



Continuação

retar esta manifestação. Após a desmistificação do uso da insulina, ele passou a utilizá-la na posologia recomendada, bem como passou a usar regularmente os outros medicamentos em horários pela manhã e à noite. Com a prática regular de atividade física e o seguimento das recomendações da nutricionista para uma alimentação regular, depois de três meses de seguimento C. passou a manter os níveis de pressão arterial e de glicemia pós-prandial normais.

7. Considerações finais

Apesar dos reconhecidos benefícios que o aconselhamento apropriado pode trazer ao paciente, pouca atenção é dada ao desenvolvimento de habilidades de comunicação, ponto fundamental para esta prática. Contudo, é possível desenvolvê-las continuamente, por meio de educação permanente ou treinamento em serviço.

Além disso, algumas atitudes podem fazer a diferença e ser benéficas para mudar o cenário atual, como, por exemplo, esquecer mitos sobre o comportamento passivo do paciente, adotar uma nova abordagem e centrar o atendimento no paciente.

Outro aspecto importante, que parece não ser corrente no Brasil, é o registro e documentação das atividades. É importante que os tra-

balhos em andamento, mesmo que incipientes, sejam divulgados por meio de artigos científicos ou comunicações breves em congressos.

8. Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. Promoting rational use of medicines: core components. Geneva: World Health Organization; 2002.
2. Naves JOS, Merchan-Hamann E, Silver L. Orientação Farmacêutica para DST: Uma proposta de sistematização. Ciênc Saúde Colet. 2005; 10(4): 1005-1014.
3. World Health Organization. International Pharmaceutical Federation. The role of the pharmacist in the fight against the HIV/AIDS pandemic: a joint declaration between the WHO and FIP. Geneva: OMS; 1997.
4. International Pharmaceutical Students' Federation, International Pharmaceutical Federation. Counseling, Concordance and Communication. Innovative Education for Pharmacists; 2005.
5. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Área Técnica de Saúde da Mulher. Assistência em Planejamento Familiar: Manual Técnico. 4ª edição. Brasília. Ministério da Saúde; 2002.
6. Brandão A. Entrevista/Divaldo Lyra Júnior. Comunicação paciente/farmacêutico: um instrumento libertário e essencial no trabalho do profissional e na promoção da saúde. Farmácia Brasileira. Janeiro-Fevereiro, 2005; p. 6-10.
7. Marin N, Luiza VL, Osório-de-Castro CGS, Machado-dos-Santos S. (org.). Assistência Farmacêutica para gerentes municipais. Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 2003. p. 239-60.

Evidência Farmacoterapêutica^{cd}

Telbivudina para tratamento de pacientes com hepatite B crônica

★★★ **Utilidade Eventual:** fármaco oferece modesta vantagem em relação aos existentes. Pode ser útil em alguma situação clínica eventual.^e

Sebivo® (Novartis); comprimido revestido com 600 mg.

Hepatite é uma doença inflamatória hepática, de manifestação aguda ou crônica, que comumente decorre de infecção viral. Na hepatite viral aguda, a inflamação tem início súbito, duração de algumas semanas a seis meses e pode ser assintomática e não aparente ou fulminante e fatal. A hepatite viral crônica, menos comum que a forma aguda, tem duração de seis meses, no mínimo, a décadas e pode não apresentar sintoma ou lesão hepática importante.¹ Em alguns casos, a inflamação contínua lesa o fígado lentamente e pode

causar cirrose, necrose hepática, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular.²

O vírus da hepatite B (VHB) é do tipo DNA; os vírus da hepatite A, C, D e E são do tipo RNA.² Em indivíduos infectados, o VHB está presente principalmente no soro, sêmen e saliva; a disseminação se dá principalmente através de contato íntimo sexual, transfusões de sangue, transmissão vertical^{2,3} e por uso de drogas injetáveis. O VHB infecta cerca de 350 a 400 milhões de pessoas no mundo.³ No Brasil, estimou-se que a população portadora do VHB seria de 4.780.000 em 2006;⁴ em 2007, o Ministério da Saúde registrou cerca de 14 mil casos da doença.⁵

A probabilidade de evolução de hepatite B aguda para crônica varia em função da idade em que o vírus é adquirido; é superior a 90% em recém-nascidos, por volta de 50% na primeira infância e inferior a 10% em adultos.^{2,6}

O VHB expressa três proteínas antigênicas de relevância no diagnóstico e monitoramento clínico da hepatite: i) antígeno de superfície

^c A Seção Evidência Farmacoterapêutica é resultado do Projeto Avaliação de Medicamentos Novos no Brasil, do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim). Coordenação: Dr. Rogério Hoefler. Consultores: Dra. Alessandra Carvalho Goulart, Dr. Aroldo Leal da Fonseca, Dr. Carlos Cezar Flores Vidotti, Dra. Emília Vitória da Silva, Dra. Isabela Judith Martins Benseñor, Dra. Liana Holanda Leite, Dr. Marcus Tolentino Silva, Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais, Dr. Tarcísio José Palhano.

^d Metodologia e principais limitações: Para a elaboração deste texto são consultados artigos científicos e documentos técnicos que representam a melhor evidência disponível, na ocasião, em fontes como: *The Cochrane Library, Bandolier, Therapeutics Initiative, Ficha de Novedad Terapêutica (Cadime), Prescrire International, Australian Prescriber, Rational Assessment of Drugs and Research, Medline, IDIS, Lilacs, Scielo, Drugdex®*, Anvisa, órgãos regulatórios internacionais. A qualidade dos ensaios clínicos é avaliada pelo método proposto por Jadad (*Jadad AR, et al. Controlled Clin Trials 1996;17:1-12*), sendo considerados apenas os ensaios clínicos randomizados, escritos em inglês, espanhol ou português, que alcançam pelo menos três pontos no algoritmo proposto por Jadad. Antes de publicado, o texto elaborado no Cebrim é submetido à revisão pelos consultores.

^e Classificação do medicamento

★★★★ **Novidade Terapêutica Especial:** fármaco eficaz para uma situação clínica que não possuía tratamento medicamentoso adequado.

★★★★ **Melhora Terapêutica de Interesse:** fármaco apresenta melhor eficácia e (ou) segurança em relação aos existentes.

★★★ **Utilidade Eventual:** fármaco oferece modesta vantagem em relação aos existentes. Pode ser útil em alguma situação clínica eventual.

★★ **Não Apresenta Novidade:** fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes.

★ **Experiência Clínica Insuficiente:** os ensaios clínicos e a literatura disponível sobre o fármaco são insuficientes e não permitem estabelecer conclusões significativas.



CFF – Conselho Federal de Farmácia
Cebrim – Centro Brasileiro de
Informação sobre Medicamentos

Coordenador:
Radif Domingos

Farmacêuticos:
Carlos Cezar Flores Vidotti
(Gerente Técnico)
Emília Vitória da Silva
Rogério Hoefler

Secretária:
Valnides Ribeiro de Oliveira Vianna

Elaboração:
Emília Vitória da Silva

Revisão

Carlos Cezar Flores Vidotti
Rogério Hoefler

FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de
Informação sobre Medicamentos – Cebrim
SBS Qd. 01 – Bl. K – Ed. Seguradoras – 8º andar
Fones: (61) 3255-6550/3255-6596/3255-6589
Fax: (61) 3321-0819

CEP 70093-900 – Brasília-DF

e-mail: cebrim@cff.org.br
home page: <http://www.cff.org.br>



(HBsAg); ii) antígeno do cerne do nucleocapsídeo (HBcAg) e; iii) antígeno nuclear (HBeAg).² A presença do HBeAg indica replicação e infectividade viral e, geralmente, está associado à cargas virais elevadas no soro e doença hepática ativa.⁷ A persistência do marcador HBsAg por mais de 6 meses no soro define o diagnóstico de infecção crônica pelo VHB. O aparecimento do anticorpo anti-HBs e o desaparecimento do HBsAg indicam cura da infecção.⁸

Geralmente, a hepatite B crônica apresenta duas fases ao longo da vida. Na primeira fase, ocorre replicação viral pronunciada e, então, na tentativa de eliminar o vírus, o sistema imunológico destrói os hepatócitos com consequente elevação das transaminases glutâmico-pirúvica (TGP ou ALT) e glutâmico-oxalacética (TGO ou AST). Em pacientes infectados no período perinatal, pode haver uma fase inicial de imunotolerância, na qual, apesar da alta replicação viral, não existe resposta imunológica e por isso não há elevação de transaminases ou atividade à histologia. A segunda fase é caracterizada por replicação viral baixa ou indetectável, com normalização das transaminases e atenuação da atividade inflamatória.⁷

Na transição da primeira para a segunda fase, chamada de soroconversão, ocorre a negatificação do HBeAg com surgimento de anti-HBe no soro; uma pequena proporção dos pacientes que sofrem soroconversão persiste com níveis de VHB e TGP elevados. Nesses pacientes, em que o HBeAg não é preditivo de replicação clinicamente relevante, são necessários testes de quantificação viral. Porém, não existe consenso sobre que ponto de corte deveria ser utilizado para definir replicação significativa. Cargas virais abaixo de 10^5 cópias/mL estariam associadas a portadores assintomáticos e valores acima de 10^5 cópias/mL estariam associados a hepatite crônica em atividade.⁷ O *National Institutes for Health* (NIH, EUA), estabelece a carga viral acima de 10^5 cópias/mL como parâmetro para o diagnóstico de hepatite B crônica. Contudo, o monitoramento contínuo deste parâmetro se mostra mais importante do que um único valor de corte arbitrário na avaliação do prognóstico e da determinação da necessidade de tratamento. Estudos realizados demonstram que quanto mais baixa a carga viral menor é a incidência de complicações hepáticas.⁹

As manifestações clínicas mais comuns da hepatite B crônica são fadiga e icterícia persistente ou intermitente. As complicações associadas à cirrose, que ocorrem na fase terminal, incluem: ascite, edema, sangramento por varizes gástricas, encefalopatia hepática, coagulopatia ou hipersplenismo. Os distúrbios extra-hepáticos incluem artralgias e artrite (comuns), lesões purpúricas, glomerulonefrite e vasculite generalizada (raras).²

As características laboratoriais da hepatite B crônica não permitem distinção adequada entre hepatite histologicamente leve e grave. Elevações das transaminases tendem a ser moderadas na hepatite B crônica, mas podem flutuar na faixa de 100-1.000 U e a TGP tende a estar mais elevada que a TGO; entretanto, uma vez estabelecida a cirrose, a TGO tende a exceder a TGP. Nos casos graves, ocorrem elevações moderadas da bilirrubina sérica (3-10 mg/dL), hipoalbuminemia e prolongamento do tempo de protrombina.²

A prioridade de tratamento recai sobre pacientes com replicação ativa do vírus, devido ao risco de dano hepático e consequente cirrose.^{7,10} Dessa forma, o tratamento da hepatite B crônica tem por objetivo suprimir a replicação do vírus e promover a remissão da doença hepática, mesmo que não se obtenha a eliminação do vírus. A negatificação sustentada dos marcadores de replicação viral ativa (HBeAg negativo e carga viral abaixo de 30.000 cópias/mL) resulta em remissão clínica, bioquímica e histológica.^{2,10,11}

Os parâmetros utilizados para avaliar a resposta ao tratamento incluem normalização da TGP sérica, diminuição dos níveis sanguíneos de VHB, perda de HBeAg com ou sem detecção de anti-HBe e melhora na histologia hepática. Porém, há controvérsias na defi-

nição de níveis de VHB séricos que indiquem resposta terapêutica aceitável.⁹ Estudos que avaliam eficácia terapêutica para esta doença deveriam considerar uma carga viral abaixo de 300 cópias/mL como desfecho,¹² inclusive, estudo em andamento já adota este parâmetro como desfecho primário.¹³

A hepatite B pode ser prevenida pelo rastreamento pré-natal com vacina e imunoglobulina para os recém-nascidos de mães HBsAg positivas, e vacinação da população em geral.⁴

As opções de tratamento farmacológico atualmente disponíveis para a hepatite B crônica são alfa interferona, alfa peginterferona, lamivudina, adefovir, entecavir e telbivudina.²

Telbivudina é um análogo da timidina trifosfato que inibe competitivamente a transcriptase reversa e a DNA polimerase virais.^{3,14}

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, envolvendo 1367 portadores de hepatite B crônica ativa, 921 pacientes HBeAg positivos e 446 HBeAg negativos, sem tratamento prévio com análogo de nucleosídeo, com idade entre 16 e 68 anos, comparou lamivudina (100 mg/dia) a telbivudina (600 mg/dia), ambas em monoterapia, durante dois anos. O desfecho primário considerado foi resposta terapêutica, definida como a redução dos níveis de VHB no soro para valores abaixo de 10^5 cópias/mL, juntamente com a normalização dos níveis séricos de TGP ou diminuição da detecção de HBeAg. Os pacientes foram divididos conforme presença ou não de HBeAg. No primeiro ano do estudo, telbivudina foi mais eficaz que lamivudina para o desfecho primário entre os pacientes HBeAg positivos (75,3% versus 67,0%, respectivamente), $RR^f = 0,75$ (IC95%^g: 0,61-0,92), $p^h = 0,005$, $NNT^i = 11,9$ (IC95%: 7-39), mas não entre os pacientes HBeAg negativos (75,2% versus 77,2%, respectivamente), $p = 0,62$.¹⁵ Com o prosseguimento do estudo por mais um ano, demonstrou-se eficácia significativamente maior da telbivudina em relação à lamivudina também entre pacientes HBeAg negativos.¹⁶

Outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego, comparou eficácia e segurança da telbivudina (400 ou 600 mg/dia) e da associação telbivudina (400 ou 600 mg/dia) + lamivudina (100 mg/dia) à da lamivudina (100 mg/dia), em 104 indivíduos com hepatite B crônica compensada, HBeAg positivos.¹⁷ O desfecho primário considerado foi resposta terapêutica, definida como no estudo anterior.¹⁵ Resposta terapêutica foi alcançada em 77%, 53% e 63% dos pacientes tratados com telbivudina, lamivudina e terapia combinada, respectivamente; no entanto, as diferenças não foram estatisticamente significativas. O desenvolvimento de resistência ocorreu em 4,5%, 15,8% e 12,2% dos pacientes sob tratamento com telbivudina, lamivudina e terapia combinada, respectivamente.¹⁷

Um ensaio clínico randomizado, aberto, envolvendo 136 portadores de hepatite B crônica, HBeAg positivos, sem tratamento prévio com análogo de nucleosídeo, com idade entre 18 e 60 anos, que comparou telbivudina ou adefovir, não encontrou diferença estatisticamente significativa na redução dos níveis iniciais de VHB.¹⁸

Limitações relevantes foram observadas nos estudos analisados, entre as quais podem ser citadas: nenhum deles comparou telbivudina a interferona; os valores de carga viral considerados como desfecho primário foram pouco rígidos (abaixo de 10^5 cópias/mL), cerca de 80% dos indivíduos incluídos eram asiáticos, sobretudo chineses.⁹

A telbivudina parece ser ao menos tão eficaz quanto a lamivudina em pacientes não submetidos a tratamento prévio contra hepatite B, mas seu uso em pacientes que já tenham feito uso de análogo de nucleosídeo é limitado pela resistência cruzada apresentada com a lamivudina.¹⁷ Outro aspecto relevante é o elevado custo do novo tratamento. O valor ⁱ estimado para aquisição de telbivudina para 30 dias de tratamento é de R\$ 805,90.¹⁹

Última revisão: 30.06.2008

^f RR = Risco Relativo.

^g IC 95% = pode-se afirmar que há probabilidade de 95% de que o intervalo obtido inclua o real valor da média (ou proporção) da população. Quando o intervalo de confiança é calculado para dados apresentados como risco relativo (RR), se o intervalo englobar o valor 1 – que representa ausência de risco – infere-se que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimentais.

^h p = é a quantificação da probabilidade de que as diferenças observadas também possam ser decorrentes de erro aleatório. Se a probabilidade for pequena (neste caso $p < 0,05$), assume-se há diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimentais.

ⁱ NNT = Número de pacientes necessário tratar para se obter um desfecho clínico (neste caso, alcançar resposta terapêutica).

^j valor calculado para esquema de 600 mg/dia de telbivudina e considerando preço máximo ao consumidor com 19% de ICMS.¹⁹



Referências

- Berkow R, Beers MH. Manual Merck de Medicina. Merck Research Laboratories. Disponível em: http://www.msd-brazil.com/msdbrazil/patients/manual_Merck/mm_sec10_118.html#top. Acesso em: 20.05.2008.
- Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds.). Harrison: Medicina Interna 16ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2006.
- Kim JW, Park SH, Louie SG. Telbivudine: A novel nucleoside analog for chronic hepatitis B. The Annals of Pharmacotherapy march 2006; 40: 472-8.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos. Entecavir para o tratamento da hepatite B crônica. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde; Ano 1, nº 1, Junho de 2006.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informações sobre Agravos Notificáveis (SINAN). Casos confirmados de Hepatite B. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1996-2006. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/casos_hepatite_b.pdf. Acesso em: 21.05.2008.
- Lopes E, Machado ER, Ferraz MLG, Hinrichsen SL. Doenças virais: Hepatites virais. In Hinrichsen SL (ed.). DIP: Doenças infecciosas e parasitárias 1ª ed. Rio de Janeiro: MEDSI & Guanabara Koogan; 2005.
- Sander GB, Maffessoni R, Amaral KM, Krug BC. Hepatite viral crônica B. In: Picon PD, Beltrame A (eds.). Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: medicamentos excepcionais 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
- Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection – Natural history and clinical consequences. The New England Journal of Medicine march 2004; 350(11): 1118-29.
- Lok ASF, McMahon BJ. ASLD practice guidelines: Chronic hepatitis B. Hepatology february 2007; 45(2): 506-39.
- Malik AH, Lee WM. Chronic hepatitis B virus infection: treatment strategies for the next millennium. Annals of Internal Medicine may 2000; 132: 723-31.
- Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
- Brown CA. Telbivudine (marketed as Tyzeka®). FDA Clinical Review. Data de publicação: October 25, 2006. Disponível em: <http://www.fda.gov>. Acesso em: 20.05.2008.
- Novartis. To Evaluate Antiviral Efficacy of Telbivudine in Hepatitis B Antigen Positive (HbeAg-Positive) Compensated Chronic Hepatitis B (CHB). U.S. National Institute of Health: Study protocol. ClinicalTrials.gov processed this record on May 11, 2008. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00537537>. Acesso em: 13.05.2008.
- Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX Inc., Greenwood Village, 2008. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br>. Acesso em: 20.05.2008.
- Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. The New England Journal of Medicine december 2007; 357: 2576-88
- Anonymous. Telbivudine (Tyzeka) for Chronic Hepatitis B. The Medical Letter January 29, 2007; 49 (1253): 11-2.
- Lai CL, Leung N, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW et al. A 1-Year trial of telbivudine, lamivudine and the combination in patients with hepatitis B and antigen-positive chronic hepatitis B. Gastroenterology august 2005; 129(2): 528-36.
- Chan HLY, Heathcote EJ, Marcellin P, Lai CL, Cho M, Moon YM et al. Treatment of hepatitis B and antigen-positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir. Annals of Internal Medicine december 2007; 147(11): 745-54.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Secretaria Executiva – CMED. Lista de preços fábrica e máximos ao consumidor. Atualizada em 20.05.2008. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmmed/legis/comunicados/lista_conformidade.pdf. Acesso em: 29.05.2008.

Texto Informativo

Interações entre medicamentos e suco de toranja¹

Vinicius Elord Zen Morita e Emília Vitória da Silva

A grapefruit é uma fruta muito utilizada, nos Estados Unidos da América, para fazer sucos e bebidas não alcoólicas. No Brasil, é conhecida como toranja ou pomelo. Esta fruta, e seu suco, podem interagir com alguns medicamentos. Este tipo de interação foi descoberta acidentalmente quando tal suco foi utilizado para mascarar o gosto do álcool em um estudo de interação entre felodipino e etanol. Em razão disso, vários estudos *in vitro* e *in vivo* foram conduzidos para esclarecer esse fenômeno. Várias furanocumarinas presentes na fruta (por

exemplo: bergamotina e 6,7-dihidroxi-bergamotina) foram identificadas como inibidoras das enzimas do citocromo P450 CYP3A. Tais estudos evidenciaram que um simples copo de 200 ml do suco causa diminuição significativa no metabolismo dos substratos das enzimas CYP3A.¹

Os medicamentos administrados por via oral que são substratos para CYP3A e têm baixa biodisponibilidade, devido ao extenso metabolismo entérico de primeira passagem, são susceptíveis a interação com suco de toranja.¹

Além da ação do suco de toranja nas enzimas CYP3A, há cada vez mais evidências de que ele também interfere na atividade de transportadores de efluxo e influxo no intestino.^{1,2}

O Quadro 2 apresenta relação das principais interações entre o suco de toranja e alguns medicamentos. **Em caso de uso destes medicamentos, deve-se evitar o consumo do suco de toranja.**

Quadro 1 – Interações entre suco de toranja e medicamentos

Medicamentos	Interação / efeito	Gravidade	Mecanismo
Anti-maláricos ⁵	Aumento nos níveis séricos de arteméter e lumefantrina, podendo levar ao aumento dos efeitos farmacológico e adversos, ⁵ como distúrbios gastrointestinais menores, tontura, neutropenia e zumbido no ouvido. ⁷	Grave*	Provavelmente pela inibição das CYP3A4 intestinais.
Cisaprida ³	Aumenta da concentração plasmática da cisaprida, aumentando os riscos ocorrência de efeitos adversos, incluindo arritmias cardíacas graves.	Grave*	Provavelmente pela inibição das CYP3A4 intestinais.
Sirolimo ⁵	Pode haver aumento nos níveis séricos do sirolimo, provocando aumento dos efeitos farmacológico e adversos, ⁵ como distúrbios gastrointestinais, tremor, acne, disfunção renal, hiperlipidemia, edema periférico, cefaléia e hipertensão. ⁷	Grave*	Provavelmente pela inibição das CYP3A4 intestinais.
Vardenafila ⁵	Pode haver aumento nos níveis séricos de vardenafil, provocando aumento dos efeitos farmacológico e adversos, ⁵ entre eles eventos cardiovasculares graves. ⁷	Grave*	Provavelmente pela inibição das CYP3A4 intestinais.
Bloqueadores dos canais de cálcio ⁴	Aumento de até três vezes na biodisponibilidade de felodipino, anlodipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino e nitrendipino, ⁴ podendo levar a efeitos adversos, como cefaléia, tontura e edema periférico. ⁶	Moderada**	Inibição das CYP3A4 intestinais.
Buspirona ³	Pode haver aumento nos níveis séricos da buspirona, provocando aumento dos efeitos farmacológico e adversos, ³ como tontura, cefaléia e sonolência. ⁶	Moderada**	Provavelmente pela inibição das CYP3A4 intestinais.

Continua

¹ Texto elaborado por sugestão da farmacêutica Valdete Aparecida de Melo, que trabalha em uma farmácia comunitária, em Brasília.