

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS CLINICAMENTE RELEVANTES COM IMUNOSSUPRESSORES NO TRANSPLANTE RENAL: REVISÃO INTEGRATIVA E IMPLICAÇÕES PARA A ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

CLINICALLY RELEVANT DRUG INTERACTIONS WITH IMMUNOSUPPRESSANTS IN KIDNEY TRANSPLANTATION: AN INTEGRATIVE REVIEW AND IMPLICATIONS FOR PRIMARY HEALTH CARE

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS CLÍNICAMENTE RELEVANTES CON INMUNOSUPRESORES EN EL TRASPLANTE RENAL: REVISIÓN INTEGRATIVA E IMPLICACIONES PARA LA ATENCIÓN PRIMARIA DE SALUD

Bianca da Silva Cardoso Porto¹

Emanuelle Oliveira da Silva²

Gabrielle Ramos de Carvalho³

Ana Flávia Resende Maciel⁴

Esther Abrahão Leite de Souza⁵

Renato Franco Borges⁶

RESUMO: Introdução: transplantados renais dependem de imunossupressão contínua com margem terapêutica estreita, o que os torna vulneráveis a interações medicamentosas clinicamente relevantes, muitas vezes identificadas fora do centro transplantador. Objetivo: sintetizar a literatura sobre interações medicamentosas relevantes envolvendo os principais imunossupressores em transplantados renais, com ênfase nas implicações para a Atenção Primária à Saúde (APS). Metodologia: revisão integrativa da literatura, com buscas em PubMed e BVS/LILACS, totalizando 22 estudos publicados entre 2016 e 2026, analisados de forma descritiva e organizados por classe terapêutica do medicamento interagente. Resultados: as interações identificadas envolveram antimicrobianos, antivirais, cardiovasculares, gastroprotetores e fitoterápicos, ocorrendo tanto na introdução quanto na suspensão ou troca do medicamento interagente; ferramentas eletrônicas de checagem de interações mostraram-se divergentes entre si na identificação e classificação de gravidade. Conclusão: interações potencialmente relevantes do ponto de vista clínico são comuns e transversais a diversas classes terapêuticas de uso corrente na prática clínica geral, reforçando a necessidade de vigilância ativa do profissional da APS no acompanhamento longitudinal do paciente transplantado renal.

Palavras-chave: Transplante de Rim. Interações Medicamentosas. Atenção Primária à Saúde.

¹Discente do curso de Medicina, Universidade de Vassouras (UNIVASSOURAS).

²Discente do curso de Medicina, Universidade de Vassouras (UNIVASSOURAS).

³Discente do curso de Medicina, Universidade de Vassouras (UNIVASSOURAS).

⁴Discente do curso de Medicina, Universidade de Vassouras (UNIVASSOURAS).

⁵Coorientadora. Docente do curso de Medicina, Universidade de Vassouras (UNIVASSOURAS).

⁶Orientador. Docente do curso de Medicina, Universidade de Vassouras (UNIVASSOURAS).

ABSTRACT: Introduction: kidney transplant recipients depend on continuous immunosuppression with a narrow therapeutic index, making them vulnerable to clinically relevant drug interactions, often identified outside the transplant center. Objective: to synthesize the literature on clinically relevant drug interactions involving the main immunosuppressants in kidney transplant recipients, with emphasis on implications for Primary Health Care (PHC). Methodology: integrative literature review, with searches in PubMed and BVS/LILACS, totaling 22 studies published between 2016 and 2026, analyzed descriptively and organized by therapeutic class of the interacting drug. Results: the interactions identified involved antimicrobials, antivirals, cardiovascular drugs, gastroprotective agents, and herbal products, occurring both upon introduction and discontinuation or switching of the interacting drug; electronic interaction-checking tools showed divergent results in identification and severity classification. Conclusion: potentially clinically relevant interactions are common and cut across several commonly used therapeutic classes in general clinical practice, reinforcing the need for active vigilance by PHC professionals in the longitudinal follow-up of kidney transplant recipients.

Keywords: Kidney Transplantation. Drug Interactions. Primary Health Care.

RESUMEN: Introducción: los receptores de trasplante renal dependen de inmunosupresión continua con margen terapéutico estrecho, lo que los hace vulnerables a interacciones medicamentosas clínicamente relevantes, muchas veces identificadas fuera del centro trasplantador. Objetivo: sintetizar la literatura sobre interacciones medicamentosas clínicamente relevantes que involucran los principales inmunosupresores en trasplantados renales, con énfasis en las implicaciones para la Atención Primaria de Salud (APS). Metodología: revisión integrativa de la literatura, con búsquedas en PubMed y BVS/LILACS, totalizando 22 estudios publicados entre 2016 y 2026, analizados de forma descriptiva y organizados por clase terapéutica del medicamento interactuante. Resultados: las interacciones identificadas involucraron antimicrobianos, antivirales, cardiovasculares, gastroprotectores y fitoterápicos, ocurriendo tanto en la introducción como en la suspensión o cambio del medicamento interactuante; las herramientas electrónicas de verificación de interacciones mostraron divergencias entre sí en la identificación y clasificación de gravedad. Conclusión: las interacciones potencialmente clínicamente relevantes son comunes y transversales a diversas clases terapéuticas de uso corriente en la práctica clínica general, reforzando la necesidad de vigilancia activa del profesional de APS en el seguimiento longitudinal del trasplantado renal.

Palabras clave: Trasplante de Riñón. Interacciones de Medicamentos. Atención Primaria de Salud.

INTRODUÇÃO

O transplante renal é atualmente o tratamento de escolha para a maioria dos pacientes com doença renal crônica em estágio avançado, por oferecer melhor sobrevida e qualidade de vida em comparação à diálise. Esse benefício, no entanto, depende de imunossupressão farmacológica contínua e vitalícia, geralmente combinando um inibidor de calcineurina (tacrolimo ou ciclosporina), um antiproliferativo (micofenolato de mofetila ou azatioprina) e,

em alguns esquemas, um inibidor de mTOR (sirolimo ou everolimo), associados ou não a corticosteroide.

Os principais imunossuppressores utilizados no transplante renal apresentam características farmacocinéticas que podem favorecer interações medicamentosas, especialmente os inibidores da calcineurina (tacrolimo, ciclosporina) e os inibidores de mTOR (sirolimo, everolimo), que dependem de vias metabólicas como o citocromo CYP_{3A4} e a glicoproteína-P para sua disposição. O micofenolato de mofetila está sujeito a interações principalmente por circulação êntero-hepática e por competição na glucuronidação, enquanto a azatioprina apresenta perfil de interação distinto, relacionado sobretudo ao metabolismo pela enzima tiopurina metiltransferase (TPMT). Pequenas alterações na exposição a esses fármacos podem resultar tanto em subimunossupressão — com risco de rejeição do enxerto — quanto em toxicidade, incluindo nefrotoxicidade, neurotoxicidade e discrasias hematológicas.

Some-se a isso o fato de que pacientes transplantados renais convivem frequentemente com comorbidades associadas (hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, doença cardiovascular, infecções oportunistas), o que resulta em polifarmácia expressiva. BRIL F, et al. (2016) identificaram, em estudo prospectivo de farmacovigilância, média de 7,8 medicamentos em uso simultâneo e 5,6 interações medicamentosas por paciente entre transplantados renais adultos, com aproximadamente 10% das internações relacionadas a prováveis reações adversas a medicamentos.

3

Embora o acompanhamento imediato pós-transplante seja realizado por equipes especializadas em centros transplantadores, o seguimento desses pacientes ao longo da vida frequentemente se estende para a rede de Atenção Primária à Saúde (APS) e para outros profissionais fora da equipe de transplante. ALOTAIBI M, et al. (2024) discutem esse ponto em revisão voltada especificamente para profissionais de atenção primária, abordando o manejo geral do transplantado renal no cuidado ambulatorial — incluindo comorbidades, imunossupressão e triagem de interações medicamentosas antes de prescrever qualquer novo fármaco.

A literatura descreve interações potencialmente relevantes do ponto de vista clínico envolvendo diversas classes terapêuticas amplamente prescritas na atenção primária — antimicrobianos, antivirais, cardiovasculares, gastroprotetores e fitoterápicos —, muitas vezes desencadeadas tanto pela introdução quanto pela suspensão ou troca do medicamento interagente, conforme detalhado na seção de Resultados. Ferramentas eletrônicas de checagem

de interações, frequentemente utilizadas como apoio à decisão clínica, também apresentam divergências relevantes entre si quanto à identificação e à classificação da gravidade. Apesar da frequência documentada de polifarmácia e de potenciais interações medicamentosas nessa população, a literatura disponível encontra-se dispersa entre relatos de caso, estudos observacionais e revisões pontuais, concentrando-se predominantemente na perspectiva do especialista e do ambiente hospitalar.

Há uma lacuna de sínteses que organizem esse conhecimento sob a ótica do profissional que atua fora do centro transplantador, mas que integra ativamente o cuidado longitudinal desses pacientes. A presente revisão se diferencia de revisões voltadas ao manejo geral do transplantado no cuidado ambulatorial por aprofundar especificamente as interações medicamentosas clinicamente relevantes e suas implicações práticas de reconhecimento e prevenção pelo profissional da APS.

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura sobre interações medicamentosas potencialmente relevantes do ponto de vista clínico envolvendo os principais imunossupressores utilizados em transplante renal (tacrolimo, ciclosporina, micofenolato de mofetila, sirolimo, everolimo e azatioprina), com ênfase nas implicações práticas para o reconhecimento, a prevenção e o manejo dessas interações no contexto da Atenção Primária à Saúde.

4

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, seguindo o referencial metodológico de WHITTEMORE R e KNAFL K (2005), método que permite a inclusão combinada de estudos com diferentes desenhos — ensaios clínicos, estudos observacionais, estudos farmacocinéticos, séries e relatos de caso e revisões —, sendo particularmente adequado para sintetizar um corpo de evidência heterogêneo, como é o caso das interações medicamentosas envolvendo imunossupressores.

A questão norteadora deste estudo foi: quais interações medicamentosas com potencial clínico relevante envolvendo imunossupressores são descritas em receptores de transplante renal e quais são suas implicações para o acompanhamento na Atenção Primária à Saúde?

As buscas foram realizadas nas bases PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS/LILACS) em 02/08/2026. No PubMed, utilizou-se a estratégia: ("kidney transplantation" OR "renal transplantation") AND (immunosuppressants OR tacrolimus OR

cyclosporine OR mycophenolate OR sirolimus OR everolimus) AND ("drug interactions" OR "drug-drug interactions"), resultando em 917 registros sem filtro de data e 217 registros ao aplicar o filtro de publicação entre 2016 e 2026. Na BVS/LILACS, utilizaram-se os descritores DeCS transplante renal AND imunossupressores AND interações medicamentosas, resultando em 503 registros na coleção completa e 96 registros com o mesmo filtro de data. O total de registros identificados pela busca sistemática foi de 313 (217 PubMed + 96 BVS/LILACS).

Foram incluídos estudos publicados entre 2016 e 2026, nos idiomas português, inglês ou espanhol, envolvendo receptores de transplante renal, que abordassem imunossupressores e/ou interações medicamentosas envolvendo esses fármacos, com informações sobre interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas, alterações de concentração/efeito, toxicidade, risco de rejeição ou consequências clínicas relacionadas. Foram incluídos artigos originais, estudos observacionais, ensaios clínicos, estudos farmacocinéticos, relatos/séries de casos e revisões da literatura pertinentes à pergunta da revisão. Foram excluídas publicações anteriores a 2016, em outros idiomas, sem relação com transplante renal ou com imunossupressores/interações medicamentosas, estudos exclusivamente experimentais/in vitro sem aplicabilidade clínica, duplicatas entre as bases, e publicações cujo texto completo/resumo não permitisse avaliar a elegibilidade.

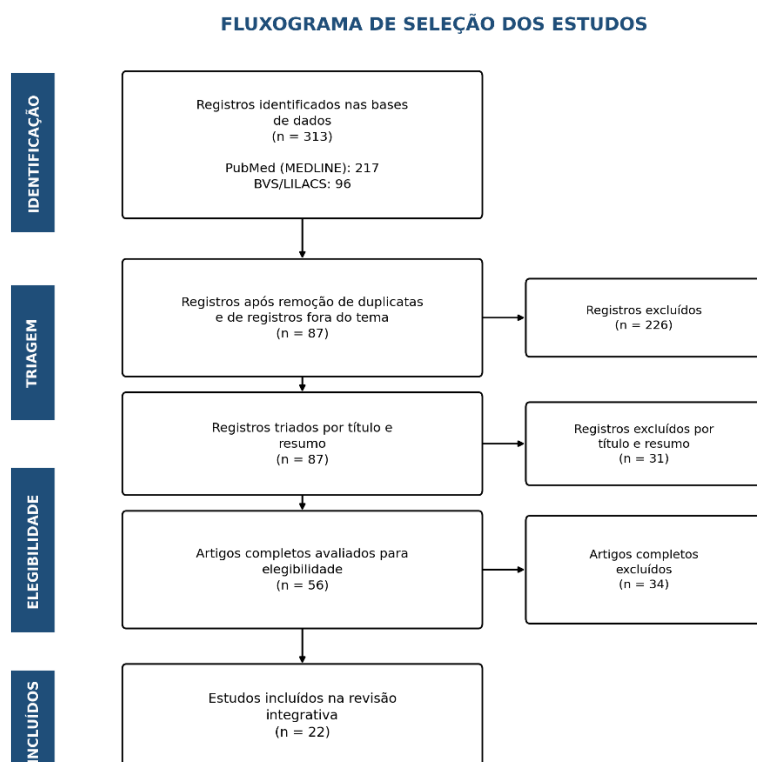
5

Dos 313 registros identificados, foram removidos duplicatas e registros fora do tema, restando 87 registros, que seguiram para triagem por título e resumo. Após essa etapa, 56 registros foram considerados elegíveis para leitura em texto completo, dos quais 22 estudos foram incluídos na síntese final. O fluxograma do processo de seleção, elaborado conforme o modelo PRISMA (PAGE MJ, et al., 2021), está representado na Figura 1.

Os dados extraídos de cada estudo incluído foram: autor(es) e ano de publicação, tipo de desenho do estudo, imunossupressor(es) e medicamento(s) envolvidos na interação, e principais achados clínicos ou farmacocinéticos relatados, organizados em quadro-síntese (Tabela 1) e analisados de forma descritiva, agrupados por classe terapêutica do medicamento interagente.

Por se tratar de revisão de literatura, sem coleta de dados diretamente de seres humanos ou animais, dispensa-se aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa.

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos.



BVS: Biblioteca Virtual em Saúde; LILACS: Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde;
MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

Fonte: elaborado pelos autores, 2026.

RESULTADOS

Foram incluídos 22 estudos, publicados entre 2016 e 2026, com desenhos variados — um ensaio clínico randomizado, estudos observacionais e farmacocinéticos, séries e relatos de caso, e revisões da literatura. A Tabela 1 apresenta a caracterização de cada estudo incluído, com o tipo de desenho, a interação avaliada e a síntese dos principais achados.

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos na revisão.

Autor (ano)	Tipo de estudo	Interação avaliada	Síntese dos principais achados
BRIL F, et al. (2016)	Estudo prospectivo observacional de farmacovigilância (138 pacientes)	Carga geral de polifarmácia e DDI	7,8 medicamentos/paciente em média; 5,6 interações/paciente; ~10% das interações associadas a prováveis RAM.
ALOTAIBI M, et al. (2024)	Revisão (guia para atenção primária)	Manejo geral do transplantado na APS	Discute comorbidades, imunossupressão e triagem de interações antes de prescrever novos fármacos.

Autor (ano)	Tipo de estudo	Interação avaliada	Síntese dos principais achados
HOUWEN JPA, et al. (2025)	Série de casos (n=2)	Tacrolimo + rifampicina	Necessidade de doses de até 120 mg/dia de tacrolimo; elevação tardia dos níveis após a suspensão da rifampicina.
XIAO Y, et al. (2025)	Revisão da literatura	Tacrolimo + metronidazol	Alteração clinicamente significativa da exposição ao tacrolimo; interação pouco reconhecida na prática.
VANHOVE T, et al. (2017)	Estudo observacional multicêntrico	Tacrolimo + voriconazol/posaconazol	Ampla variabilidade interindividual na magnitude da interação; sem padrão único de ajuste de dose.
CHENG S, et al. (2022)	Estudo farmacocinético observacional (109 pacientes)	Antifúngicos azólicos + tacrolimo	Voriconazol/fluconazol aumentaram a concentração de tacrolimo (↓dose necessária 64%/34%); caspofungina reduziu; micafungina sem efeito.
EL-SAYED A, et al. (2021)	Estudo retrospectivo	Clotrimazol + tacrolimo	Suspensão associada a queda dos níveis de tacrolimo (mediana -1,3 ng/mL em 7d; -2,8 ng/mL em 14d; 60% dos pacientes).
AGTARAP K, et al. (2025)	Avaliação de protocolo clínico (retrospectivo, 35 pacientes)	Ciclosporina + nirmatrelvir/ritonavir	Protocolo restaurou níveis de ciclosporina em 9 dias; sem eventos de segurança relevantes atribuídos ao manejo.
VAN SLOTEN TT, et al. (2018)	Relato de caso	Ciclosporina + ticagrelor	Aumento da exposição à ciclosporina após início do ticagrelor.
ZHANG C, et al. (2017)	Relato de caso	Ciclosporina + ticagrelor	Sangramento potencialmente fatal; substituição por clopidogrel.
KORZEC J, et al. (2024)	Relato de caso	Ciclosporina + leflunomida + rosuvastatina	Rabdomiólise e lesão renal aguda associadas à combinação dos três fármacos.
SUNDERLAND A, et al. (2020)	ECR duplo-cego crossover (IMPACT)	Pantoprazol + ácido micofenólico	Efeito dependente da formulação: AUC ↓ com MMF (53,9→43,8); AUC ↑ com EC-MPS (36,1→45,9 mg·h/L).
MEI T, et al. (2020)	Estudo retrospectivo (52 pacientes)	Vonoprazana (P-CAB) + tacrolimo	↑ significativo da relação concentração/dose (1,98→2,19); relevância clínica considerada pequena pelos autores.
CRISTÓBAL GUTIÉRREZ H, et al. (2017)	Relato de caso	Erva-de-São-João + everolimo	Queda da concentração de everolimo a níveis subterapêuticos.
SANTANA L, et al. (2026)	Revisão narrativa	Fitoterápicos diversos + imunossupressores	Reúne evidências de múltiplas plantas medicinais com potencial de interferência farmacocinética.
PEHLIVANLI A, et al. (2022)	Estudo comparativo (4 ferramentas)	Concordância entre ferramentas de checagem de DDI	127 potenciais DDI; só 32 clinicamente relevantes; 8,7% identificadas por todas as ferramentas.

Autor (ano)	Tipo de estudo	Interação avaliada	Síntese dos principais achados
TECEN-YUCEL K, et al. (2020)	Estudo comparativo (3 programas, 80 pacientes)	Concordância entre programas de checagem de DDI	648 potenciais DDI (63 pares); apenas 98 comuns aos três programas; concordância global baixa.
SRIDHARAN K, et al. (2023)	Estudo retrospectivo (269 pacientes)	Utilização de medicamentos e DDI	Mediana de 23 medicamentos/paciente; 645 interações potenciais (240 maiores, 270 moderadas, 135 menores).
MORADI O, et al. (2020)	Estudo observacional (390 pacientes ambulatoriais)	DDI potenciais em ambulatório	344 potenciais DDI (Lexi-Interact); ciclosporina+MPA 32,3%; ciclosporina+atorvastatina 11,3%.
TIELEMANS MM, et al. (2019)	Revisão	Fatores gastrointestinais que modificam a exposição (não é DDI medicamento-medicamento)	Diarreia, vômitos, sonda e alterações do trânsito podem alterar a farmacocinética dos imunossupressores.
DAGENAIS R, et al. (2019)	Revisão/guia clínico	Manejo geral pós-transplante para não especialistas	Reúne orientações práticas sobre imunossupressão, comorbidades e triagem de interações.
YOUSUF BHAT Z, et al. (2016)	Relato de caso com revisão da literatura	Tacrolimo + colchicina	Miopatia associada à colchicina; evidência de baixo nível, mas alerta clínico relevante.

Fonte: elaborado pelos autores, 2026.

ANTIMICROBIANOS (RIFAMPICINA, METRONIDAZOL, ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS, CLOTRIMAZOL)

8

A rifampicina provoca uma das interações mais dramáticas e imprevisíveis identificadas nesta revisão: em série de casos (n=2), HOUWEN JPA, et al. (2025) relataram a necessidade de elevar a dose de tacrolimo até 120 mg/dia para manter níveis terapêuticos durante o uso concomitante, com reduções expressivas necessárias em curto prazo (7 a 15 dias) após a suspensão do antibiótico. XIAO Y, et al. (2025) descreveram que o metronidazol também pode alterar de forma clinicamente significativa a exposição ao tacrolimo, ainda que seja uma interação menos reconhecida na prática clínica geral. Antifúngicos azólicos (voriconazol, posaconazol) aumentam de forma relevante a exposição ao tacrolimo, com a magnitude da interação apresentando ampla variabilidade interindividual, sem um padrão único de ajuste de dose aplicável a todos os casos (VANHOVE T, et al., 2017). Em coorte de 109 transplantados renais, CHENG S, et al. (2022) observaram que voriconazol e fluconazol aumentaram a concentração de tacrolimo (com redução média da dose necessária de 64% e 34%, respectivamente), enquanto a caspofungina reduziu a concentração de tacrolimo e a micafungina não mostrou efeito significativo. O clotrimazol, antifúngico tópico/local usado

em profilaxia, também demonstrou impacto mensurável: após sua suspensão, os níveis de tacrolimo caíram significativamente (mediana de $-1,3$ ng/mL em 7 dias e $-2,8$ ng/mL em 14 dias, com redução em 60% dos pacientes) (EL-SAYED A, et al., 2021).

ANTIVIRAIS (NIRMATRELVIR/RITONAVIR)

Diante da ampla utilização do nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) durante e após a pandemia de COVID-19, destaca-se a avaliação de AGTARAP K, et al. (2025) sobre um protocolo estruturado para manejar sua interação com a ciclosporina: a aplicação do protocolo permitiu restaurar os níveis de ciclosporina dentro de 9 dias; entre os 35 pacientes acompanhados, não foram observados eventos de segurança clinicamente relevantes atribuídos ao manejo da interação — três casos de lesão renal aguda não relacionados ao tratamento e quatro hospitalizações (nenhuma por COVID-19) foram registrados, sem rejeição ou óbito em 30 dias.

MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES (TICAGRELOR, ESTATINAS)

O ticagrelor foi associado tanto ao aumento da exposição à ciclosporina (VAN SLOTEN TT, et al., 2018) quanto a um evento de sangramento gengival e hematoquezia 9
potencialmente fatal em paciente que precisou ter o antiplaquetário substituído por clopidogrel (ZHANG C, et al., 2017). Em outro caso, KORZEC J, et al. (2024) descreveram que a associação entre três fármacos — leflunomida, ciclosporina e rosuvastatina — culminou em rabdomiólise e lesão renal aguda em paciente de 74 anos, ilustrando um cenário de polifarmácia complexa.

GASTROPROTETORES (INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS E VONOPRAZANA)

O ensaio clínico randomizado duplo-cego IMPACT, conduzido por SUNDERLAND A, et al. (2020), demonstrou que o efeito do pantoprazol sobre a exposição ao ácido micofenólico depende diretamente da formulação utilizada: no grupo em uso de micofenolato de mofetila (MMF), o pantoprazol reduziu significativamente a área sob a curva (AUC) do ácido micofenólico (de 53,9 para 43,8 mg·h/L); já no grupo em uso da formulação com revestimento entérico (EC-MPS), ocorreu o efeito oposto, com aumento da AUC (de 36,1 para 45,9 mg·h/L). Evidências mostram que o comportamento da interação pode variar não apenas entre fármacos de uma mesma classe, mas também entre diferentes estratégias de supressão ácida: em 52

transplantados renais, MEI T, et al. (2020) observaram que a substituição de rabeprazol por vonoprazana — um bloqueador ácido competitivo de potássio (P-CAB), e não um inibidor de bomba de prótons clássico — foi associada a aumento estatisticamente significativo da relação concentração/dose de tacrolimo (de 1,98 para 2,19), embora os próprios autores tenham considerado a relevância clínica desse aumento pequena.

FITOTERÁPICOS E PRODUTOS NATURAIS

O uso de erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*) foi associado à queda da concentração sanguínea de everolimo a níveis subterapêuticos (CRISTÓBAL GUTIÉRREZ H, et al., 2017). Revisão narrativa mais recente e abrangente, de SANTANA L, et al. (2026), amplia esse alerta para além de um único fitoterápico, reunindo evidências de que diversas plantas medicinais de uso corrente na população geral podem interferir na farmacocinética dos principais imunossupressores — achado particularmente relevante para a APS, já que o uso desses produtos raramente é relatado espontaneamente pelo paciente.

OUTRAS INTERAÇÕES CLINICAMENTE RELEVANTES

Em exemplo clínico relevante para a prática ambulatorial, YOUSUF BHAT Z, et al. (2016) descreveram, em relato de caso com revisão da literatura, miopatia associada ao uso de colchicina para crise de gota em paciente transplantado renal em uso de tacrolimo — situação com potencial de ocorrer no seguimento pela APS, já que a gota é uma condição comum nesses pacientes. Trata-se, no entanto, de evidência de baixo nível (relato de caso isolado), que deve ser interpretada como alerta clínico, não como demonstração robusta de causalidade.

FREQUÊNCIA E CARGA DAS INTERAÇÕES

BRIL F, et al. (2016) encontraram, em estudo prospectivo de farmacovigilância com 138 pacientes transplantados renais, média de 7,8 medicamentos em uso simultâneo e 5,6 interações medicamentosas por paciente; aproximadamente 10% das interações estiveram relacionadas a prováveis reações adversas a medicamentos, e interações clinicamente graves foram quase duas vezes mais frequentes entre os pacientes que já haviam apresentado alguma reação adversa (29% versus 15%). Em contexto ambulatorial, MORADI O, et al. (2020) identificaram, em 390 pacientes, 344 potenciais interações medicamentosas pelo sistema Lexi-Interact (290 classificadas como de gravidade "D" e 54 como "X"), sendo a combinação ciclosporina + ácido

micofenólico a mais frequente (32,3% dos casos), seguida de ciclosporina + atorvastatina (11,3%). SRIDHARAN K, et al. (2023), em estudo retrospectivo com 269 transplantados renais, encontraram mediana de 23 medicamentos por paciente e 645 interações potenciais (240 maiores, 270 moderadas e 135 menores), sustentando a elevada carga de medicamentos e de interações potencialmente relevantes no seguimento desses pacientes e reforçando a necessidade de revisão periódica da farmacoterapia e, quando apropriado, desprescrição. DAGENAIS R, et al. (2019) reuniram, em guia dirigido a profissionais fora da equipe de transplante, orientações práticas sobre esse e outros temas do seguimento ambulatorial, reforçando que o problema é reconhecido pela literatura como pertencente também ao escopo da atenção não especializada.

FERRAMENTAS ELETRÔNICAS DE CHECAGEM DE INTERAÇÕES

Dois estudos comparativos demonstraram concordância limitada entre diferentes ferramentas e programas eletrônicos de checagem de interações medicamentosas, recursos frequentemente utilizados como apoio à decisão clínica. PEHLIVANLI A, et al. (2022) encontraram, entre 127 potenciais DDI identificadas por quatro recursos distintos, apenas 32 consideradas clinicamente relevantes pelo Renal Drug Handbook, e somente 11 (8,7%) identificadas simultaneamente por todas as ferramentas avaliadas. TECEN-YUCEL K, et al. (2020), comparando três programas em 80 pacientes, identificaram 648 potenciais DDI (63 pares distintos de fármacos), das quais apenas 98 comuns aos três programas. Esses achados reforçam que ferramentas eletrônicas de checagem são auxiliares, não árbitros absolutos — não substituem o julgamento clínico do profissional.

11

Tabela 2 - Síntese de manejo clínico prático para a Atenção Primária à Saúde.

Medicamento/class e interagente	Imunossupressor	Efeito clínico/farmacocinético	Risco principal	Manejo na prática
Rifampicina	Tacrolimo	↓ intensa da exposição	Rejeição/subimunossupressão	Evitar quando possível; se indispensável, contato com centro transplantador e monitorização estreita do nível de tacrolimo durante e após a suspensão
Nirmatrelvir/ritonavir	Ciclosporina	↑ exposição	Toxicidade	Utilizar protocolo específico;

Medicamento/class e interagente	Imunossupressor	Efeito clínico/farmacocinético	Risco principal	Manejo na prática
				ajuste/suspensão conforme protocolo e monitorização intensiva
Azólicos	Tacrolimo	↑ exposição	Toxicidade/neuro e nefrotoxicidade	Evitar associação quando possível; se necessária, ajuste individualizado e monitorização
Clotrimazol	Tacrolimo	Suspensão → ↓ exposição	Subimunossupressão	Atenção especial à retirada do clotrimazol; monitorar tacrolimo
Ticagrelor	Ciclosporina	↑ exposição/efeito de ambos	Sangramento/toxicidade	Evitar associação quando possível; discutir alternativa e monitorar
Pantoprazol	MMF/EC-MPS	Alteração da exposição ao MPA (depende da formulação)	Perda de eficácia ou alteração da exposição	Não assumir efeito uniforme da classe; avaliar formulação e discutir alternativa/monitorização
Vonoprazana	Tacrolimo	Alteração da relação concentração/dose	Toxicidade/subexposição (relevância variável)	Monitorar tacrolimo após introdução ou troca de supressor ácido
Erva-de-São-João	Everolimo	↓ concentração	Rejeição/subimunossupressão	Evitar
Colchicina	Tacrolimo	Potencial aumento de toxicidade	Miopatia	Evitar ou utilizar com extrema cautela, ajuste e monitorização conforme contexto
Estatinas	Ciclosporina	↑ exposição de algumas estatinas	Miopatia/rabdomiólise	Selecionar estatina/dose com cautela e monitorar toxicidade

Nota: as recomendações de manejo constituem síntese das evidências dos estudos incluídos e não substituem protocolos do centro transplantador, monitorização terapêutica ou avaliação individualizada. Fonte: elaborado pelos autores, 2026.

DISCUSSÃO

O QUE OS ACHADOS SIGNIFICAM NA PRÁTICA

Os resultados desta revisão indicam que interações medicamentosas relevantes do ponto de vista clínico envolvendo imunossupressores não são um fenômeno raro ou restrito ao ambiente hospitalar especializado: elas atravessam praticamente todas as classes de medicamentos comumente prescritas fora do centro transplantador — antimicrobianos, antivirais, cardiovasculares, gastroprotetores e até produtos de uso não prescrito, como fitoterápicos. Essa transversalidade é o dado mais relevante para a APS, porque significa que o risco não está concentrado em um único cenário clínico previsível, mas em qualquer momento em que um novo medicamento — prescrito ou não — for introduzido na rotina do paciente transplantado. Chama atenção, em particular, o padrão observado nos estudos sobre supressores da secreção ácida: mesmo entre diferentes estratégias farmacológicas para o mesmo objetivo terapêutico, o comportamento da interação variou conforme o agente específico, sugerindo que orientações genéricas do tipo "cuidado com supressores ácidos" são insuficientes — a checagem precisa ser feita por fármaco, não por classe.

MOMENTOS CRÍTICOS: INICIAR, SUSPENDER E TROCAR MEDICAMENTOS

13

Um padrão que atravessa vários dos estudos incluídos merece destaque como mensagem central desta revisão: o risco de interação não se limita ao momento de início de um novo medicamento. A introdução de um indutor ou inibidor enzimático altera a exposição ao imunossupressor de forma relativamente previsível, mas a suspensão desse mesmo medicamento pode ser igualmente arriscada — e, por vezes, menos vigiada na prática clínica. O caso da rifampicina ilustra isso com clareza: elevação tardia dos níveis de tacrolimo ocorre justamente após a retirada do antibiótico, exigindo reduções expressivas de dose em poucos dias. Padrão semelhante foi observado com o clotrimazol. A troca entre fármacos de uma mesma classe terapêutica também pode alterar a exposição ao imunossupressor, ainda que os dois medicamentos sejam, em tese, farmacologicamente equivalentes do ponto de vista da indicação clínica. Assim, todo o ciclo de uma prescrição — início, suspensão e troca — deve ser considerado potencial gatilho de interação, não apenas o momento inicial.

É importante reconhecer, ainda, que fatores clínicos não medicamentosos também podem modificar a exposição aos imunossupressores. TIELEMANS MM, et al. (2019)

descrevem que condições como diarreia, vômitos, alimentação por sonda ou alterações do trânsito intestinal podem influenciar a farmacocinética de tacrolimo, ciclosporina, inibidores de mTOR e corticosteroides — que dependem do metabolismo intestinal mediado por CYP3A e glicoproteína-P —, bem como do micofenolato, que sofre circulação êntero-hepática. Esses fatores não configuram interações medicamento-medicamento propriamente ditas, mas devem ser considerados pelo profissional da APS como parte da avaliação diante de qualquer alteração inesperada nos níveis do imunossupressor ou na função renal.

IMPLICAÇÕES PARA A ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

Os achados sustentam um roteiro prático para o profissional da APS diante de um paciente transplantado renal:

Identificar qual imunossupressor está em uso e conhecer sua via metabólica principal.

Conferir todos os medicamentos em uso, prescritos e não prescritos.

Perguntar ativamente sobre automedicação, fitoterápicos e suplementos — raramente relatados de forma espontânea.

Avaliar se houve introdução, suspensão ou troca recente de algum medicamento.

Consultar mais de uma fonte de checagem de interações, sem se limitar a uma única ferramenta eletrônica.

Diante de interação potencialmente relevante, não realizar ajuste isolado do imunossupressor sem articulação com a equipe transplantadora.

Considerar monitorização do nível sanguíneo do imunossupressor quando clinicamente indicado, inclusive após a suspensão do medicamento interagente.

EM RELAÇÃO À LITERATURA JÁ EXISTENTE

Diferentemente de revisões voltadas ao manejo geral do paciente transplantado no cuidado ambulatorial (ALOTAIBI M, et al., 2024), esta revisão aprofunda especificamente o subtema das interações medicamentosas, organizando a evidência por classe terapêutica interagente e discutindo suas implicações práticas — um recorte que complementa, mas não se sobrepõe, a literatura de manejo geral já publicada.

LIMITAÇÕES

Esta revisão apresenta limitações que devem ser consideradas. Primeiro, a maioria dos estudos incluídos tem desenho observacional, retrospectivo ou é relato/série de casos — apenas um ensaio clínico randomizado (SUNDERLAND A, et al., 2020) compôs a amostra —, o que limita a força das conclusões sobre causalidade e generalização; os achados epidemiológicos sobre frequência de interações referem-se, em sua maioria, a interações potenciais identificadas por sistemas de checagem, não necessariamente a eventos clínicos efetivamente observados. Segundo, por se tratar de revisão integrativa, não houve avaliação formal, com instrumentos específicos por tipo de desenho, do risco de viés dos estudos incluídos.

Há, ainda, escassez de estudos desenhados especificamente para avaliar a atuação do profissional de Atenção Primária à Saúde no reconhecimento e manejo de interações medicamentosas em transplantados renais — a maior parte da evidência disponível é gerada e interpretada sob a ótica do especialista em transplante. Estudos de intervenção testando estratégias de capacitação ou apoio à decisão clínica voltados especificamente a esse público representam uma lacuna relevante a ser explorada.

CONCLUSÃO

15

Esta revisão integrativa reuniu evidências de que interações medicamentosas relevantes do ponto de vista clínico envolvendo imunossupressores em receptores de transplante renal ocorrem em diversas classes terapêuticas de uso corrente — antimicrobianos, antivirais, cardiovasculares, gastroprotetores e fitoterápicos — e podem surgir tanto na introdução quanto na suspensão ou troca do medicamento interagente. Para o profissional da Atenção Primária à Saúde, que frequentemente compartilha o cuidado longitudinal do paciente transplantado com a equipe especializada, esses achados reforçam a necessidade de vigilância ativa diante de qualquer mudança na farmacoterapia, aliada à comunicação estreita com o centro transplantador. Mais do que memorizar combinações específicas, reconhecer situações de risco, revisar sistematicamente a farmacoterapia e articular o cuidado com a equipe transplantadora constituem competências centrais para a prática clínica fora do ambiente especializado.

REFERÊNCIAS

- AGTARAP K, et al. Evaluation of a protocol managing the cyclosporine and nirmatrelvir/ritonavir interaction in kidney transplant recipients. *Kidney360*, 2025; 6(12): 2229-2235.
- ALOTAIBI M, et al. Management of kidney transplant recipients for primary care practitioners. *BMC Nephrology*, 2024; 25(1): 102.
- BRIL F, et al. A systematic approach to assess the burden of drug interactions in adult kidney transplant patients. *Current Drug Safety*, 2016; 11(2): 156-163.
- CHENG S, et al. Effects of antifungal drugs on the plasma concentrations and dosage of tacrolimus in kidney transplant patients. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 2022; 29(4): 202-206.
- CRISTÓBAL GUTIÉRREZ H, et al. Decreased everolimus blood concentration associated with consumption of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) extract sweets. *Farmacia Hospitalaria*, 2017; 41(4): 565-566.
- DAGENAIS R, et al. Common questions and misconceptions in the management of renal transplant patients: a guide for health care providers in the posttransplant setting. *Annals of Pharmacotherapy*, 2019; 53(4): 419-429.
- EL-SAYED A, et al. Impact of clotrimazole fungal prophylaxis on tacrolimus exposure in kidney transplant recipients: a retrospective study. *Transplantation Proceedings*, 2021; 53(5): 1583-1588.
- HOUWEN JPA, et al. Challenges in optimizing tacrolimus therapy in patients treated with rifampin: a case series. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2025; 91(12): 3542-3548.
- KORZEC J, et al. Rhabdomyolysis and acute kidney injury potentiated by a drug-drug interaction between cyclosporine, leflunomide, and rosuvastatin in a kidney transplant recipient: a missed opportunity for pharmacist involvement. *Journal of the American Pharmacists Association*, 2024; 64(3): 102016.
- MEI T, et al. Effects of concomitant administration of vonoprazan fumarate on the tacrolimus blood concentration in kidney transplant recipients. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2020; 43(10): 1600-1603.
- MORADI O, et al. Drug-drug interactions among kidney transplant recipients in the outpatient setting. *International Journal of Organ Transplantation Medicine*, 2020; 11(4): 185-195.
- PAGE MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 2021; 372: n71.
- PEHLIVANLI A, et al. Potential drug-drug interactions of immunosuppressants in kidney transplant recipients: comparison of drug interaction resources. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 2022; 44(3): 651-662.

SANTANA L, et al. Herb-immunosuppressive drug interactions: implications for kidney transplant recipients. *Fitoterapia*, 2026; 188: 107039.

SRIDHARAN K, et al. A drug utilization and drug interaction study in renal transplant patients: implications for an urgent need for drug deprescribing. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 2023; 34(2): 135-143.

SUNDERLAND A, et al. Effect of the proton-pump inhibitor pantoprazole on mycophenolic acid exposure in kidney and liver transplant recipients (IMPACT study): a randomized trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2020; 35(6): 1060-1070.

TECEN-YUCEL K, et al. Assessment of clinically relevant drug interactions by online programs in renal transplant recipients. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 2020; 26(10): 1291-1296.

TIELEMANS MM, et al. Immunosuppressive drugs and the gastrointestinal tract in renal transplant patients. *Transplantation Reviews*, 2019; 33(2): 55-63.

VAN SLOTEN TT, et al. Co-administration of cyclosporine and ticagrelor may lead to a higher exposure to cyclosporine: a case report of a 49-year-old man. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2018; 84(1): 208-210.

VANHOVE T, et al. Determinants of the magnitude of interaction between tacrolimus and voriconazole/posaconazole in solid organ recipients. *American Journal of Transplantation*, 2017; 17(9): 2372-2380.

WHITTEMORE R, KNAFL K. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, 2005; 52(5): 546-553.

XIAO Y, et al. Unexpected clinically significant drug-drug interaction between tacrolimus and metronidazole in the early period after renal transplantation: a literature review. *Current Drug Metabolism*, 2025; 26(3): 153-158.

YOUSUF BHAT Z, et al. Colchicine-induced myopathy in a tacrolimus-treated renal transplant recipient: case report and literature review. *American Journal of Therapeutics*, 2016; 23(2): e614-e616.

ZHANG C, et al. Ticagrelor-induced life-threatening bleeding via the cyclosporine-mediated drug interaction: a case report. *Medicine*, 2017; 96(37): e8065.