacos fracamente ácidos (como a penicilina) impedindo a sua reabsorção e diminui a excreção de fármacos fracamente básicos como a ranitidina. (Bonate, Reith e Weir, 1998; Raj e Raveendran, 2019)

- Competição de Fármacos

Quando dois ou mais fármacos utilizam o mesmo sistema de transporte existe uma competição pelos transportadores o que resultará numa diminuição da excreção de um dos fármacos.(Raj e Raveendran, 2019) Por exemplo, na coadministração de probenecid com metotrexato, o probenecid inibe de forma competitiva o transportador logo há uma diminuição da excreção de metotrexato, um aumento da sua concentração, e possível toxicidade. (Palleria et al., 2013; Raj e Raveendran, 2019) Esta competição pode ser explorada para fins terapêuticos, como é o caso da administração de penicilina com probenecid: a elevação da concentração sérica de penicilina aumenta o seu efeito terapêutico. (Ho e Kim, 2010; Palleria et al., 2013)

4. Impacto das Interações Medicamentosas

As Interações Medicamentosas podem ter dois tipos de efeitos deletérios: redução ou perda da eficácia terapêutica e/ou aumento de toxicidade (reações adversas).

Reações adversas (RA) ao fármaco são reações nocivas ou não-intencionais do fármaco, quando dado em doses habitualmente utilizadas para tratamento.(Jiang et al., 2022) Contribuem significativamente para a mortalidade e morbidade.(Björkman et al., 2002; Jiang et al., 2022) As IM são conhecidas como uma importante causa de RA, podendo ser, na sua maioria, previsíveis, logo evitáveis.(Létinier et al., 2019) São conhecidas e apresentadas em diversas bases de dados um número elevado de IMs potenciais(IMp). No entanto, as IMp são calculadas através de características farmacológicas dos fármacos, que podem resultar ou não em reações clinicamente relevantes ou reais interações. Pelo contrário, as IM reais são identificadas com base em evidências clínicas o que, consequentemente, faz com que a frequência de IM reais seja bastante inferior às potenciais.(Magro et al., 2020; Očovská, Maříková, e Vlčáek, 2023)

O aumento da população idosa, por natureza com múltiplas comorbilidades crônicas resulta numa necessidade de toma de múltiplos fármacos em simultâneo (polifarmácia), resultando num maior potencial de desenvolvimento de IM.(Hughes et al., 2023; Létinier et al., 2019, 2019; Magro et al., 2021; Očovská, Maříková e Vlčáek, 2023) Nesta população o risco de RA já é mais elevado pelas mudanças fisiológicas relacionadas com a idade, que alteram a farmacocinética e a farmacodinâmica. (Hughes et al., 2023; Očovská, Maříková e Vlčáek, 2023) A literatura estima em 2%-5% as admissões hospitalares causadas por IM em pessoas idosas, enquanto na população em geral estas constituem cerca de 1%.(Hughes et al., 2023; Létinier et al., 2019; Očovská, Maříková e Vlčáek, 2023) Adicionalmente, estudos em ambiente geriátrico ambulatorio mostraram que até 25.5 % dos pacientes idosos sofreram RA clinicamente relevantes devido a IMs.(Magro, Moretti e Leone, 2011)

Apesar de existir um vasto conjunto de estudos na literatura relacionados com RA causadas por IMs, permanece complicado a previsão com precisão da incidência das mesma devido á heterogeneidade dos modelos, da população, das medidas de frequência e dos sistemas classificação usados nos estudos.(Mirosevic Skvrce et al., 2011) Um estudo baseado nas RAMs causadas por IM reportadas á Agência Croata do Medicamento e Dispositivos Médicos entre 2005-2008 conclui, baseado em 2076 RAMs reportadas, que 1209 (58,2%) envolviam mais do que um fármaco. Dentre essas, 468 (38,7%) apresentaram IMp e 94 (20.8 % das potenciais IM)

foram causadas por IM reais, em que, dessas 94 RAMs, 2 foram fatais, 12 life-threatening e 23 resultaram em hospitalização.(Mirosevic Skvrce et al., 2011) Outros estudos revelaram resultados semelhantes em que, 21.7-31,4% das RAMs reportadas que continham pelo menos uma IM são RAMs associadas a IM.(Jiang et al., 2022; Leone et al., 2010; Magro et al., 2020; Magro, Moretti e Leone, 2011; Mirosevic Skvrce et al., 2011) Para além disso, a taxa de RAMs associadas a IM fatais foi cerca de 4.2-4.5%. (Magro et al., 2020; Magro, Moretti e Leone, 2011)Anteriormente, a existência de outras IMs com consequências fatais potenciaram a descontinuação de certos fármacos, como por exemplo, a terfenadina descontinuada em 1998. (Magro et al., 2020; Magro, Moretti e Leone, 2011)

Existe uma certa concordância na literatura relativamente aos fármacos frequentemente envolvidas em IM reais com impacto clínico. Os mais comuns são os anticoagulantes orais, como a varfarina, um dos fármacos mais comumente associado a IM e a heparina. Outros fármacos muito frequentemente alvo de estudo no campo das IM são antiagregantes plaquetários como a aspirina e o clopidogrel e fármacos cardiovasculares, como a digoxina e fluvastatina, diuréticos, ciclosporina e carbamazepina.(Jiang et al., 2022; Leone et al., 2010; Magro et al., 2020; Magro, Moretti e Leone, 2011; Mirosevic Skvrce et al., 2011) A manifestação clínica mais comum é a hemorragia gastrointestinal e rabdomiólise. (Jiang et al., 2022; Leone et al., 2010; Magro et al., 2020; Magro, Moretti e Leone, 2011; Mirosevic Skvrce et al., 2011; Očovská, Maříková e Vlčáek, 2023)

5. Estudos *in vivo* das Interações Medicamentosas

Os estudos *in vivo*, especificamente os ensaios clínicos, são uma parte integrante do processo de avaliação da presença e dos riscos de potenciais IM, o que é crucial para a segurança dos fármacos.(Backman, 2016)

Por vezes são referidos os termos “fármaco vítima” (victim drug) e “fármaco perpetrador” (perpetrator drug). “Fármaco vítima” é o fármaco que tem a sua farmacocinética alterada pela coadministração de outro fármaco. “Fármaco perpetrador”, refere-se ao fármaco que afeta a farmacocinética do outro fármaco. (Committee for Human Medicines, 2012) Os termos “fármaco vítima” e “substrato” são usados de forma interligada, representando o fármaco que poderá ou não sofrer alterações na sua farmacocinética causados pelo perpetrador.

Uma vez que grande parte dos efeitos prejudiciais das IMs estar associado a uma alteração nas concentrações plasmáticas do fármaco vítima devido a alterações na disposição causados por um fármaco perpetrador, estes estudos, geralmente, baseiam-se na comparação da concentração de um fármaco substrato, na presença e ausência de um fármaco perpetrador.(Backman, 2016; FDA, 2020; Lewis, 2010)

Podem ser realizados inúmeros estudos de interações com diferentes objetivos, por exemplo: estudos puramente mecanísticos, que servirão de base para prever outras interações; estudos com fármacos que possivelmente interagem e que se espera que sejam usados concomitantemente com o fármaco experimental, com o objetivo de alcançar uma recomendação de dose específica; estudos para conferir a conformidade dum ajuste de dose proposto e estudos com o objetivo de confirmar a ausência de interação com um fármaco habitualmente prescrito concomitantemente na população alvo.(Committee for Human Medicines, 2012)

O potencial de interações é investigado principalmente antes da comercialização de um fármaco, devendo ser iniciado o quanto antes, durante o curso do desenvolvimento do medicamento, garantindo assim a segurança durante os ensaios de fase II e III, bem como após a aprovação e comercialização.(Backman, 2016; Committee for Human Medicines, 2012) Podem também ser necessários estudos adicionais após a aprovação pelas autoridades com o objetivo de otimizar a segurança do fármaco, apoiar as recomendação do tratamento e, responder a novos dados científicos emergentes ou a novas suspeitas de IM.(Backman, 2016; Committee for Human Medicines, 2012)

5.1 Considerações gerais do desenho de estudos de Interações Medicamentosas

O desenho deste tipo de estudos baseia-se e é adaptado a diversas características como, os objetivos dos estudos, o mecanismo das potenciais interações investigadas, as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos, os aspetos de segurança e a população-alvo.(Backman, 2016; Committee for Human Medicines, 2012) O desenho pode ser em randomizado cruzado (*cross-over randomized*) (p.e S seguido de S+I, S+I seguido de S, referindo-se S ao substrato e I a um indutor ou inibidor), cruzado de uma sequência (*one-sequence crossover*) (p.e S seguido de S+I) ou paralelo (p.e num grupo de participantes recebem S e outro grupo de participantes recebe S+I).(Committee for Medical Products for Human use, 2022; FDA, 2020; Lewis, 2010)

O desenho cruzado (randomizado ou sequencial) é preferível face ao paralelo, pois permite uma redução da variabilidade entre participantes uma vez que funcionam como controlo deles próprios. Os ensaios paralelos são reservados para quando não é exequível um ensaio cruzado.(Backman, 2016; Committee for Human Medicines, 2012; Committee for Medical Products for Human use, 2022; FDA, 2020) Em estudos cruzados há necessidade dum período de *washout*, isto é, um período de limpeza, entre os períodos do estudo, que permita que os fármacos, metabolitos e os seus efeitos sejam eliminados antes do período seguinte.(Backman, 2016)

Regra geral, quando pretendemos investigar o potencial de um fármaco como inibidor (fármaco perpetrador) deve ser usada a dose mais elevada geralmente a dose terapêutica, em doses múltiplas até alcançar o estado estacionário (*steady-state*). (Backman, 2016; Committee for Human Medicines, 2012) No caso do objetivo ser investigar o potencial indutor de um fármaco, deverão ser usadas doses múltiplas até se obter a indução total.(Backman, 2016; Committee for Medical Products for Human use, 2022; FDA, 2020) Pelo contrário, na investigação de um fármaco como vítima, normalmente é suficiente uma dose única.(Backman, 2016; Committee for Medical Products for Human use, 2022; FDA, 2020) Habitualmente, os fármacos são administrados em simultâneo, no entanto podem ser administradas em momentos distintos se permitir uma interação mais acentuada ou podem ser administrados através de “dose faseada”.(Committee for Human Medicines, 2012)

5.2 Tipos de ensaios clínicos de Interações Medicamentosas

Existem diferentes tipos de ensaios para afirmar ou infirmar a presença de IM, a sua magnitude e a sua relevância clínica. Os ensaios podem ser desenvolvidos isoladamente (Standalone) tendo como objetivo principal estudar a IM.(Committee for Medical Products for Human use, 2022; FDA, 2020) Habitualmente são ensaios que envolvem um elevado número de amostras farmacocinéticas por participante.(Committee for Medical Products for Human use, 2022; FDA, 2020) Ou podem fazer parte de outros ensaios (Nested), normalmente de fase 2 ou 3, que têm outros objetivos, nos quais a avaliação de IM não é o objetivo primário.(Committee for Medical Products for Human use, 2022; FDA, 2020) Nestes casos, o número de amostras farmacocinéticas por pacientes é menor e mais dispersa. (Committee for Medical Products for Human use, 2022; FDA, 2020)

- Estudos “Index”

Quando se pretende determinar se o medicamento experimental funciona como fármaco vítima ou como fármaco perpetrador usam-se fármacos índice. (Committee for Medical Products for Human use, 2022; FDA, 2020) Fármacos índice correspondem a inibidores/indutores e substratos com propriedades farmacocinéticas e de IM bem compreendidas e previsíveis no que respeita ao nível da inibição, indução ou via metabólica. Midazolam e Itraconazol são exemplos de substrato e inibidor índice, respetivamente. Este tipo de estudos tem como objetivo estimar a magnitude da interação para a via estudada.(Committee for Medical Products for Human use, 2022; FDA, 2020)

Quando o objetivo é testar se um fármaco é vítima, devem ser usados perpetradores índice, que inibem ou induzem o metabolismo do fármaco de forma previsível. Quando o objetivo é testar se o fármaco é perpetrador, isto é , investigar a indução ou inibição pelo medicamento experimental, devem ser usados substratos índice. Estes substratos índice têm alterações previamente definidas na exposição sistémica quando coadministrados com inibidores fortes para uma via específica de eliminação do fármaco.(Committee for Medical Products for Human use, 2022; FDA, 2020)

Neste tipo de estudo, os resultados podem ser tipicamente extrapolados para outras combinações medicamentosas e, para além disso, os resultados destes estudos podem ser uma ajuda para o desenvolvimento de estudos de interação de fármacos utilizados concomitantemente nas populações-alvo.(Committee for Medical Products for Human use, 2022)

- Estudos de utilização concomitante

Servem para investigar as IM entre o medicamento experimental e os medicamentos suscetíveis de serem administrados á população alvo, nomeadamente como adjuvante ou como parte de uma combinação.(Committee for Medical Products for Human use, 2022) A seleção dos fármacos a avaliar deve ter em conta a compreensão mecanística do potencial para IM e a frequência relativa de coadministração.(Committee for Medical Products for Human use, 2022) Os fármacos concomitantes relevantes para o estudo incluem os usados para tratar a mesma doença ou os utilizados para tratar comorbilidades comuns na população de doentes.(FDA, 2020) Neste tipo de estudos, ao contrário do anterior, pode ser difícil extrapolar os resultados para outros fármacos, no entanto podem ser de grande relevância para médicos e população-alvo. (Committee for Medical Products for Human use, 2022; FDA, 2020)

- Abordagem Cocktail

Estudos com abordagem Cocktail podem ser utilizados para investigar os efeitos de um fármaco experimental em várias enzimas e transportadores num único ensaio *in vivo*.(Committee for Medical Products for Human use, 2022; FDA, 2020) Nestes estudos são administrados substratos de várias enzimas CYP e/ou transportadores para avaliar a atividade das enzimas e transportadores antes e durante o tratamento com outro fármaco simultaneamente.(EMA, 2007)

Quando bem concebido, esta abordagem consegue avaliar simultaneamente o potencial de inibição ou indução dum fármaco para múltiplas enzimas CYP e transportadores.(Committee for Human Medicines, 2012; Committee for Medical Products for Human use, 2022; FDA, 2020) É necessário que os substratos sejam específicos para enzimas CYP e transportadores, para além disso os substratos não podem interagir entre si e, têm de ser utilizados um número suficiente de indivíduos.(Committee for Human Medicines, 2012; EMA, 2007; FDA, 2020)

- Análise Farmacocinética Populacional (Nested-Studies)

No caso de não ser possível realizar estudos de interação convencionais, o potencial para interações pode ser investigado através de análise farmacocinética populacional.(Committee for Human Medicines, 2012) Estes estudos encontram-se inseridos em outros, tipicamente de fase 2 e 3, e as interações são investigadas através de amostras esparsas.(Committee for Human Medicines, 2012) Este tipo de estudo é especialmente útil para estudar interações na população de pacientes e, pode também ser útil para detetar interação inesperadas. É preferencialmente usado para estudar o efeito de outros fármaco no medicamento experimental. (Backman, 2016; Committee for Human Medicines, 2012)

5.3 População dos ensaios – Importância dos voluntários saudáveis

Estes ensaios são maioritariamente conduzidos em voluntários saudáveis (VS), no entanto também o podem ser em doentes quando aplicadas questões de, por exemplo, segurança e tolerabilidade.(Backman, 2016; Committee for Human Medicines, 2012; Committee for Medical Products for Human use, 2022; FDA, 2020) O número de participantes neste tipo de estudos deve ser o suficiente para proporcionar uma estimativa fiável da magnitude e variabilidade da interação investigada. (Committee for Human Medicines, 2012; Committee for Medical Products for Human use, 2022; FDA, 2020)

Voluntários saudáveis são definidos, pelo Instituto Nacional de Saúde, como “alguém sem problemas de saúde significativos conhecidos que participa na investigação para testar um novo fármaco, dispositivo ou intervenção”(Healthy Volunteers | Clinical Center Home Page).(FDA, 2020)

Os VS, por não terem condições associadas e não necessitarem de outros fármacos, permite obter dados mais límpidos, sem interferência de outros fatores para além da variabilidade interindividual. (Backman, 2016; Brazzell e Colburn, 1986; Dresser, 2009; Pasqualetti et al., 2010)Por outro lado, os doentes são, em conceito, mais fragilizados, podendo os eventuais eventos adversos ter consequências mais relevantes.(Karakunnel et al., 2018)

Estes ensaios partem do princípio de que os resultados podem ser extrapolados para as populações alvo. Contudo, esta nem sempre é possível, podendo ser comprometida pela diferença entre as população (saudável e doente), bem como pelo efeito que a condição pode causar na farmacocinética do fármaco. (Brazzell e Colburn, 1986)

5.4 Parâmetros Farmacocinéticos avaliados e Interpretação de Resultados

Na definição dos parâmetros farmacocinéticos a avaliar, deve ter-se em conta os que são relevantes para o uso e interpretação dos resultados do estudo. Os parâmetros normalmente determinados são $C_{m\acute{a}x}$ e AUC, CL e $t_{1/2}$, que se encontram descritos na Tabela 5. (Committee for Human Medicines, 2012) Para além destes, deve ser investigado ou simulado em base de dados o C_{trough} , concentração mínima antes da dose (“*pre-dose trough concentration*”), caso se verifique que este se encontra estritamente relacionado com a eficácia ou segurança clínica e a Depuração Renal caso haja a possibilidade do fármaco perpetuador afetar a secreção renal de um fármaco. (Committee for Human Medicines, 2012) Deve também ser investigado a Concentração do fármaco não ligado, em situações em que a ligação de um fármaco às proteínas plasmáticas seja dependente da concentração dentro das gamas terapêuticas ou caso as concentrações das proteínas de ligação puderem variar significativamente durante o estudo. (Committee for Human Medicines, 2012) A Concentração do fármaco não ligado deve também ser avaliada quando se pretende estudar possíveis interações por deslocamento. (Committee for Human Medicines, 2012)

Tabela 5: Parâmetros farmacocinéticos.

Parâmetros	Definição
$C_{m\acute{a}x}$	Concentração máxima do fármaco.
AUC	Área sob a curva de concentração-tempo – Extensão da exposição ao fármaco.
CL	Clearance – volume de plasma eliminado de fármaco num determinado período.
$T_{1/2}$	Semi-vida terminal – tempo necessário para que metade da concentração do fármaco seja eliminado.

Geralmente, os resultados de estudos de interação são interpretados com base nos limites de ausência de efeito (“no-effect bonderies”) para o fármaco vítima. (Committee for Human Medicines, 2012; Committee for Medical Products for Human use, 2022; FDA, 2020; Huang et al., 2007; Tannenbaum e Sheehan, 2014) Esses limites representam o intervalo dentro do qual uma alteração na exposição sistémica não é suficientemente significativa para justificar uma ação clínica (p.e alteração da dose, contraindicação da co-administração...) e devem ser definidos, preferencialmente, baseando-se na relação de concentração-resposta, bem como

em informações disponíveis do fármaco vítima.(Committee for Medical Products for Human use, 2022; FDA, 2020) Quando os rácios de exposição sistémica do fármaco vítima se situam dentro do intervalo definido, então considera-se que a interação não é clinicamente relevante.(Committee for Medical Products for Human use, 2022; FDA, 2020) Pelo contrário, quando é identificada uma IM clinicamente relevante devem desenvolver estratégias de prevenção e gestão de IM. Essas estratégias devem ter em conta diversos fatores como por exemplo a relação entre a exposição e a eficácia e segurança, e a duração esperada de utilização concomitante dos fármaco. (Committee for Medical Products for Human use, 2022; FDA, 2020)

Quando o medicamento experimental funciona como inibidor ou indutor de enzimas CYP, pode ser classificado como forte, moderado ou fraco com base no efeito no substrato índice (Tabela 6). Este sistema de classificação baseia-se normalmente em estudos com substratos índice e ajuda na extrapolação dos resultados para outros fármacos que possam interagir com o fármaco experimental.(Committee for Medical Products for Human use, 2022)

Tabela 6: Sistema de classificação de inibidores e indutores CYP, baseado em alterações no substrato índice de CYP.(Committee for Medical Products for Human use, 2022; FDA, 2020)

Indutor/Inibidor		Classificação
Inibidor	Forte	Aumenta 5x ou mais o AUC dum substrato índice.
	Moderado	Aumenta 2-5x o AUC dum substrato índice.
	Fraco	Aumenta 1,25-2x o AUC dum substrato índice.
Indutor	Forte	Diminui 80% ou mais a AUC dum substrato índice.
	Moderado	Diminui 50-80% a AUC dum substrato índice.
	Fraco	Diminui 20-50% a AUC dum substrato índice.

Sempre que possível os resultados dos estudos de IM devem ser extrapolados para outros fármacos.(Committee for Medical Products for Human use, 2022; FDA, 2020) Normalmente, os resultados de estudos índice são relevantes para outros fármacos. Por exemplo, se um

inibidor índice forte de CYP3A4 resultar num aumento significativo da exposição ao fármaco experimental, estes resultados podem ser extrapolados para outros inibidores fortes desta enzima. A extrapolação dos resultados para estudos focados em IM mediadas por transportadores geralmente é mais complicada.(FDA, 2020)

6. Discussão e Conclusão

A coadministração de fármacos pode condicionar o desenvolvimento de IM com risco de alteração da farmacocinética e ou da farmacodinamia do(s) fármaco(s). Estas interações podem ser causadoras de RAMs e/ou da perda de eficácia terapêutica parcial ou total. O aumento da esperança de vida da população mundial condiciona um crescimento da população idosa, da coexistência de doenças crônicas e da polifarmácia. É neste contexto que a relevância das IMs é também ela crescente.

Por conseguinte, a identificação e o estudo precoce das IMs são uma componente crucial do desenvolvimento de novos fármacos e da avaliação regulamentar. A adequada avaliação de potenciais IM, desde fases iniciais do desenvolvimento de um fármaco, permitirá a inclusão de certos grupos de pacientes da população-alvo em ensaios de fase final, fornecerá informações importantes para a gestão de IMs no “mundo real” e conseqüentemente, facilitará a utilização de agentes farmacológicos, mesmo em contexto de polifarmácia.(Rekić *et al.*, 2017) As estratégias de gestão e prevenção de IM podem resultar em contraindicação do uso concomitante, no ajuste de posologia do fármaco, no escalonamento de administração do fármaco e na implementação de estratégias de monitorização de terapêuticas ou efeitos secundários específicos.(EUROPE e Committee for Medical Products for Human use, 2022; FDA, 2020)

Por regra, o potencial de IM é investigado inicialmente *in vitro* e, seguidamente, *in vivo*. Os estudos *in vivo*, ou seja, os ensaios clínicos, providenciam informação de extrema importância quanto á identificação e ao entendimento mecanístico das IMs. Estes ensaios permitem identificar as IMs clinicamente relevantes, extrapolar os resultados para outros fármacos e, verter no Resumo das Características do Medicamento (RCM), regras ou indicações para prevenção e/ou gestão de IMs. (Committee for Human Medicines, 2012; Huang *et al.*, 2007)

Entidades reguladoras como a FDA e a EMA, têm vindo a atualizar as orientações relativas aos estudos de interações medicamentosas, fruto da acumulação de conhecimento científico.(Huang *et al.*, 2007) Estas orientações abordam toda a condução dos ensaios, desde o desenho do estudo á interpretação de resultados, culminando nas estratégias de gestão dos pacientes e recomendações a colocar nos RCMs dos medicamentos.

7. Referências

- ALAGGA, Abdulrahman A.; GUPTA, Vikas - **Drug Absorption**. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022 [Consult. 31 mai. 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557405/>. ISBN 9780080552323
- BACKMAN, J. T. - Clinical Drug-Drug Interaction Studies: Methods, Pitfalls, and Interpretation. **Clinical Therapeutics**. . ISSN 01492918. 38:10 (2016) 1345–1361.
- BENEDETTI, Margherita Strolin *et al.* - Drug metabolism and pharmacokinetics. **Drug Metabolism Reviews**. ISSN 03602532. 41:3 (2009) 344–390.
- BJÖRKMAN, Ingeborg K. *et al.* - Drug-drug interactions in the elderly. **The Annals of pharmacotherapy**. 36:11 (2002) 1675–1681.
- BONATE, Peter L.; REITH, Kelly; WEIR, Scott - Drug interactions at the renal level: Implications for drug development. **Clinical Pharmacokinetics**. ISSN 03125963. 34:5 (1998) 375–404.
- BRAZZELL, Romulus K.; COLBURN, Wayne A. - Controversy I: Patients or Healthy Volunteers for Pharmacokinetic Studies? **The Journal of Clinical Pharmacology**. ISSN 1552-4604. 26:4 (1986) 242–247.
- CASCORBI, Ingolf - Drug interactions - Principles, examples and clinical consequences. **Deutsches Arzteblatt International**. ISSN 18660452. 109:33–34 (2012) 546–556.
- CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH - **Evaluation of Gastric pH-Dependent Drug Interactions With Acid-Reducing Agents: Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications Guidance for Industry | FDA**. United States of America. (2023) [Consult. 31 mai. 2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/evaluation-gastric-ph-dependent-drug-interactions-acid-reducing-agents-study-design-data-analysis>
- CLINICALTRIALS.GOV - **Trends, Charts, and Maps**. 2023. [Consult. 31 mai. 2023]. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>.
- COMMITTEE FOR HUMAN MEDICINES - Guideline on the investigation of drug Interactions. **Europe**. 2012).
- CORRIE, Kathryn; HARDMAN, Jonathan G. - Mechanisms of drug interactions: Pharmacodynamics and pharmacokinetics. **Anaesthesia and Intensive Care Medicine**. ISSN 18787584. 18:7 (2017) 331–334.
- DAMLE, Bharat; VARMA, Manthena V.; WOOD, Nolan - Pharmacokinetics of Voriconazole Administered Concomitantly with Fluconazole and Population-Based Simulation for Sequential Use. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. ISSN 00664804. 55:11 (2011) 5172–5177.
- DEODHAR, Malavika *et al.* - Mechanisms of CYP450 Inhibition: Understanding Drug-Drug Interactions Due to Mechanism-Based Inhibition in Clinical Practice. **Pharmaceutics 2020, Vol. 12, Page 846**. ISSN 1999-4923. 12:9 (2020) 846.
- DEORE, Amol B. *et al.* - The Stages of Drug Discovery and Development Process. **Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development**. 7:6 (2019) 62–67.

DRESSER, Rebecca - First-in-Human Trial Participants: Not a Vulnerable Population, but Vulnerable Nonetheless. **The Journal of law, medicine & ethics : a journal of the American Society of Law, Medicine & Ethics**. ISSN 10731105. 37:1 (2009) 38–50.

EICHLER, Hans Georg; MÜLLER, Markus - Drug distribution. The forgotten relative in clinical pharmacokinetics. **Clinical Pharmacokinetics**. ISSN 03125963. 34:2 (1998) 95–99.

ELEY, Timothy et al. - Phase I Study of the Effect of Gastric Acid pH Modulators on the Bioavailability of Oral Dasatinib in Healthy Subjects. **The Journal of Clinical Pharmacology**. ISSN 1552-4604. 49:6 (2009) 700–709.

EMA - Questions and Answers on the Use of Cocktail Studies for Investigating In Vivo Drug Interaction Potential. London. 2007).

COMMITTEE FOR MEDICAL PRODUCTS FOR HUMAN USE - ICH Guideline M12 on drug interaction studies. **Europe**. 2022).

FDA - PRESCRIBING INFORMATION FACTIVE® (gemifloxacin mesylate) Tablets. 2008).

FDA - **Vantin® Tablets and Oral Suspension cefpodoxime proxetil tablets and cefpodoxime proxetil for oral suspension, USP** (2023) [Consult. 8 ago. 2023]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/050674s015_050675s018lbl.pdf

FDA - **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. NORETHINDRONE ACETATE AND ETHINYL ESTRADIOL CHEWABLE TABLETS AND FERROUS FUMARATE TABLETS, for oral use** . United States of America : 2013 [Consult. 28 ago. 2023]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203667s000lbl.pdf

FDA - **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. TARCEVA (erlotinib)**.United States of America : 2016 [Consult. 28 ago. 2023]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021743s025lbl.pdf

FDA - **Step 3: Clinical Research**, atual. 2018a. [Consult. 31 mai. 2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>

FDA - **Tegretol® carbamazepine USP Chewable Tablets of 100 mg-red-speckled, pink Tablets of 200 mg-pink**. 2018b [Consult. 27 ago. 2023]. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018\(016608s115_018281_s058_018927s055_020234_s047.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018(016608s115_018281_s058_018927s055_020234_s047.pdf)

FDA - Clinical Drug Interaction Studies-Cytochrome P450 Enzyme-and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry. (2020).

FDA - **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION.VFEND® (voriconazole)**. 2022 [Consult. 28 ago. 2023]. Disponível em: https://www.accessfata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/208562s006lbl.pdf

FDA - **Drug Development and Drug Interactions | Table of Substrates, Inhibitors and Inducers | FDA** , atual. 2023. [Consult. 8 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers#table2-2>

GAJULA, Siva Nageswara Rao et al. - Pharmacokinetic drug–drug interactions: an insight into recent US FDA-approved drugs for prostate cancer. **Bioanalysis**. ISSN 1757-6180. 12:22 (2020) 1647–1664.

GILARD, Martine *et al.* - Influence of Omeprazole on the Antiplatelet Action of Clopidogrel Associated With Aspirin: The Randomized, Double-Blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) Study. **Journal of the American College of Cardiology**. ISSN 0735-1097. 51:3 (2008) 256–260.

GILLETTE, James R. - The importance of tissue distribution in pharmacokinetics. **Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics**. ISSN 0090466X. 1:6 (1973) 497–520.

GLOBAL MARKET INSIGHTS - **Clinical Trials Market - By Phases (Phase I, Phase II, Phase III, Phase IV), By Study Design (Interventional Study, Observational Study, Expanded Access Study), By Therapeutic Area (Autoimmune Disease, Oncology, Cardiology) & Forecast, 2023 - 2032**, atual. abr. 2023. [Consult. 31 mai. 2023]. Disponível em <https://www.gminsights.com/industry-analysis/clinical-trials-market>

GRAND VIEW RESEARCH - **Clinical Trials Market Size, Share & Trends Report By Phase (Phase I, Phase II, Phase III, Phase IV), By Study Design, By Indication (Pain Management, Oncology, CNS Condition, Diabetes, Obesity), By Region, And Segment Forecast, 2023 - 2030**, atual. 2023. [Consult. 31 mai. 2023]. Disponível em <https://www.fortunebusinessinsights.com/clinical-trials-market-106930>

Healthy Volunteers | Clinical Center Home Page - [Consult. 5 jul. 2023]. Disponível em <https://clinicalcenter.nih.gov/recruit/volunteers.html>

HO, R. H.; KIM, R. B. - Uptake Transporters. Em **Comprehensive Toxicology, Second Edition**: Elsevier, 2010 [Consult. 4 jun. 2023]. ISBN 9780080468686v. 4. p. 519–556.

HOUGAARD CHRISTENSEN, Mette Marie *et al.* - Interaction potential between clarithromycin and individual statins—A systematic review. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**. ISSN 1742-7843. 126:4 (2020) 307–317.

HUANG, S. M. *et al.* - Drug interaction studies: study design, data analysis, and implications for dosing and labeling. **Clinical pharmacology and therapeutics**. ISSN 0009-9236. 81:2 (2007) 298–304.

HUGHES, John E. *et al.* - Prevalence of Drug–Drug Interactions in Older Community-Dwelling Individuals: A Systematic Review and Meta-analysis. **Drugs Aging**. ISSN 11791969. 40:2 (2023) 117–134.

JARURATANASIRIKUL, S.; SRIWIRIJAJAN, S. - Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of itraconazole. **European Journal of Clinical Pharmacology**. ISSN 00316970. 54:2 (1998) 159–161.

JIANG, Huaqiao *et al.* - Adverse drug reactions and correlations with drug–drug interactions: A retrospective study of reports from 2011 to 2020. **Frontiers in Pharmacology**. ISSN 16639812. 13:2022).

JONKER, Daniël M. *et al.* - Towards a mechanism-based analysis of pharmacodynamic drug–drug interactions in vivo. **Pharmacology & Therapeutics**. ISSN 0163-7258. 106:1 (2005) 1–18.

KALEEM, Zainab *et al.* - Assessment of potential interaction between simvastatin and clarithromycin in healthy adult male subjects. **Pak K Pharm Sci**. 31:3 (2008) 801–806.

- KARAKUNNEL, Joyson J. *et al.* - Reviewing the role of healthy volunteer studies in drug development. **Journal of Translational Medicine**. ISSN 14795876. 16:1 (2018) 1–15.
- LANSLOWNE, Laura Elizabeth - Exploring the Drug Development Process. **Technology Networks**. (2020). [Consult. 19 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.technologynetworks.com/drug-discovery/articles/exploring-the-drugdevelopment-process-331894>
- LEONE, Roberto *et al.* - Identifying adverse drug reactions associated with drug-drug interactions: data mining of a spontaneous reporting database in Italy. **Drug safety**. ISSN 1179-1942. 33:8 (2010) 667–675.
- LÉTINIER, Louis *et al.* - Risk of drug-drug interactions in out-hospital drug dispensings in France: Results from the DRUG-drug interaction prevalence study. **Frontiers in Pharmacology**. . ISSN 16639812. 10:165 (2019).
- LEWIS, L. D. - Drug–drug interactions: is there an optimal way to study them? **British Journal of Clinical Pharmacology**. . ISSN 03065251. 70:6 (2010) 781–783.
- LIN, Jiunn H. - Drug-drug interaction mediated by inhibition and induction of P-glycoprotein. **Advanced Drug Delivery Reviews**. 55:1 (2003) 53–81.
- LIN, Jiunn H.; LU, Anthony Y. H. - Inhibition and Induction of Cytochrome P450 and the Clinical Implications. **Clin Pharmacokinet**. 35:5 (1998) 361–390.
- LIN, Jiunn H.; YAMAZAKI, Masayo - Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. **Clinical pharmacokinetics**. . ISSN 0312-5963. 42:1 (2003) 59–98.
- LYNCH, Tom; PRICE, Amy - The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. **American family physician**. 76:3 (2007) 391–396.
- MAGRO, Lara *et al.* - Identifying and Characterizing Serious Adverse Drug Reactions Associated With Drug-Drug Interactions in a Spontaneous Reporting Database. **Frontiers in Pharmacology**. ISSN 16639812. 11:2020).
- MAGRO, Lara; MORETTI, Ugo; LEONE, Roberto - Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug–drug interactions. **Expert opinion on drug safety**. ISSN 14740338. 11:1 (2011) 83–94.
- MAHAN, Vicki L. - Clinical Trial Phases. **International Journal of Clinical Medicine**. . ISSN 2158-284X. 5:21 (2014) 1374–1383.
- MCELNAY, J. C.; D'ARCY, P. F. - Protein binding displacement interactions and their clinical importance. **Drugs**. ISSN 0012-6667. 25:5 (1983) 495–513.
- MCLEAN, Lachy - Drug development. Em **Rheumatology: Sixth Edition**. [S.l.] : Mosby, 2015 [Consult. 5 jun. 2023]. ISBN 9780323325851 v. 1. p. 395–400.
- MIKULIC, Matej - **Total number registered clinical studies worldwide 2000-2022 | Statista**, atual. 28 nov. 2022. [Consult. 31 mai. 2023]. Disponível em: <https://www.statista.com/statistics/732997/number-of-registered-clinical-studies-worldwide/>
- MIROSEVIC SKVRCE, Nikica *et al.* - Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices: a retrospective observational study. **Croatian Medical Journal**. . ISSN 13328166. 52:5 (2011) 604–614.

MITRA, Amitava; KESISOGLOU, Filippou - Impaired drug absorption due to high stomach pH: A review of strategies for mitigation of such effect to enable pharmaceutical product development. **Molecular Pharmaceutics**. ISSN 15438384. 10:11 (2013) 3970–3979.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL (US) PANEL ON HANDLING MISSING DATA IN CLINICAL TRIALS. - Clinical Trials: Overview and Terminology. Em NATIONAL ACADEMIES PRESS (US) (Ed.) - **The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials**. Washington (DC) : 2010 [Consult. 31 mai. 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209903/>. ISBN 978-0309158145.

OČOVSKÁ, Zuzana; MAŘÍKOVÁ, Martina; VLČÁEK, Jiří - Potentially clinically significant drug-drug interactions in older patients admitted to the hospital: A cross-sectional study. **Frontiers in Pharmacology**. ISSN 16639812. 14:2023) 1088900.

OFFERHAUS, L. - Drug interactions at excretory mechanisms. **Pharmacology and Therapeutics**. . ISSN 01637258. 15:1 (1981) 69–78.

PALLERIA, Caterina *et al.* - Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. **Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences**. ISSN 17357136. 18:7 (2013) 601–610.

PARLAMENTO EUROPEU; COMISSÃO DA UNIÃO EUROPEIA - DIRECTIVA 2001/20/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 4 de Abril de 2001 relativa á aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes á aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano. **Jornal Oficial da União Europeia**. 2001).

PARLAMENTO EUROPEU; CONCELHO DA UNIÃO EUROPEIA - REGULAMENTO (UE) N.º 536/2014 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 16 de abril de 2014 relativo aos ensaios clínicos de medicamento para o uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE. **Jornal Oficial da União Europeia**. 2014).

PASQUALETTI, Giuseppe *et al.* - Healthy volunteers and early phases of clinical experimentation. **European Journal of Clinical Pharmacology**. 66:7 (2010) 647–653.

PENG, Yaru; CHENG, Zeneng; XIE, Feifan - Evaluation of pharmacokinetic drug-drug interactions: A review of the mechanisms, in vitro and in silico approaches. **Metabolites**. ISSN 22181989. 11:2 (2021).

Diário da República - Lei n.º. 21/2014, de 16 de Abril. **Diário da República**. PORTUGAL. 2014) 2450–2465.

RAJ, Gerard Marshall; RAVEENDRAN, Ramasamy - **Introduction to basics of pharmacology and toxicology: Volume 1: General and molecular pharmacology: Principles of drug action**. [S.l.] : Springer Singapore, 2019 [Consult. 3 jun. 2023]. ISBN 9789813297791.

REKIĆ, Dinko *et al.* - Clinical Drug-Drug Interaction Evaluations to Inform Drug Use and Enable Drug Access. **Journal of pharmaceutical sciences**. . ISSN 1520-6017. 106:9 (2017) 2214–2218.

ROBERTS, Arthur G.; GIBBS, Morgan E. - Mechanisms and the clinical relevance of complex drug–drug interactions. **Clinical Pharmacology : Advances and Applications**. . ISSN 11791438. 10:2018) 123–134.

- RODRIGUES, A. David - Drug-Drug Interactions, Second Edition. Em . [S.l.] : CRC Press, 2019 [Consult. 31 mai. 2023]. ISBN 9780849375941. p. 1–744.
- SINHA, Sandeep; VOHORA, Divya - Drug Discovery and Development: An Overview. **Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research**. (2017) 19–32.
- SNYDER, Ben D.; POLASEK, Thomas M.; DOOGUE, Matthew P. - Drug interactions: principles and practice. **Australian Prescriber**. ISSN 03128008. 35:3 (2012) 85–88.
- SOUSA, Marta; POZNIAK, Anton; BOFFITO, Marta - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug interactions involving rifampicin, rifabutin and antimalarial drugs. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. ISSN 0305-7453. 62:5 (2008) 872–878.
- SPIEHLER, Vina; LEVINE, Barry S. - Pharmacokinetics. **Principles of Forensic Toxicology: Fifth Edition**. 2022) 91–100.
- SPINA, Edoardo *et al.* - Inhibition of risperidone metabolism by fluoxetine in patients with schizophrenia: A clinically relevant pharmacokinetic drug interaction. **Journal of Clinical Psychopharmacology**. ISSN 02710749. 22:4 (2002) 419–423.
- SYNEXUS - **How are clinical studies regulated?**, atual. 2023. [Consult. 31 mai. 2023]. Disponível em <https://www.synexusclinic.com/about-us/how-are-clinical-studies-regulated/>.
- TANNENBAUM, Cara; SHEEHAN, Nancy L. - Understanding and preventing drug–drug and drug–gene interactions. **Expert Review of Clinical Pharmacology**. ISSN 17512441. 7:4 (2014) 533–544.
- YAMASAKI, Keishi *et al.* - Albumin-drug interaction and its clinical implication. **Biochimica et Biophysica Acta** . ISSN 18728006. 1830:12 (2013) 5435–5443.