

Possíveis interações medicamentosas em pacientes polimedicados de Novo Hamburgo, RS, Brasil

Potential drug interactions in polymedicated patients from Novo Hamburgo, RS, Brazil

Recebido em: 08/05/2017

Aceito em: 18/12/2017

Denis Tasso da SILVA; César Augusto Miorelli CAMPOS;
Tainara Gomes VARGAS; Ana Luiza ZIULKOSKI;
Letícia Hoerbe ANDRIGHETTI; Magda Susana PERASSOLO
*Curso de Farmácia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Feevale,
Campus II, RS-239, nº 2755, CEP 93352-000. Novo Hamburgo - RS, Brasil.
E-mail: magdaperassolo@feevale.br*

ABSTRACT

The life expectancy of the world population has increased, with the consequent increasing of the level of chronic degenerative diseases and the use of concomitant medications, featuring polypharmacy, leading to the risk of drug interactions (DI). Thus, this study aimed to identify possible DI among the drugs used by polymedicated patients from Novo Hamburgo, RS, Brazil. A cross-sectional study was conducted with volunteers from a research project during their initial interview. The socio-demographic data, the pathologies, the medicines used and their drugs interactions were evaluated. The diseases were classified according to the International Disease Code (CID-10), and medicines used by patients were classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical standards (ATC). Drug interactions were identified and classified as recommended by literature and the Micromedex® system. Sixty-seven patients (age 62±9 years, mostly female, 74.6%) participated in the study. 76.1% of patients were exposed to some DI. At all, 157 possible DI were identified with an average of 3.0±2.2 interactions per patient. Of these, 69.4% were classified as moderate, 19.8% severe and 10.8% mild. 51.6% DI were mediated by pharmacodynamic mechanisms, 31.9% were pharmacokinetic-related and 16.5% were mediated by both mechanisms. The most prevalent DI was between acetylsalicylic acid and hydrochlorothiazide. There was a high rate of DI among the participants of the research project. Most of the identified DI were severe or moderate and hence can bring considerable risks to patient health. Thus, the DI can jeopardize patient safety, highlighting the importance of this matter and the need to assess and monitor drug therapy.

Keywords: chronic diseases; polypharmacy; drug interactions.

RESUMO

A expectativa de vida da população mundial tem aumentado e conseqüentemente, tem ocorrido aumento no nível de doenças crônicas degenerativas e acréscimo no uso concomitantemente de medicamentos, caracterizando a polifarmácia, o que aumenta o risco de interações medicamentosas (IM). Desta forma, este trabalho teve como objetivo identificar possíveis IM entre os medicamentos utilizados por um grupo de pacientes polimedicados de Novo Hamburgo, RS. Foi realizado um estudo transversal com voluntários de um projeto de pesquisa durante sua entrevista inicial. Foram avaliados dados sócio-demográficos, patologias, medicamentos utilizados e suas IM. As doenças de base foram classificadas de acordo com o código internacional de doenças (CID-10) e os medicamentos utilizados classificados conforme os padrões *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC). As IM foram identificadas e classificadas conforme literatura

e pelo sistema Micromedex®. Participaram do estudo 67 pacientes (62±9 anos, maioria do sexo feminino, 74,6%), sendo que 76,1% dos pacientes apresentaram probabilidade de desenvolverem algum tipo de IM. Ao todo foram identificadas 157 possíveis IM, sendo 3,0±2,2 interações por paciente. Destas, 69,4% foram consideradas moderadas, 19,8% graves e 10,8% leves. 51,6% das interações ocorrem por mecanismo farmacodinâmico, 31,9% farmacocinético e 16,5% apresentam ambos mecanismos. A IM mais prevalente foi entre ácido acetilsalicílico e hidroclorotiazida. A maioria das IM identificadas foi do tipo grave ou moderada, com riscos consideráveis à saúde do paciente. Assim, as IM identificadas podem comprometer a segurança do paciente, evidenciando a relevância deste tema e a necessidade de avaliar e monitorar a terapêutica medicamentosa.

Palavras-chave: doenças crônicas; polifarmácia; interação medicamentosa

INTRODUÇÃO

Uma interação medicamentosa ocorre quando a ação ou efeito de um fármaco é modificado pela administração simultânea de outro (1) e refere-se a uma resposta farmacológica ou clínica, originada da interferência da ação de um determinado fármaco, alimento ou qualquer substância química sobre o efeito de outro fármaco, administrado antecipadamente ou em concomitância ao primeiro (2).

Durante as últimas décadas, a expectativa de vida da população tem aumentado. Diante disso, tem sido observado um aumento no nível de doenças crônicas degenerativas e um consequente acréscimo no uso de vários medicamentos em concomitância, caracterizando a polifarmácia (3), com risco de interações medicamentosas clinicamente importante. São consideradas clinicamente relevantes as interações que geram uma alteração fisiológica trazendo risco à vida e/ou efeitos adversos graves, resultando na necessidade de ajustar a dose, horário ou até de realizar a substituição do fármaco (4,5).

O uso da polifarmácia em pacientes idosos aumenta o risco de interações medicamentosas, especialmente as farmacocinéticas (6). Um estudo realizado por Teka e cols. (2014) mostrou que 62,2% dos pacientes acima de 60 anos internados em um hospital da Etiópia estavam expostos a no mínimo um tipo de interação medicamentosa (7). Ainda, Malone e cols. (2005) demonstraram que ocorreram interações medicamentosas clinicamente importantes em 374 mil de 46 milhões de participantes de um estudo avaliados em um período de dois anos (2000 – 2002); ou seja, 813 por cada 100 mil pessoas abrangidas ao longo do estudo apresentaram alguma interação medicamentosa (8). Contudo, devido à variação dos ambientes de saúde, o resultado de estudos de prevalência de interações medicamentosas de um único país não pode ser expandido para outros países (9). Em um

estudo realizado em um lar de longa permanência para idosos em Minas Gerais, foi observada a possibilidade de 16 interações graves, 156 interações moderadas e 16 interações leves entre 59 fármacos utilizados por 28 internados na instituição (10).

A verdadeira incidência e a gravidade das interações medicamentosas dificilmente são conhecidas. Em geral os estudos analisam o potencial das interações em prontuários ou prescrições médicas, mas sua efetiva ocorrência e sua consequência não são conhecidas. A maior parte das interações de alto risco ocorre com fármacos com índice terapêutico estreito e os efeitos são dependentes de vários fatores, como a dosagem utilizada, a vulnerabilidade do paciente e as diversas doenças existentes (11).

Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivo identificar possíveis interações medicamentosas entre os medicamentos utilizados por um grupo de pacientes polimedicados de Novo Hamburgo, RS.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal com participantes de um projeto de pesquisa da Universidade Feevale, de Novo Hamburgo, RS, Brasil, com coleta de dados no período de 2012 a 2014. Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 75 anos, portadores de doenças crônicas e usuários de no mínimo dois medicamentos concomitantes.

Foram avaliados dados de 97 participantes. Desses, 30 foram excluídos pois utilizavam menos de dois medicamentos de forma contínua. Desta forma, a amostra do presente estudo constituiu-se de 67 pacientes, portadores de doenças crônicas e usuários de pelo menos dois medicamentos de forma concomitante. Todos os participantes do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido em duas vias e responderam questionário

sobre seus dados sócio-demográficos, dados específicos sobre patologias e medicamentos utilizados.

As doenças de base foram classificadas de acordo com o código internacional de doenças (CID-10). Dados referentes aos medicamentos utilizados pelos pacientes foram tabelados e classificados conforme os padrões *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)* (12).

Após a análise dos medicamentos, as interações medicamentosas foram identificadas e classificadas de acordo com Baxter e Preston (2010) e consulta ao sistema interativo Micromedex® (5, 13). As interações medicamentosas foram definidas como: contraindicada quando os medicamentos eram contraindicados para uso concomitante; grave quando a interação poderia representar perigo à vida e/ou requerer intervenção médica para diminuir ou evitar efeitos adversos graves; moderada quando a interação poderia resultar em exacerbação do problema de saúde do paciente e/ou requerer uma alteração no tratamento; leve quando a interação poderia resultar em efeitos clínicos limitados, as manifestações podendo incluir um aumento na frequência ou gravidade dos efeitos colaterais, mas geralmente não requerendo uma alteração importante no tratamento; ou ainda poderia ser classificada como desconhecida (5).

As interações medicamentosas também foram classificadas quanto ao seu mecanismo, sendo: farmacodinâmicas, farmacocinéticas ou farmacêuticas. As farmacodinâmicas são aquelas em que o efeito de um fármaco é alterado pela presença de outro fármaco no seu local de ação. Às vezes os fármacos podem competir diretamente pelos receptores, mas muitas vezes a reação é indireta e envolve interferência fisiológica. As farmacocinéticas são aquelas que podem afetar os processos em que os medicamentos são absorvidos, distribuídos, biotransformados e excretados. As farmacêuticas podem acontecer antes mesmo de sua administração. Por exemplo, quando dois medicamentos são misturados em uma mesma seringa, provocando uma reação físico-química e causando precipitação ou turvação da solução, alteração da cor do medicamento ou resultando na inativação de um ou de ambos os medicamentos (13,14).

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Feevale com número de processo 4.03.01.11.1981, seguindo as condições estabelecidas pela Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Todo o material gerado pelo projeto (questionários, fichas, termos de consentimento) foi arquivado e será armazenado por 5 anos após a conclusão do estudo. Passado este período, todo o material será destruído.

Os dados obtidos foram comparados e analisados com a literatura e após foi utilizada estatística descritiva (percentual, média e desvio padrão) com o auxílio do software Microsoft Excel® e SPSS 24.0®.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 97 pacientes avaliados, foram incluídos no presente estudo 67 pacientes que utilizavam no mínimo dois medicamentos, com idade média de 62±9 anos. A maioria era do sexo feminino (74,6%), não fazia uso de tabaco (92,5%), possuía ensino fundamental incompleto (61,2%), e renda entre zero e três salários mínimos (79,2%). As patologias mais frequentes foram hipertensão arterial sistêmica (70,1%), hipercolesterolemia (34,3%), diabetes mellitus tipo 2 (29,8%) e depressão (22,4%) (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização sócio, demográfica e clínica de pacientes polimedcados de Novo Hamburgo, RS no período de 2012 a 2014

Variável	Resultado (n = 67)
Sexo	
Masculino	17 (25,4%)
Feminino	50 (74,6%)
Idade (anos)	62 ± 9 anos
Escolaridade	
Analfabeto	1 (1,5%)
Fundamental incompleto	41 (61,2%)
Fundamental completo	7 (10,4%)
Médio incompleto	5 (7,5%)
Médio completo	7 (10,4%)
Superior incompleto	1 (1,5%)
Superior completo	1 (1,5%)
Renda	
Até 1,0 salário mínimo	17 (25,4%)
De 1,5 a 3,0 salários mínimos	36 (53,8%)
Acima de 3,0 salários mínimos	14 (20,9%)
Tabagismo	
Não	55 (82,1%)
Sim	5 (7,5%)
Ex-fumante	7 (10,4%)
Doenças base	
Hipertensão arterial sistêmica	47 (70,1%)
Hipercolesterolemia	23 (34,3%)
Diabete melito tipo 2	20 (29,8%)
Depressão	15 (22,4%)

Foram utilizados um total de 308 medicamentos pelos pacientes, numa média de $4,6 \pm 2,1$ medicamentos por indivíduo, sendo que a maioria (65,7%) utilizava de dois a cinco medicamentos. Desses, pacientes utilizavam entre três (22,4%) e quatro (19,4%) medicamentos concomitantemente. Os medicamentos mais utilizados foram os que atuam no sistema cardiovascular, seguidos pelos que atuam no aparelho digestivo e metabolismo, sistema nervoso, sistema musculoesquelético e sangue e órgãos hematopoiéticos (Tabela 2).

A análise individual dos medicamentos mostrou que a hidroclorotiazida (C03AA03; utilizada por 43,3% dos pacientes) foi o mais utilizado, seguida de omeprazol (A02BC01; 37,3% dos pacientes), sinvastatina (C10AA01; 34,3%), ácido acetilsalicílico (B01AC56; 25,4%), metformina (A10BA02; 25,4%), propranolol (C07AA05; 20,9%), enalapril (C09AA02; 17,9%), losartana (C09CA01; 16,4%) e carbonato de cálcio (A12AA04; 14,9%).

Dos 67 participantes do estudo, 51 (76,1%) apresentaram risco de desenvolverem alguma interação medicamentosa entre os medicamentos utilizados. Ao total, foram identificadas 157 possíveis interações medicamentosas, envolvendo 50 fármacos diferentes. Foi observada, em média, a probabilidade de $3,0 \pm 2,2$ interações por paciente. A hidroclorotiazida foi o fármaco que apresentou a maior probabilidade de desenvolver alguma interação medicamentosa (37 das 157 possíveis interações, ou seja, 23,6%). A interação de maior ocorrência envolveu o ácido acetilsalicílico e a hidroclorotiazida ($n = 14$), seguida de hidroclorotiazida e propranolol ($n = 5$) e omeprazol e propranolol ($n = 5$) (Tabela 3).

Quanto ao mecanismo, verificou-se que 51,6% das possíveis interações medicamentosas foram farmacodinâmicas, 31,9% farmacocinéticas e 16,5% interações combinadas (farmacocinética/farmacodinâmica). Não foram encontradas interações farmacêuticas. Quanto à gravidade, verificou-se que 19,8% foram graves, 69,4% moderadas e 10,8% leves. As possíveis interações graves estão descritas na Tabela 4. Dentre essas, a interação entre fluoxetina e propranolol foi a mais prevalente ($n = 4$). Não foram identificadas contraindicações de uso concomitante para os medicamentos avaliados.

O grupo de pacientes participantes do presente trabalho era majoritariamente de idosos, com média de idade de 62 anos. A maioria apresentava mais de uma patologia, sendo as doenças crônicas não transmissíveis as mais comuns. Entre as mais frequentes estavam hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, diabete melli-

tus tipo 2 e depressão. Um estudo realizado com idosos cadastrados nas equipes da Estratégia Saúde da Família (ESF) (15) mostrou que em relação às morbidades encontradas, 79,9% eram hipertensos e 27,6% tinham diabetes, dados muito semelhantes ao presente estudo.

O constante e progressivo crescimento da população idosa tem levado a um aumento no número de doenças crônicas. Aproximadamente 85% dos idosos são portadores de no mínimo uma doença crônica, aumentando o consumo de medicamentos nessa população (16,17). No presente trabalho, foi observado que os pacientes utilizavam, de fato, um número elevado de medicamentos ($4,6 \pm 2,1$), inclusive superior ao consumo observado por Leão e cols. (2014), que registraram, em média, 2,8 medicamentos por prescrição (18), e por Gauterio e cols. (2013), que identificaram um consumo médio de 3,66 medicamentos por indivíduo (19). Ambos os estudos abrangiam população idosa. No entanto, o consumo de medicamentos foi semelhante àquele encontrado por Amaral e Perassolo (2012), onde a maioria dos idosos utilizava três ou quatro medicamentos concomitantemente (20). Correr e cols. (2007) observaram em seu estudo que 72,4% dos pacientes utilizavam entre 1 e 4 medicamentos e 27,6% entre 5 e 9 medicamentos (21).

O alto número de medicamentos utilizados concomitantemente, além de aumentar o risco de interações medicamentosas, pode estar relacionado à maior probabilidade de baixa adesão ao tratamento medicamentoso, ou seja, quanto maior o número de medicamentos utilizados pelo paciente, maior a dificuldade em administrá-los corretamente. Um tratamento complexo requer do indivíduo maior dedicação, seguimento correto das orientações e percepção da importância do tratamento para a manutenção de sua saúde (22).

Por outro lado, Nogueira e cols. (2010) relataram uma possível relação entre o número de medicamentos utilizados e a capacidade funcional em idosos longevos (23). Segundo os autores, quanto maior o número de medicamentos utilizados, maior o comprometimento da capacidade funcional dos usuários, provavelmente relacionada à idade, à ocorrência de IM clinicamente relevantes e à possível potencialização de seus efeitos adversos. Ainda, Cadogan e cols. (2015) descreveram que a uma das dificuldades no manejo da polifarmácia em idosos se dá pela deficiência cognitiva e falta de conhecimentos que suportem esta prática clínica (25).

Em um estudo realizado com pacientes participantes de um grupo de hipertensos e diabéticos da Estratégia Saúde da Família que analisou 122 prescrições, foram encontradas 1.277 IM, uma média de 10,4 interações

por paciente (25). No presente trabalho o número médio de possíveis IM por paciente ($3,0 \pm 2,2$), foi bastante inferior ao relatado anteriormente (25), no entanto, foi muito próximo ao verificado por Passos e cols. (2012), com média de 3,9 IM por paciente, numa amostra de 89 pacientes hospitalizados (26).

A hidroclorotiazida foi um dos medicamentos com maior incidência de IM corroborando outros estudos (27,28). Neste contexto, a IM com maior probabilidade de ocorrência no presente estudo foi entre hidroclorotiazida e ácido acetilsalicílico. Um estudo realizado com 273 pacientes idosos mostrou que a associação de ácido acetilsalicílico e hidroclorotiazida ocorreu em 14,28% da amostra estudada (15). Sabe-se que essa interação é classificada como moderada e pode causar alteração da função renal, desequilíbrio eletrolítico, além de afetar a eficácia da terapia anti-hipertensiva devido à redução da síntese de prostaglandinas renais (29). A maioria dos pacientes usa o ácido acetilsalicílico em baixas doses (80-200 mg) para prevenir eventos cardiovasculares maiores, o que reduz o risco de reações adversas relativas ao AAS (30). Mesmo sabendo dos efeitos sobre a eficácia anti-hipertensiva da hidroclorotiazida, acredita-se que o benefício relacionado à prevenção de doença cardiovascular dessa associação seja superior ao risco. No entanto, é importante monitorar atentamente os níveis pressóricos desses pacientes.

A IM entre hidroclorotiazida e propranolol, de gravidade moderada, representou 3,2% das IM; resultado esse semelhante ao obtido por Santos e cols. (2012), que avaliaram prescrições de pacientes hipertensos (2,64% das IM) (31). Segundo as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, ré recomendada precaução na prescrição dessa associação, principalmente em pacientes diabéticos, visto que a hidroclorotiazida atua diretamente na produção hepática de glicose e os betabloqueadores inibem de forma indireta a captação tissular da glicose sanguínea, causando alto risco de crise hiperglicêmica, ou seja, ocorre um impacto sobre o metabolismo da glicose que é potencializado quando os betabloqueadores são utilizados em combinação com diuréticos (32). Esse dado torna-se relevante quando há pacientes diabéticos usuários da associação, como é o caso de alguns indivíduos participantes desse estudo. Nesses casos, deve ser monitorada atentamente a glicemia dos usuários. Ainda, os betabloqueadores também podem mascarar os sinais de hipoglicemia em pacientes com diabetes.

A interação entre omeprazol e propranolol representou, igualmente, 3,2% do total de IM identificadas nesse estudo. Uma pesquisa realizada por Secoli e cols

(2012) identificou 1,1% desta associação entre as IM com betabloqueadores (32). Tal IM é de gravidade moderada, podendo resultar em aumento das concentrações séricas do propranolol devido à diminuição do metabolismo do mesmo em função da inibição enzimática da CYP2C19. Desta forma, é necessária atenção especial no monitoramento dos níveis pressóricos e dados cardíacos dos pacientes.

Em relação à gravidade das IM, os dados da literatura trazem resultados diversos, provavelmente devido a diferenças de delineamento dos estudos. Os resultados obtidos em um estudo que avaliou o perfil das IM solicitadas a um centro de informações sobre medicamentos indicaram que 61,1% das IM detectadas foram moderadas, 27,8% graves, 5,6% leves e 5,6% contraindicadas (34). Em estudo realizado em um hospital universitário público de Campinas (SP) entre abril e junho de 2009, foram observadas 65% de IM moderadas, 24% de IM graves e 9% de IM leves (35). Ainda, Pivatto Júnior e cols. (2009) identificaram em seu estudo em um hospital escola de Porto Alegre que 55,5% das IM detectadas foram moderadas, 26,2% foram leves e 18,3% foram graves (36). Muito embora sejam observadas divergências nos dados de literatura, a maioria dos estudos indica maior incidência de IM moderada, o que vem ao encontro dos resultados obtidos no presente estudo.

Dentre as IM classificadas como graves, a interação mais prevalente foi entre fluoxetina e propranolol. Essa interação aumenta potencialmente o risco de toxicidade cardíaca, podendo causar bloqueio cardíaco completo, hipotensão, bradicardia e dificuldade respiratória (5), pois a fluoxetina é inibidora da CYP2D6, envolvida no metabolismo de muitos betabloqueadores (37). Para evitar complicações mais sérias, é necessário monitorar a terapia e preferencialmente utilizar betabloqueadores que não são substratos da CYP2D6 como o atenolol, que possui baixo metabolismo hepático.

Quanto ao mecanismo de interação medicamento-sa, Melgaço e cols. (2011) mostraram que 46,31% das IM identificadas eram IM farmacocinéticas, 36,69% eram farmacodinâmicas e 17% eram combinadas (38). Em uma pesquisa realizada em um hospital geral de Bonsucesso, as interações farmacocinéticas corresponderam a 40,1% das IM, seguidas das farmacodinâmicas (39,4%) e da combinação de ambos mecanismos (16%) (39). Ainda, em um estudo realizado com prescrições da atenção primária de Vitória da Conquista (BA), o mecanismo de interação prevalente também foi o farmacocinético (45,2% do total de interações analisadas), seguido do farmacodinâmico (40,4%) (18).

Tabela 2. Principais classes terapêuticas, segundo a *Anatomical Therapeutic Classification* (ATC), utilizadas por pacientes de Novo Hamburgo, RS, entre 2012 e 2014

ATC1 – Grupo anatômico	ATC2 – Subgrupo terapêutico	n (%)
C – Sistema Cardiovascular	C01 – Terapia Cardíaca	03 (0,97)
	C02 – Anti-hipertensivos	01 (0,32)
	C03 – Diuréticos	33 (10,71)
	C07 – Agentes betabloqueadores	24 (7,79)
	C08 – Bloqueadores dos canais de cálcio	09 (2,92)
	C09 – Agentes que atuam no sistema renina-angiotensina	32 (10,39)
	C10 – Agentes antilipêmicos	26 (8,44)
Total		128 (41,56)
A – Aparelho digestivo e metabolismo	A02 – Fármacos para tratamento de distúrbios ácidos	25 (8,12)
	A06 – Fármacos para constipação	01 (0,32)
	A10 – Fármacos usados no diabetes	32 (10,39)
	A11 – Vitaminas	06 (1,95)
	A12 – Suplementos minerais	10 (3,25)
Total		74 (24,03)
N – Sistema nervoso	N02 – Analgésicos	06 (1,95)
	N03 – Antiepiléticos	08 (2,60)
	N05 – Psicoepiléticos	06 (1,95)
	N06 – Psicoanalépticos	20 (6,49)
	N07 – Outros fármacos do sistema nervoso	01 (0,32)
Total		41 (13,31)
M – Sistema musculoesquelético	M01 – Anti-inflamatórios e antirreumáticos	21 (6,82)
	M03 – Miorrelaxantes	03 (0,97)
	M04 – Preparações antigotosas	01 (0,32)
Total		25 (8,12)
B – Sangue e órgãos hematopoiéticos	B01 – Fármacos antitrombóticos	18 (5,84)
	B03 – Preparações antianêmicas	02 (0,65)
Total		20 (6,49)
H – Preparados hormonais sistêmicos, exceto hormônios sexuais e insulinas	H02 – Corticoides para uso sistêmico	05 (1,62)
	H03 – Terapia tireoidiana	03 (0,97)
Total		08 (2,60)
L – Antineoplásicos e agentes imunomoduladores	L01 – Agentes antineoplásicos	03 (0,97)
	L04 – Imunossupressores	03 (0,97)
Total		06 (1,95)
G – Sistema genitourinário e hormônios sexuais	G03 – Hormônios sexuais e moduladores do sistema genital	02 (0,65)
	G04 – Fármacos urológicos	01 (0,32)
Total		03 (0,97)
R – Sistema respiratório	R05 – Preparações para tosse e frio	01 (0,32)
	R06 – Anti-histamínicos para uso sistêmico	01 (0,32)
Total		02 (0,65)
J – Anti-infecciosos para uso sistêmico	J02 – Antimicóticos para uso sistêmico	01 (0,32)
Total		01 (0,32)
Total geral		308 (100)

Tabela 3. Possíveis interações medicamentosas em pacientes polimedicados de Novo Hamburgo, RS entre 2012 e 2014

Interação medicamentosa (IM)	Gravidade	Tipo de interação	Número de IM encontrada	Percentual (%)
Atenolol x Carbonato cálcio	Leve	Farmacocinética	4	2,5%
Alendronato x Carbonato cálcio	Leve	Farmacocinética	3	1,9%
Ácido acetilsalicílico (AAS) x Hidroclorotiazida	Moderada	Farmacodinâmica	14	8,9%
Omeprazol x Propranolol	Moderada	Farmacocinética	5	3,2%
Hidroclorotiazida x Propranolol	Moderada	Farmacodinâmica	5	3,2%
Enalapril x Hidroclorotiazida	Moderada	Farmacodinâmica	4	2,5%
Enalapril x Metformina	Moderada	Farmacodinâmica	4	2,5%
AAS x Losartana	Moderada	Farmacodinâmica	4	2,5%
Captopril x Hidroclorotiazida	Moderada	Farmacodinâmica	4	2,5%
Carbonato cálcio x Hidroclorotiazida	Moderada	Farmacocinética	3	1,9%
AAS x Enalapril	Moderada	Farmacodinâmica	3	1,9%
AAS x Captopril	Moderada	Farmacodinâmica	3	1,9%
Glibenclâmida x Hidroclorotiazida	Moderada	Farmacocinética	3	1,9%
AAS x Propranolol	Moderada	Farmacodinâmica/ farmacocinética	3	1,9%
Fluoxetina x Propranolol	Grave	Farmacodinâmica/ farmacocinética	4	2,5%

AAS: ácido acetilsalicílico. Foram descritas IM encontradas com número superior a 3.

Tabela 4. Possíveis interações medicamentosas graves em pacientes polimedicados de Novo Hamburgo, RS entre 2012 e 2014

Interação medicamentosa (IM)	Nº de IM	Resultante da Interação
Fluoxetina x Propranolol	4	↑ do risco de toxicidade, visto que a fluoxetina é um inibidor potente da CYP2D6, envolvida no metabolismo de beta bloqueadores.
AAS x Fluoxetina	2	↑ do risco de hemorragia.
Leflunomida x Metotrexato	2	↑ do risco de hepatotoxicidade e toxicidade da medula óssea, devido a possível efeito aditivo ou sinérgico.
Ibuprofeno x Metotrexato	2	↑ do risco de toxicidade, devido à diminuição da depuração do metotrexato.
Diclofenaco x Fluoxetina	2	↑ do risco de causar sangramentos.
Anlodipino x Sinvastatina	2	Anlodipino ↑ os níveis séricos da sinvastatina, podendo ↑ o risco de lesões musculares (rabdomiólise) e miopatia.
Sertralina x Ciclobenzaprina	1	Podem ocorrer efeitos serotoninérgicos aditivos e ↑ o risco de síndrome da serotonina.
Amitriptilina x Sertralina	1	↑ dos níveis séricos da amitriptilina e efeitos aditivos com possível síndrome da serotonina (hipertensão, hipertermia, mioclonia, alterações do estado mental).
Amitriptilina x Fluoxetina	1	↑ os níveis plasmáticos da amitriptilina e provocando toxicidade, prolongamento do intervalo QT e síndrome serotoninérgica.
Ácido valpróico x Amitriptilina	1	↑ as concentrações séricas da amitriptilina, ↑ o risco da síndrome serotoninérgica.
Ácido valpróico x Fluoxetina	1	Efeito serotoninérgico aditivo, ↑ o risco da síndrome da serotoninérgica.
Indometacina x Metotrexato	1	↑ as concentrações plasmáticas e a toxicidade do metotrexato, devido à depuração renal.
Fenobarbital x Nifedipino	1	O fenobarbital ↑ o metabolismo hepático do nifedipino, ↓ os níveis séricos e reduzindo a eficácia do mesmo.
Fluoxetina x Prometazina	1	↑ do risco de prolongamento do intervalo de QT, devido a efeitos aditivos.
Amiodarona x Propranolol	1	Pode resultar em hipotensão, bradicardia e ou parada cardíaca, devido a efeitos aditivos cardíacos.
Amiodarona x Sinvastatina	1	↑ o risco de miopatia e rabdomiólise, devido à ↓ da depuração renal da sinvastatina.
Ciclobenzaprina x Fluoxetina	1	↑ do risco de prolongamento do intervalo de QT e síndrome serotoninérgica, devido a efeitos aditivos.
Enalapril x Amilorida	1	Pode resultar em hipercalemia, ou seja, ↑ da retenção de potássio.
Omeprazol x Metotrexato	1	↑ o risco de toxicidade do metotrexato, devido a ↓ da depuração renal.
Aloprinolol x Enalapril	1	Pode resultar em reações de hipersensibilidade tais como síndrome de Stevens-Johnson, erupções de pele, espasmo coronariano anafilático.
Amitriptilina x Levotiroxina	1	↑ os efeitos terapêuticos e tóxicos (↑ do risco de arritmias cardíacas e estimulação do SNC) de ambos os fármacos.
AAS x Sertralina	1	O AAS ↓ a liberação de serotonina pelas plaquetas ↑ o risco de hemorragia.
Carisoprodox x Clonazepam	1	Pode resultar em depressão respiratória devido a efeitos aditivos no SNC.

AAS: ácido acetilsalicílico; SNC: sistema nervoso central

Nos dados obtidos, foi observada maior prevalência de interações com mecanismo farmacodinâmico. Uma das possíveis causas reside no fato de o estudo incluir elevado número de pacientes que utilizavam diuréticos, anti-hipertensivos, betabloqueadores, AINE e hipoglicemiantes orais, onde predominam IM com mecanismo farmacodinâmico.

As estimativas de ocorrência de interação medicamentosa estão entre 3% a 5% em pacientes que fazem uso de poucos fármacos e 20% entre aqueles que fazem uso de 10 a 20 fármacos simultaneamente (35). A incidência e o grau de severidade das IM dependem tanto de fatores relacionados ao metabolismo de cada paciente como dos efeitos das interações em si. Os efeitos clínicos das interações podem não se manifestar em todos os pacientes ou podem ocorrer de forma diferente em cada um, com intensidades distintas (40).

Diante disso, destaca-se que a prescrição de medicamentos deve ser analisada criteriosamente antes e durante o tratamento, sendo necessário o acompanhamento adequado dos usuários para identificação de possíveis IM. Faz-se necessário que o profissional, na elaboração da prescrição, tenha conhecimento quanto às possibilidades de IM e que tenha con-

tato adequado com seus pacientes para conhecer as características de cada um que possam influenciar na terapia. Nesse sentido, o conhecimento das interações medicamentosas, o acompanhamento farmacoterapêutico e a intervenção farmacêutica surgem como um ponto importante na atenção farmacêutica, precisando ser incentivada e aplicada na prática pelo profissional farmacêutico.

CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo evidenciaram a alta probabilidade de ocorrência de IM entre os participantes do projeto de pesquisa. A maioria das possíveis IM identificadas foi grave ou moderada e, conseqüentemente, pode trazer riscos consideráveis à saúde dos pacientes. Neste sentido, a presença de possíveis IM pode comprometer a eficácia e a segurança da terapia proposta, evidenciando a relevância deste tema e a necessidade de avaliar e monitorar os problemas relacionados aos medicamentos, no sentido de prevenir e diminuir as conseqüências dos possíveis insucessos medicamentosos em usuários de polifarmácia.

REFERÊNCIAS

- Oga S. Interações Medicamentosas. In: Storpirtis S, Mori ALPM, Yochiy A, Ribeiro E, Porta V. Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2008: 78-85.
- Bista D, Palaian S, Shankar PR, Prabhu MM, Paudel R, Mishra P. Understanding the essentials of drug interactions: a potential need for safe and effective use of drugs. Kathmandu Univ Med J. 2007;5(3): 421-430.
- Dobova SV, Reyes-Morales H, Torres-Arreola L, Del P, Suárez-Ortega M. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. BMC Health Serv Res. 2007; 7: 147. DOI: 10.1186/1472-6963-7-147.
- Rohilla A, Pandey A, Yadav S, Chandra Maurya D, Dahiya A, Kushnoor A. Drug interactions: a succinct review. Int J Pharm Chem Sci. 2013. 2: 297-301.
- Klasco RK. editor. Drugdex® System. Thomson Micromedex: Greenwood Village [internet]. Colorado; 2014 [cited 2017 March 01]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>
- Teka F, Teklay G, Ayalew E, Teshome T. Potential drug-drug interactions among elderly patients admitted to medical ward of Ayder Referral Hospital, Northern Ethiopia: a cross sectional study. BMC Res Notes. 2016;9:431. DOI: 10.1186/s13104-016-2238-5.
- Teka A, Adamek ME. "We prefer greeting rather than eating:" life in an elder care center in Ethiopia. J Cross Cult Gerontol. 2014; 29(4): 389-404. DOI: 10.1007/s10823-014-9244-7.
- Malone DC, Hutchins DS, Hauptert H, Hansten P, Duncan B, Van Bergen RC, Solomon SL, Lipton RB. Assessment of potential drug-drug interactions with a prescription claims database. Am J Health Syst Pharm. 2005; 62(19): 1983-1991.
- Gagne JJ, Maio V, Rabinowitz C. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna. J Clin Pharm Ther. 2008; 33(2): 141-151. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2007.00891.x.
- Ferreira Jr CL, Mello IF, Pinheiro MLP, Ferreira KAS, Seixas SRS, Ferreira BLS. Análise das interações medicamentosas em prescrições de uma instituição de longa permanência em um município de Minas Gerais. Bol Inform Geum. 2016; 7(1):64-70.
- Moura CS, Ribeiro AQ, Starling SM. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições médicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. L Am J Pharm. 2007; 26(4): 596-601.

12. NIPH. Norwegian Institute of Public Health. World Health Organization collaborating center for drug statistics methodology. Guidelines for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and Defined Daily Dose (DDD) assignment 2014. Oslo, 2013.
13. Baxter K, Preston CL, editores. Stockley's drug interactions 9th edition. London: Pharmaceutical Press, 2010.
14. Oga S, Basile AC, Carvalho MF. Guia Zanini-Oga de interações medicamentosas. São Paulo: Atheneu, 2002.
15. Gotardelo DR, Fonseca LS, Masson ER, Lopes LN, Toledo VN, Faioli MA, Meira AMM, Costa CKM, Andrade RBL. Prevalência e fatores associados a potenciais interações medicamentosas entre idosos em um estudo de base populacional. *Rev Bras Med Fam Com.* 2014; 9(31): 111-118.
16. Kutsal GY, Barak A, Atalay A, Baydar T, Kucukoglu S, Tuncer T, Hizmetli S, Dursun N, Eyigor S, Saridogan M, Bodur H, Canturk F, Turhanoglu A, Arslan S, Basaran A. Polypharmacy in the elderly: a multicenter study. *J Am Med Dir Assoc.* 2009; 10(7): 486-490. DOI: 10.1016/j.jamda.2009.03.018.
17. Medeiros-Souza P, Santos-Neto LL, Kusano LTE, Pereira MG. Diagnosis and control of polypharmacy in the elderly. *Rev Saúde Pública.* 2007; 41(6): 1049-1053.
18. Leão DFL, Moura CS, Medeiro SDS. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições da atenção primária de Vitória da Conquista (BA), Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2014; 19(1):311-318. DOI: 10.1590/1413-81232014191.2124.
19. Gauterio DP, Santos SSC, Strapasson CMS, Vidal DAS, Piexak DR. Uso de medicamentos por pessoas idosas na comunidade: proposta de ação de enfermagem. *Rev Bras Enferm.* 2013; 66(5): 702-708.
20. Amaral DMD, Perassolo MS. Possíveis interações medicamentosas entre os anti-hipertensivos e antidiabéticos em participantes do Grupo Hiperdia de Parobé, RS (uma análise teórica). *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2012; 33(1): 99-105.
21. Correr CJ, Pontarolo RFLC, Baptistão SAM. Riscos de problemas relacionados com medicamentos em pacientes de uma instituição geriátrica. *Rev Bras Ciênc Farm.* 2007; 43(1): 55-62.
22. Sgnaolin V, Prado AE, Figueiredo L. Adesão ao tratamento farmacológico de pacientes em hemodiálise. *J Bras Nefrol.* 2012; 34: 109-116.
23. Nogueira SL, Ribeiro RCL, Rosado LEFPL, Franceschini SCC, Ribeiro AQ, Pereira ET. Fatores determinantes da capacidade funcional em idosos longevos. *Rev Bras Fisioter.* 2010; 14(4): 322-329.
24. Cadogan CA, Ryan C, Francis JJ, Gormley GJ, Passmore P, Kerse N, Hughes CM. Improving appropriate polypharmacy for older people in primary care: selecting components of an evidence-based intervention to target prescribing and dispensing. *Implementation Sci.* 2015; 10: 161. DOI: 10.1186/s13012-015-0349-3.
25. Tavares MS, Macedo TC, Mendes DRG. Possíveis interações medicamentosas em um grupo de hipertenso e diabético da estratégia saúde da família. *Rev Div Cient Sena Aires.* 2012; 1(2): 119-126.
26. Passos MMB, Santos RC, Bergamini VG, Souza DC. Interações medicamentosas em pacientes internados na clínica médica de um hospital de ensino e fatores associados. *Rev Bras Farm.* 2012; 93(4): 450-456
27. Veronez LL, Simões MJS. Análise da prescrição de medicamentos de pacientes hipertensos atendidos pelo SUS da rede municipal de saúde de Rincão - SP. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2008; 29(1): 45-51.
28. Mainardes NM, Sousa SF, Xavier MP. Análise do perfil das prescrições médicas e da dispensação farmacêutica em uma farmácia escola do município de Gurupi-TO. *Rev Amazônia.* 2014; 2(1): 19-27.
29. Silva Júnior ED, Sette IMF, Belém LF, Pereira GJS, Barbosa JAA. Interação medicamentosa entre anti-inflamatórios não-esteroides e anti-hipertensivos em pacientes hipertensos internados em um hospital público: uma abordagem em farmacovigilância. *Rev Baiana Saúde Pública.* 2008; 32(1): 18-28.
30. Codagnone Neto V, Garcia VP, Santa Helena ET. Possible pharmacological interactions in hypertensive and/or diabetic elderly in family health units at Blumenau (SC). *Braz J Pharm Sci.* 2010; 46(4): 795-804.
31. Santos JC, Faria Junior M, Restini CBA. Potenciais interações medicamentosas identificadas em prescrições a pacientes hipertensos. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2012; 10(4): 308-317.
32. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010. 95(1, Suppl 1: I-III): 1-51.
33. Secoli SR, Danzi NJ, Lima FFF, Lorenzi Filho G, Cesar LAM. Interações medicamentosas em pacientes coronariopatas. *Rev Bras Cardiol.* 2012; 25(1): 11-18.
34. Santos L, Martinbiancho J, Kreutz LM, Todiottto AL. Perfil das interações medicamentosas solicitadas ao centro de informações sobre medicamentos de hospital universitário. *Rev HCPA.* 2012; 31(3): 326-335.
35. Silva NMO, Carvalho RP, Bernardes ACA, Moriel P, Mazzola PG, Franchini CC. Avaliação de potenciais interações medicamentosas em prescrições de pacientes internadas, em hospital público universitário especializado em saúde da mulher, em Campinas-SP. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2010; 31(2): 171-176.
36. Pivatto Júnior F, Godoy DB, Pires DFS, Pietrobon E, Rosa FTA, Saraiva JS, Barros HMT. Potenciais interações medicamentosas em prescrições de um hospital-escola de Porto Alegre. *Rev Amrigs.* 2009; 53(3): 251-256.
37. Santos HC, Ribeiro RR, Ferrarini M, Fernandes JPS. Possíveis interações medicamentosas com psicotrópicos encontradas em pacientes da Zona Leste de São Paulo. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2009; 30(3): 285-289.
38. Melgaço TB, Carrera JS, Nascimento DEB, Maia CSF. Polifarmácia e ocorrências de possíveis interações medicamentosas. *Rev Para Med.* 2011; 25(1): 1-8.
39. Pombo-Nascimento E, Ventura DM, Lima FA, Oliveira LFG, Pereira CR. Avaliação de prescrições quanto à ocorrência de possíveis interações medicamentosas na Clínica Médica do Hospital Geral de Bonsucesso. *Rev Bras Farm.* 2007; 88(1): 14-17.
40. Santos L, Torriani MS, Barros E. Medicamentos na prática da farmácia clínica. Porto Alegre: Artmed, 2013.