

Alendronato de sódio, levotiroxina e inibidores da bomba de prótons: há interação entre eles?

Sodium alendronate, levothyroxine and proton pump inhibitors: is there an interaction between them?

Alendronato de sodio, levotiroxina e inibidores de la bomba de protones: ¿hay alguna interacción entre ellos?

Camila Tavares de Sousa¹, Gabrielle Kéfrem Alves Gomes², Janaina de Sousa Dias Pichitelli¹, Marlon Silva Tinoco¹, Leonardo Régis Leira Pereira¹, Mariana Linhares Pereira¹, André de Oliveira Baldoni¹

¹ Universidade Federal de São João del Rei

Resumo

Introdução: As interações medicamentosas podem alterar a segurança e/ou efetividade no tratamento das doenças. Alguns medicamentos precisam ser utilizados em jejum e a literatura apresenta informações divergentes sobre o real impacto clínico do uso destes no mesmo horário. **Objetivos:** Analisar as evidências sobre a relevância clínica de potenciais interações entre inibidores da bomba de prótons (IBPs), levotiroxina e alendronato de sódio. **Métodos:** Realizou-se uma revisão narrativa de artigos disponíveis na base de dados PubMed, além de consulta de potenciais interações medicamentosas em fontes de informações sobre medicamentos disponíveis na World Wide Web. **Resultados:** Em apenas três das 17 fontes de informações consultadas foi relatado uma possível redução dos níveis plasmáticos e/ou da efetividade da levotiroxina, quando administrada de forma concomitante com omeprazol ou outro da classe. Somente uma fonte relata leve redução dos níveis plasmáticos de alendronato de sódio por interação com a levotiroxina, e apenas duas fontes evidenciam possível redução do efeito terapêutico do alendronato de sódio por interação com IBPs. Apenas dois estudos relatam resultados significativos relacionados à existência de interação entre levotiroxina ou alendronato no uso concomitante de IBPs. Em todas as fontes consultadas, as interações são descritas como menores, leves, moderadas ou de significado desconhecido. Todas as fontes de informações sugerem a continuidade da terapia para manejo da interação. **Conclusão:** Até o momento não há evidências robustas que demonstrem impedimento de uso de inibidores da bomba de prótons, levotiroxina e alendronato de sódio no mesmo horário, sendo essencial o acompanhamento dos parâmetros clínicos e laboratoriais.

Palavras-chave: Alendronato, Tiroxina, Inibidores da Bomba de Prótons, Desenvolvimento de Medicamentos.

Como citar: Sousa CT, Gomes GKA, Pichitelli JSD, Tinoco MS, Pereira LRL, Pereira ML, Baldoni AO. Alendronato de sódio, levotiroxina e inibidores da bomba de prótons: há interação entre eles? Rev Bras Med Fam Comunidade. 2021;16(43):2486. [https://doi.org/10.5712/rbmfc16\(43\)2486](https://doi.org/10.5712/rbmfc16(43)2486)

Autor correspondente:

André de Oliveira Baldoni.
E-mail: andrealdoni@ufsj.edu.br

Fonte de financiamento:

não se aplica.

Parecer CEP:

não se aplica.

Procedência:

não encomendado.

Avaliação por pares:

externa.

Recebido em: 20/04/2020.

Aprovado em: 12/06/2021.

Editora associada: Yuji Magalhães Ikuta



Abstract

Introduction: Drug interactions can alter safety and/or effectiveness in the treatment of diseases. Some medications need to be used on an empty stomach and the literature presents divergent information about the real clinical impact of using them at the same time. **Objectives:** To analyze the evidence on the clinical relevance of potential interactions between proton pump inhibitors, levothyroxine and sodium alendronate. **Methods:** A narrative review of articles available in the PubMed database was carried out, in addition to consulting potential drug interactions in sources of information on drugs available on the World Wide Web. **Results:** In only three of the 17 information sources consulted, a report was reported possible reduction in plasma levels and the effectiveness of levothyroxine, when administered concomitantly with omeprazole or another in the class. Only one source reports a slight reduction in plasma sodium alendronate levels due to interaction with levothyroxine, and only two sources show a possible reduction in the therapeutic effect of sodium alendronate through interaction with PPIs. Only two studies report significant results related to the existence of an interaction between levothyroxine or alendronate in concomitant use of PPIs. In all sources consulted, interactions are described as minor, mild, moderate or of unknown significance. All sources of information suggest the continuity of therapy to manage the interaction. **Conclusion:** To date, there is no robust evidence demonstrating that it is impossible to use proton pump inhibitors, levothyroxine and sodium alendronate at the same time, and it is essential to monitor clinical and laboratory parameters.

Keywords: Alendronate, Thyroxine, Proton Pump Inhibitors, Drug Development.

Resumen

Introducción: Las interacciones farmacológicas pueden alterar la seguridad y / o efectividad en el tratamiento de enfermedades. Algunos medicamentos deben usarse con el estómago vacío y la literatura presenta información divergente sobre el impacto clínico real de usarlos al mismo tiempo. **Objetivo:** Analizar la evidencia sobre la relevancia clínica de las posibles interacciones entre los inhibidores de la bomba de protones, la levotiroxina y el alendronato de sodio. **Métodos:** Se realizó una revisión narrativa de los artículos disponibles en la base de datos Pubmed, además de la consulta de posibles interacciones farmacológicas en las fuentes de información sobre medicamentos disponibles en la World Wide Web. **Resultados:** En solo tres de las 17 fuentes de información consultadas, se informó posible reducción en los niveles plasmáticos y la efectividad de la levotiroxina, cuando se administra concomitantemente con omeprazol u otro en la clase. Solo una fuente informa una ligera reducción en los niveles plasmáticos de alendronato de sodio debido a la interacción con levotiroxina, y solo dos fuentes muestran una posible reducción en el efecto terapéutico del alendronato de sodio a través de la interacción con los IBP. Solo dos estudios informan resultados significativos relacionados con la existencia de una interacción entre levotiroxina o alendronato en el uso concomitante de IBP. En todas las fuentes consultadas, las interacciones se describen como leves, moderadas o de significancia desconocida. Todas las fuentes de información sugieren la continuidad de la terapia para gestionar la interacción. **Conclusión:** Hasta la fecha, no existe evidencia sólida que demuestre que es imposible usar inhibidores de la bomba de protones, levotiroxina y alendronato de sodio al mismo tiempo, y es esencial monitorear los parámetros clínicos y de laboratorio.

Palabras clave: Alendronato, Tiroxina, Inhibidores de la Bomba de Protones, Desarrollo de Medicamentos.

INTRODUÇÃO

A investigação sobre interações medicamentosas (IM) tem sido cada vez mais necessária, de forma especial quando se trata da adequada detecção e gestão de problemas farmacoterapêuticos nas doenças crônicas.¹ As IM podem causar prejuízos no tratamento, descontrole das doenças e complicações graves que podem resultar em hospitalizações. Os profissionais de saúde devem estar atentos à necessidade da avaliação e aplicação de condutas adequadas no que diz respeito ao gerenciamento da farmacoterapia em pacientes que possuem diferentes morbidades.² Nesse sentido, a informação segura e correta sobre os medicamentos representa uma etapa fundamental para o alcance de metas terapêuticas e a promoção da saúde.²⁻⁴

Neste contexto é importante destacar medicamentos que possuem indicação de uso em horários semelhantes, como por exemplo, o uso em jejum do alendronato de sódio, levotiroxina e inibidores da bomba de prótons (IBP). O jejum proporciona que estes medicamentos tenham absorção, biodisponibilidade e efetividade adequadas.⁴

Os IBP agem através da inibição da bomba de prótons, na membrana da célula parietal, interrompendo assim a etapa final da produção de ácido gástrico. Por melhor biodisponibilidade, devem ser usados em

jejum, antes das refeições.⁵ Os bifosfonatos orais, classe farmacológica na qual se inclui o alendronato de sódio, possuem baixa disponibilidade oral, a qual é ainda mais reduzida na presença de alimentos. Por isso, é recomendado uso em jejum. Enquanto que a biodisponibilidade da levotiroxina oral após é de 40 a 80%.⁵

Alguns tipos de alimentos, como a dieta rica em fibras, diminuem a biodisponibilidade, por isso a recomendação é que seja usada com o estômago vazio, de 30 minutos a uma hora antes do café da manhã.⁵ Além disso o alendronato de sódio deve ser ingerido com, no mínimo, 180 a 240mL de água e o paciente não deve se deitar durante 30 minutos após a administração.⁵

Considerando que os IBP, o alendronato de sódio e a levotiroxina são medicamentos amplamente utilizados na prática clínica, sobretudo em pacientes idosos usuários da atenção primária à saúde (APS), são comuns os questionamentos sobre a efetividade e segurança do uso concomitante destes três medicamentos. Essa insegurança em relação à forma adequada do uso pode comprometer a adesão ao tratamento, bem como as decisões dos profissionais para condutas clínicas.

Além disso, a literatura é limitada, e apresenta informações divergentes sobre o real impacto clínico do uso concomitante destes medicamentos. Nesse contexto, uma análise cautelosa em diferentes fontes de informações é essencial para analisar possíveis evidências de comprometimento da efetividade e/ou segurança destes medicamentos.⁴ Ademais, para além de verificar a existência de potenciais IM, o desafio consiste também na compreensão da relevância clínica e do manejo terapêutico das mesmas.

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo analisar a existência e a relevância clínica de potenciais IM entre os representantes mais utilizados da classe de IBP (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol e esomeprazol), a levotiroxina e o alendronato de sódio.

MÉTODOS

Realizou-se uma revisão narrativa de artigos científicos sobre potenciais interações medicamentosas entre os representantes da classe de IBP, a levotiroxina e o alendronato de sódio, disponíveis na base de dados científicos PubMed. Além disso, foram realizadas consultas em bases de dados sobre medicamentos, disponíveis na *World Wide Web* (Web), descritas na Tabela 1. A escolha destas fontes foi baseada na acessibilidade, abrangência e perfil dos usuários, de forma que se tentou abranger fontes utilizadas por profissionais que atuam na área de ensino, pesquisa e assistência.

Tabela 1. Fontes de informações sobre interações medicamentosas utilizadas para consulta.

Base de dados	Endereço	Tipo de acesso
Micromedex® ⁵	www.micromedexsolutions.com	Acesso restrito
Drugs.com® ⁶	www.drugs.com	Acesso livre
Medscape® ⁷	www.medscape.com	Acesso livre
PR Vade Mécum® ⁸	br.prvademecum.com	Acesso livre
UpToDate® ⁹	www.uptodate.com	Acesso restrito
Bulas ANVISA ¹⁰ 6 bulas	http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1	Acesso livre
Bulas FDA ¹¹ 6 bulas	https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=medguide.page	Acesso livre
Total de fontes consultadas		17 fontes

Legendas: *ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; **FDA: Food and Drug Administration.

Para busca das informações sobre os medicamentos nas bases de dados Drugs.com, Medscape e Micromedex foram inseridos os três medicamentos para análise das IM na seção “*drug interaction*” nos respectivos websites. Nas demais fontes de informações, as pesquisas foram realizadas analisando medicamento por medicamento e possíveis interações entre as classes de interesse.

As estratégias de pesquisas utilizadas de forma independente para busca de artigos na base de dados PubMed foram: “omeprazol AND levotiroxina”, “lanzoprazol AND levotiroxina”, “pantoprazol AND levotiroxina”, “esomeprazol AND levotiroxina”, “omeprazol AND alendronato”, “lanzoprazol AND alendronato”, “pantoprazol AND alendronato”, “esomeprazol AND alendronato”, “alendronato AND levotiroxina” “omeprazol AND levotiroxina AND alendronato”. Ressaltamos que os seguintes fatores inviabilizaram a elaboração de uma estratégia de busca sistemática das informações: 1) amplitude da nossa pergunta científica; 2) ausência de estudos originais que estudassem potenciais interações entre os três medicamentos de interesse, de forma concomitante; 3) e escassez de estudos sobre a temática.

Após a identificação dos artigos de interesse dois pesquisadores analisaram e descreveram as evidências, que posteriormente foram analisadas e revisadas por quatro farmacêuticos clínicos com titulação mínima de especialização e que atuam na prática clínica por pelo menos 6h por semana.

RESULTADOS

Em apenas três das 17 fontes consultadas foi evidenciada possível redução dos níveis plasmáticos e/ou da efetividade da levotiroxina, quando administrada de forma concomitante com omeprazol ou outro IBP. E apenas uma fonte de informação descreve sobre leve redução dos níveis plasmáticos de alendronato de sódio por interação com a levotiroxina, assim como apenas duas fontes de informação ressaltam sobre a possível redução do efeito terapêutico do alendronato de sódio por interação com IBPs (Tabela 2).

Em todos os relatos de interações encontrados nas fontes consultadas, as mesmas são relatadas como menores, leves, moderadas ou de significado desconhecido. Com relação ao manejo clínico, todas as fontes de informação sugerem a continuidade da terapia com monitoramento de parâmetros clínicos e laboratoriais, quando necessário.

Tanto as monografias disponibilizadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) e as bulas para profissionais de saúde disponibilizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) não relatam interações entre os IBP, levotiroxina e alendronato de sódio. Apenas na bula do produto Synthroid® (levotiroxina sódica), disponibilizada pelo FDA e pela ANVISA, descreve-se possível redução da concentração plasmática da levotiroxina, em uso concomitante com IBPs, sugerindo monitoramento dos níveis de TSH como forma de manejar a interação.

Em relação aos estudos encontrados no PubMed, 60% (6) foram realizados com seres humanos e 40% (4 estudos) avaliaram interação entre lanzoprazol ou omeprazol e levotiroxina, alendronato de sódio e levotiroxina e alendronato e IBPs. Destes estudos, 75% (3 estudos) relatam algum tipo de interação e sugerem acompanhamento da terapia, ajustes e dose e aprofundamento de estudos para decisão conclusiva (Quadro 1). Ressalta-se que devido à reduzida quantidade de artigos disponíveis sobre a temática, foi possível ler todos os títulos e resumos dos trabalhos, e com isso observou-se que não há estudos que envolvam os três fármacos de interesse de forma concomitante.

Tabela 2. Resultados sobre as interações medicamentosas entre levotiroxina, inibidores de bomba de prótons e alendronato de sódio.

Fonte de informação	Resultado encontrado sobre a interação	Observações
Drugs.com ⁶	Não foram encontrados relatos de interação. Levotiroxina + Alendronato Levotiroxina reduz os níveis plasmáticos de alendronato por mecanismo não especificado.	- Interação menor/significado desconhecido. Biodisponibilidade do alendronato reduz levemente.
Medscape ⁷	Omeprazol/ Esomeprazol/ Pantoprazol + Levotiroxina Reduzem os níveis plasmáticos de levotiroxina por aumentarem o pH gástrico. Aplicável somente às formas orais de ambos os agentes.	Interação menor/ significado desconhecido. Evidências conflitantes a respeito de existência dessa interação. Nível da documentação: boa. Nível da interação medicamentosa: moderada.
Micromedex ⁵	Uso concomitante da levotiroxina e inibidores da bomba de prótons pode resultar em redução da efetividade da levotiroxina.	
PR Vade Mécum ⁸	Não relata interações entre IBP, alendronato de sódio e levotiroxina.	-
UpToDate [®] Alendronate drug information ¹²	Inibidores da bomba de prótons podem reduzir os efeitos terapêuticos dos derivados de bifosfonatos.	Risco C: monitorar a terapia.
UpToDate [®] Omeprazole drug information ¹³	Inibidores da bomba de prótons podem reduzir os efeitos terapêuticos dos derivados de bifosfonatos.	Risco C: monitorar a terapia.
Product monograph FDA Synthroid [®] (levothyroxine sodium) ¹⁴ Bula profissional ANVISA Synthroid [®] (levotiroxina sódica) ¹⁵ Bulas profissionais ANVISA: Victrix [®] Omeprazol, ¹⁶ Pantozol [®] Pantoprazol, ¹⁷ Nexium [®] Esomeprazol, ¹⁸ Prazol [®] Lanzoprazol, ¹⁹ Fosamax [®] Alendronato de sódio ²⁰	Possível redução da concentração plasmática de levotiroxina sódica provocadas pelo uso de inibidores de bomba de prótons.	É recomendado monitorar os níveis plasmáticos de TSH.
Product monograph FDA: Prilosec [®] Omeprazole, ²¹ Protonix [®] Pantoprazole sodium, ²² Nexium [®] Ezomeprazole magnesium, ²³ Prevacid [®] Lanzoprazole, ²⁴ Fosamax [®] Alendronate sodium ²⁵		-
Não relata interações entre IBP, alendronato de sódio e levotiroxina.		

Legendas: FDA: *Food and Drug Administration*; IBP: Inibidores da bomba de prótons; TSH: Hormônio tireoestimulante.

Quadro 1. Estudos encontrados no PubMed sobre potenciais interações medicamentosas entre inibidores de bomba de prótons, levotiroxina e/ou alendronato de sódio.

Estudo	Grupo avaliado	Método	Desfecho
Ananthakrishnan et al. (2008) ²⁶ (EUA)	Voluntários saudáveis, sem doença da tireoide (n=30)	Testes cinéticos de absorção de levotiroxina	Não foram encontradas interações clinicamente relevantes entre levotiroxina e famotidina, esomeprazol ou ezetimiba
Dietrich et al. (2006) ²⁷ (Alemanha)	Voluntários com idades entre 20 e 30 anos sem histórico de distúrbios da tireoide ou obesidade	Testes cinéticos de absorção de levotiroxina	Não foram encontradas interações clinicamente relevantes entre levotiroxina e pantoprazol
Sachmechi et al. (2007) ²⁸ (EUA)	Pacientes com hipotireoidismo que estavam recebendo pelo menos 25µg de levotiroxina por dia (n=37)	Revisão de prontuários eletrônicos (dezembro de 2002 a agosto de 2005)	Foram relatadas interações entre levotiroxina e lansoprazol. Sugere acompanhamento da função da tireoide e ajuste de dose se necessário
Abi-Abib et al. (2014) ²⁹ Brasil	Pacientes com hipotireoidismo primário, em acompanhamento ambulatorial, em uso de levotiroxina sem alteração de dose por um ano (n=21)	Estudo de casos	Não foram encontradas interações clinicamente relevantes entre levotiroxina e omeprazol
Bone et al. (2017) ³⁰ EUA	Adultos saudáveis, 15 homens e 15 mulheres não grávidas (n=30)	Estudo aberto, randomizado, sequencial em três vias.	Não foram observadas interações significativas entre levotiroxina e alendronato (formulação efervescente)
Panico et al. (2009) ³¹ Itália	74 mulheres em pós-menopausa, com baixa densidade mineral óssea e carcinoma diferenciado de tireoide, em uso prolongado de terapia supressiva de TSH (de 3 a 9 anos)	Estudo do tipo caso-controle com grupos pareados	A levotiroxina reduziu o efeito do Alendronato em uso prolongado (6 a 9 anos)
Abrahamsen et al. (2011) ³² Dinamarca	38.088 usuários novos de alendronato de sódio	Estudo observacional prospectivo com consulta em fonte secundária de novos usuários de alendronato acompanhados por 3,5 anos em média	O uso de inibidores da bomba de prótons foi associado à perda de proteção dose-dependentes em pacientes idosos em uso de alendronato. Não foi possível fazer uma prova formal de causalidade por se tratar de um estudo observacional
Pytlik et al. (2012) ³³ Polônia	Ratos Wistar fêmeas, bilateralmente ovariectomizadas (n=50)	Estudo experimental	Os inibidores da bomba de prótons (omeprazol e pantoprazol) reduziram o efeito preventivo do alendronato no remodelamento ósseo
Cegiela et al. (2014) ³⁴ Polônia	Ratos Wistar machos orquidectomizados	Estudo experimental	O lansoprazol reduziu a eficácia antiosteoporótica e a influência benéfica do alendronato sobre todos os parâmetros ósseos avaliados
Pytlik et al. (2012) ³⁵ Polônia	Ratos Wistar fêmeas, bilateralmente ovariectomizadas (n=50)	Estudo experimental	Os inibidores da bomba de prótons (omeprazol e pantoprazol) enfraqueceram os efeitos preventivos do alendronato propriedades mecânicas ósseas de ratos deficientes em estrogênio

Apesar dos estudos realizados em animais apontarem uma possível influência dos IBP sobre a eficácia do alendronato de sódio, os estudos em humanos não apontam relevância desta interação com a robustez necessária para tomada de decisão na prática clínica. Os estudos dinamarquês e americano que corroboram esta hipótese são observacionais e utilizaram de fonte secundária de informação para investigar esta possível associação.^{28,32}

DISCUSSÃO

Não foram encontrados, entre as fontes pesquisadas, resultados que demonstrem IM graves e relevantes no uso simultâneo de alendronato de sódio, levotiroxina e IBP. Além disso, os estudos avaliados apresentam conclusões diversificadas sobre o uso concomitante das substâncias estudadas.

Ao analisar o uso de levotiroxina com omeprazol, Abi-Abib e Vaisman (2014),²⁹ avaliaram a variação dos níveis médios do hormônio tireostimulante (TSH) em 21 pacientes, para investigar se o omeprazol poderia interferir na absorção de levotiroxina. Os autores não encontraram diferença significativa nos níveis de TSH antes e três meses após início da terapia com omeprazol, concluindo que o medicamento da classe do IBP não interfere no tratamento de paciente com hipotireoidismo.²⁹ Também não foi encontrada diferença significativa entre os níveis hormonais médios de TSH, triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) antes e depois da utilização de levotiroxina com esomeprazol em estudo realizado por Ananthkrishnan et al. (2008).²⁶

Dietrich et al. (2006)²⁷ avaliaram se o uso de pantoprazol poderia alterar a cinética de absorção da levotiroxina. Apesar dos testes terem sido realizados em pacientes sem hipotireoidismo, os pesquisadores encontraram que o uso do IBP não foi capaz de alterar a cinética de absorção em dez horas. Os autores recomendam um estudo com maior tempo de uso do medicamento para melhores investigações sobre impacto clínico e laboratorial, no entanto, o resultado encontrado corrobora outras fontes de informação pesquisadas e citadas anteriormente, que relatam não haver interação entre o pantoprazol com a levotiroxina.

Por outro lado, no estudo de revisão retrospectiva de prontuários realizados por Sachmechi et al. (2007)²⁸ para investigar o efeito pantoprazol sobre os valores de TSH em pacientes com hipotireoidismo e níveis normais de TSH em terapia de reposição com levotiroxina, a mudança média no nível de TSH antes e pelo menos dois meses após o início do uso de pantoprazol, foi estatisticamente significativa ($p=0.035$), concluindo assim que o pantoprazol pode afetar o nível do hormônio em pacientes com hipotireoidismo tratados com levotiroxina. Mas isso pode ser manejado por meio do ajuste de dose da levotiroxina na prática clínica.

Em relação ao uso de IBP com alendronato de sódio a ocorrência de potencial interação medicamentosa e possíveis falhas terapêuticas também é contraditória. Roux et al. (2012)³⁶ concluíram que o uso de IBP não interfere na efetividade dos bifosfonatos. A densidade mineral óssea (DMO) aumentou, reduzindo o risco de novas fraturas vertebrais nos pacientes em uso dos medicamentos. No entanto, em um estudo observacional os autores sugerem que a prevenção de fraturas ósseas proporcionada pelo uso do alendronato de sódio ou risedronato, em pacientes com 70 anos ou mais, ocorra somente sem o uso concomitante de IBP. Os próprios autores afirmam que seriam necessários mais estudos para investigar os possíveis mecanismos e a relevância dessa interação.³²

Quanto ao uso de alendronato de sódio e levotiroxina, apesar da base de dados Medscape ter acusado interação entre esses medicamentos, um estudo randomizado aberto realizado com 30 adultos saudáveis demonstrou não haver interferência farmacocinética importante com o uso dessa associação.³⁰

Cabe ressaltar que a base de dados citada não apresenta as referências das interações encontradas, e, portanto, não é possível averiguar a qualidade da informação. É importante salientar, que o fato de não haver interações relevantes não é justificativa para o uso irrestrito do alendronato de sódio, visto que o tratamento excessivo de osteoporose pode expor o paciente a riscos exacerbados com chance de benefícios clinicamente insignificantes.^{37,38}

Dessa forma, observa-se que o impacto clínico dessas IM permanece incerto, uma vez que as informações encontradas não se mostram concordantes quanto a segurança do uso concomitante dos medicamentos investigados. Todavia, as evidências aqui reunidas apontam para uma ausência de relevância clínica das interações, citadas em estudos isolados, entre as classes de medicamentos. Cabe ressaltar ainda, a ampla utilização da combinação desses medicamentos na prática clínica. Além disso, a administração concomitante facilita a adesão do paciente aos tratamentos e, conseqüentemente, o controle das condições de saúde relacionadas.

A administração em jejum da levotiroxina e do alendronato de sódio tende a melhorar sua absorção no estômago e a sua biodisponibilidade, respectivamente.^{39,40} A administração do omeprazol também precisa acontecer longe das refeições devido ao estímulo na produção de ácido causada pelos alimentos. Porém, com 5 dias de uso rotineiro do omeprazol a produção de ácido no estômago já é reduzida, por esse motivo talvez não haja variação na concentração plasmática de levotiroxina quando utilizados concomitantemente.^{41,42}

Por fim, considerando as evidências disponíveis na literatura e a necessidade de estratégias posológicas viáveis para a adesão do paciente ao tratamento farmacológico, recomenda-se o uso concomitante destes medicamentos, levando em conta as seguintes estratégias clínicas de manejo: a) quando a levotiroxina for utilizada com IBP: monitorização dos níveis séricos de T4 e TSH, seguido de possível ajuste de dose; b) quando em uso de alendronato: avaliação rotineira da evolução da densidade mineral óssea e acompanhamento clínico das queixas gastrointestinais.^{30,43}

É importante destacar que o uso de alendronato de sódio uma vez por semana (70mg/dose) reduz o risco diário de IM. Além disso, ao iniciar omeprazol em pacientes que já utilizam a levotiroxina o risco da IM pode ser reduzido ao se utilizar com intervalos de 30 minutos entre os medicamentos e também 30 minutos antes da ingestão de alimentos, e 6 a 8 semanas é importante dosar os níveis de T4 e TSH.

CONCLUSÃO

As fontes de informações apresentaram trazer resultados heterogêneos relacionados às IM envolvendo os medicamentos levotiroxina, alendronato de sódio e representantes da classe dos IBP, ressaltando a discrepância entre a quantidade, a classificação e forma de apresentação das IMs. As evidências apontam para uma ausência de relevância clínica das interações investigadas, o que permite a recomendação da possibilidade de uso concomitante no mesmo horário, respeitando os manejos clínicos recomendados de monitorização constante.

Esta variabilidade de informações pode influenciar na qualidade da dispensação e utilização de medicamentos, interferindo na segurança, efetividade e adesão à farmacoterapia. Dessa forma, torna-se essencial que os profissionais de saúde conheçam as particularidades das fontes de informações, e sobretudo, consigam a partir de uma análise crítica, tomar a melhor decisão na prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. Tornio A, Filppula AM, Niemi M, Backman JT. Clinical studies on drug–drug interactions involving metabolism and transport: methodology, pitfalls, and interpretation. *Clin Pharmacol Ther.* 2019 Jun;105(6):1345-61. PMID: 30916389 DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.1435>
2. Chong E, Kalia V, Willsie S, Winkle P. Drug-drug interactions between sucroferic oxyhydroxide and losartan, furosemide, omeprazole, digoxin and warfarin in healthy subjects. *J Nephrol.* 2014 Dez;27(6):659-66. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40620-014-0080-1>
3. Guidoni CM, Obreli-Neto PR, Régis L, Pereira L. Fontes de informações sobre interações medicamentosas: há concordância entre elas? *Rev Univ Vale do Rio Verde.* 2011 Ago/Dez;9(2):84-91. DOI: <https://doi.org/10.5892/rurv.2011.92.8491>
4. Shamliyan TA, Middleton M, Borst C. Patient-centered outcomes with concomitant use of proton pump inhibitors and other drugs. *Clin Ther.* 2017 Fev;39(2):404-27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.01.011>
5. IBM Micromedex 2.0 (US). Web Applications Access [Internet]. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics Inc.; 2018. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com>
6. Drugs.com (US). Drugs interactions checker [Internet]. Ann Arbor (MI): Drugs.com; 2021. Available from: https://www.drugs.com/drug_interactions.html
7. Medscape (US). Drug interaction checker [Internet]. New York (NY): Medscape; 2021. Available from: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
8. P.R. Vade-mécum (BR). A nova era da prescrição médica [Internet]. São Paulo (SP): P.R. Vade-mécum; 2018. Available from: <https://br.prvademezum.com/>
9. Wolters Kluwer Health (US). Homepage [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, Inc.; 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/>
- 10 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário eletrônico [Internet]. Brasília (DF): ANVISA; 2007. Available from: https://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp
- 11 U.S. Food and Drug Administration (FDA). Medication guides [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2020. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=medguide.page>
12. Alendronate: drug information [Internet]. UpToDate. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/>
13. Omeprazole: drug information [Internet]. UpToDate. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/>
14. Synthroid: levothyroxine sodium [bula de remédio da Internet]. Chicago (IL): ABBOTT Laboratories; 2005. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021402s011bl.pdf
15. Synthroid [bula de remédio]. São Paulo (SP): ABBOTT Laboratório do Brasil Ltda.; 2019.
16. Victrix: omeprazol [bula de remédio]. Nova York: FARMASA; 2014.
17. Pantozol: pantoprazol [bula de remédio]. Oranienburg: Takeda GmbH; 2018.
18. Nexium: esomeprazol [bula de remédio]. Södertälje: AstraZeneca; 2009.
19. Prazol: lansoprazol [bula de remédio]. Campinas (SP): Medley; 2005.
20. Fosamax: alendronato de sódio [bula de remédio]. México (DF): Merck Sharp & Dohme Farmacêutica; 2012.
21. Prilosec: omeprazole [bula de remédio da Internet]. Wilmington (DE): AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2012. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/019810s096lbl.pdf PMID: 25721889
22. Protonix: pantoprazole sodium [bula de remédio da Internet]. Konstanz: Pfizer; 2012. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020987s045lbl.pdf
23. Nexium: ezomeprazole magnesium [bula de remédio da Internet]. Wilmington (DE): AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2014. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022101s014021957s017021153s050lbl.pdf
24. Prevacid: ianzoprazol [bula de remédio da Internet]. Deerfield (IL): Takeda Pharmaceuticals America, Inc.; 2012. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020406s078-021428s025lbl.pdf
25. Fosamax: alendronate sodium [bula de remédio da Internet]. México (DF): Merck Sharp & Dohme; 2012. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021575s017lbl.pdf
26. Ananthkrishnan S, Braverman LE, Levin RM, Magnani B, Pearce EN. The effect of famotidine, esomeprazole, and ezetimibe on levothyroxine absorption. *Thyroid.* 2008 Mai;18(5):493-8. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0381>

27. Dietrich JW, Gieselbrecht K, Holl RW, Boehm BO. Absorption kinetics of levothyroxine is not altered by proton-pump inhibitor therapy. *Horm Metab Res* [Internet]. 2006; [citado ANO Mês dia]; 38(1):57-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16477543/> DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2006-924980>
28. Sachmechi I, Reich DM, Aninyei M, Wibowo F, Gupta G, Kim PJ. Effect of proton pump inhibitors on serum thyroid-stimulating hormone level in euthyroid patients treated with levothyroxine for hypothyroidism. *Endocr Pract*. 2007 Jul/Ago;13(4):345-9. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP.13.4.345>
29. Abi-Abib RC, Vaisman M. Is it necessary to increase the dose of levothyroxine in patients with hypothyroidism who use omeprazole?. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(7):731-6. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-2730000002997>
30. Bone HG, Walter MA, Hurley ME, Epstein S. Pharmacokinetics of coadministration of levothyroxine sodium and alendronate sodium new effervescent formulation. *Osteoporos Int*. 2017 Mai;28(5):1745-52. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-017-3941-331>. Panico A, Lupoli GA, Fonderico F, Marciello F, Martinelli A, Assante R, et al. Osteoporosis and thyrotropin-suppressive therapy: reduced effectiveness of alendronate. *Thyroid*. 2019 Mai;19(5):437-42.
31. Panico A, Lupoli GA, Fonderico F, Marciello F, Martinelli A, Assante R, et al. Osteoporosis and thyrotropin-suppressive therapy: reduced effectiveness of alendronate. *Thyroid*. 2019 Mai;19(5):437-42. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0428>
32. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate. *Arch Intern Med*. 2011 Jun;171(11):998-1004. PMID: 21321287 DOI: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.20>
33. Pytlik M, Cegiela U, Nowiska B, Folwarczna J, Ąliwiski L, Kaczmarczyk-Sedlak I, et al. Bone remodeling after administration of proton pump (H⁺/K⁺ -ATPase) inhibitors and alendronate in ovariectomized rats. *Acta Pol Pharm*. 2012 Jan/Fev;69(1):113-20.
34. Cegiela U, Pytlik M, Folwarczna J, Miozga R, Piskorz S, Nowak D. Exercise prevented the lansoprazole-induced reduction of anti-osteoporotic efficacy of alendronate in androgen deficiency rats. *Acta Pol Pharm*. 2014 Mai/Jun;71(3):485-95.
35. Pytlik M, Cegiela U, Folwarczna J, Nowińska B. Proton pump (H⁺/K⁺-ATPase) inhibitors weaken the protective effect of alendronate on bone mechanical properties in estrogen-deficient rats. *Pharmacol Reports*. 2012;64(3):625-34. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(12\)70858-7](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(12)70858-7)
36. Roux C, Goldstein JL, Zhou X, Klemes A, Lindsay R. Vertebral fracture efficacy during risedronate therapy in patients using proton pump inhibitors. *Osteoporos Int*. 2012 Jan;23(1):277-84. PMID: 21365461 DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1574-5>
37. Hall SF, Wright NC, Wolinsky FD, Lou Y, Edmonds S, Roblin D, et al. The prevalence of overtreatment of osteoporosis: results from the PAADRN trial. *Arch Osteoporos*. 2018 Set;13(1):103. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0517->
38. Sanf elix-Gimeno G, Hurtado I, Sanf elix-Genov es J, Baixauli-P erez C, Rodr iguez-Bernal CL, Peir  S. Overuse and underuse of antiosteoporotic treatments according to highly influential osteoporosis guidelines: apopulation-based cross-sectional study in Spain. *PLoS One*. 2015 Ago;10(8):e135475. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135475>
39. Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Out;94(10):3905-12. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0860>
40. Leite MOR. Tratamento da osteoporose p s-menopausa. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 1999 Dez;43(6):442-5. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27301999000600009>
41. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale - Farmacologia. 6a ed. S o Paulo: Elsevier; 2008.
42. Silva P. Farmacologia. 7a ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 2006.
43. Heringa M, Van Der Heide A, Floor-Schreudering A, Smet PAGM, Bouvy ML. Better specification of triggers to reduce the number of drug interaction alerts in primary care. *Int J Med Inform*. 2018 Jan;109:96-102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2017.11.005> PMID: 29195711