

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Interações medicamentosas em prescrições médicas na atenção primária
à saúde: um estudo epidemiológico

Graziela Lopes Sartori

Ribeirão Preto

2022

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Interações medicamentosas em prescrições médicas na atenção primária
à saúde: um estudo epidemiológico

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Saúde
Pública da Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto para a obtenção do Título
de Mestre em Ciências.

Departamento de Saúde Pública

Versão corrigida da Dissertação de
Mestrado apresentado ao Programa de
Pós-Graduação em Saúde Pública em
20/06/2022.

Orientada: Graziela Lopes Sartori
Orientador: Prof. Dr. Fernando Bellissimo
Rodrigues

Ribeirão Preto

2022

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Sartori, Graziela Lopes

Interações medicamentosas em prescrições médicas na atenção primária à saúde: um estudo epidemiológico, Ribeirão Preto, 2022. 59p.: il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP Departamento de Saúde Pública.

Orientador: Bellissimo Rodrigues, Fernando

1. Prescrição Médica 2. Interações Medicamentosas 3. Interações Farmacocinéticas 4. Interações Farmacodinâmicas 5. Iatrogenia 6. Prevenção quaternária

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do aluno: Graziela Lopes Sartori

Título do trabalho: Interações medicamentosas em prescrições médicas na atenção primária à saúde: um estudo epidemiológico.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto para a obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Departamento de Saúde Pública

Orientador: Prof. Dr. Fernando Bellissimo Rodrigues

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura:

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura:

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura:

DEDICATÓRIA

À minha família, que a sua maneira sempre me apoiou em todas as minhas decisões.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por chegar até aqui;

Gratidão à querida Giovana que sempre me apoia nos momentos necessários;

Imensurável agradecimento ao sábio orientador Prof. Dr. Fernando Bellissimo Rodrigues pela oportunidade, confiança, paciência e incontáveis ensinamentos;

Aos colegas do Departamento;

A Paula Marichelo secretária do programa de pós-graduação pelo apoio;

A comissão constituinte de pós-graduação do departamento de Saúde Pública da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto;

Agradeço também aos coordenadores, gestores, médicos e demais profissionais da Estratégia de Saúde da Família que me acolheram e permitiram a realização do projeto de pesquisa;

Agradecimento especial aos participantes da pesquisa e seus familiares.

Agradecimento a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), que apoia a ciência e educação.

Sartori, G.L. Interações medicamentosas em prescrições médicas na atenção primária à saúde: um estudo epidemiológico. 2022. 59f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

RESUMO

A atenção básica constitui a porta preferencial de entrada do paciente na rede de atenção à saúde. A Estratégia de Saúde da Família (ESF) possui ações de organização do cuidado, prevenção e promoção de saúde, ampliando a resolutividade de questões e gerando impacto direto na saúde das pessoas e da coletividade. A maioria dos atendimentos em saúde geram prescrições medicamentosas, o que pode levar a situações de iatrogenia clínica. Adversidades relacionados a medicamentos são um grande problema em saúde pública, pois estão relacionados à morbimortalidade, internações hospitalares e aumento dos gastos públicos. As interações medicamentosas fazem parte dos problemas relacionados a medicamentos e elas podem ser evitadas ou minimizadas. Existem dois tipos principais de interações farmacológicas: As interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas. O presente projeto teve por objetivo avaliar possíveis interações medicamentosas relevantes na ESF, a fim de minimizar problemas relacionados a medicamentos, contribuindo assim para a promoção do uso racional e seguro dos fármacos. Além disso, destaca-se que os estudos sobre interações medicamentosas na atenção básica são escassos. A coleta de dados deu-se nas unidades de ESF I,II,III,IV,V e VI do Distrito Oeste do município de Ribeirão Preto, tendo sido admitidos na pesquisa 266 participantes que contemplaram os critérios de inclusão. As interações medicamentosas foram classificadas em quatro categorias de acordo com grau e risco crescente respectivamente, são elas interações tipo B, C, D e X. Foram encontradas 840 interações medicamentosas, dentre as mais relevantes D (108) e X (6). A pesquisa identificou que a maioria das prescrições analisadas foi proveniente de medicamentos de uso contínuo com interações potencialmente relevantes de uso cotidiano no âmbito da atenção básica. Espera-se que este trabalho possa contribuir para auxiliar o médico de saúde da família no monitoramento de futuros pacientes que venham a necessitar dessas combinações medicamentosas com potencial de interação relevantes.

Palavras-chave: Prescrição Médica, Interações Medicamentosas, Interações Farmacocinéticas, Interações Farmacodinâmicas, Iatrogenia e Prevenção quaternária.

Sartori, G.L. Drug interactions in medical prescriptions in primary health care: an epidemiological study. 2022. 59p. Thesis (Master's degree). Ribeirão Preto School of Medicine – University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

ABSTRACT

Primary care is the patient's preferred gateway to the health care network. The Family Health Strategy (ESF) has actions to organize care, prevention and health promotion, expanding the resolution of issues and generating a direct impact on the health of people and the community. Most health care generates drug prescriptions, which can lead to clinical iatrogenic situations. Drug-related problems are a major public health problem, as they are related to morbidity and mortality, hospital admissions and increased public spending. Drug interactions are part of drug-related problems and they can be avoided or minimized. There are two main types of drug interactions: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. The present project aimed to evaluate possible relevant drug interactions in the ESF, in order to minimize drug-related problems, thus contributing to the promotion of the rational and safe use of drugs. In addition, it is noteworthy that studies on drug interactions in primary care are scarce. Data collection took place at the FHS units I, II, III, IV, V and VI in the West District of the city of Ribeirão Preto, with 266 participants having been admitted to the research who met the inclusion criteria. Drug interactions were classified into four categories according to degree and increasing risk, respectively, they are type B, C, D and X interactions. 840 drug interactions were found, among the most relevant D (108) and X (6). The research identified that most of the prescriptions analyzed came from drugs of continuous use with potentially relevant interactions of daily use in the scope of primary care. It is hoped that this work can contribute to help the family health doctor in the monitoring of future patients who may need these drug combinations with relevant interaction potential.

Keywords: Medical Prescription, Drug Interactions, Pharmacokinetic Interactions, Pharmacodynamic Interactions, Iatrogenics and Quaternary Prevention.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** Regiões de saúde do município de Ribeirão Preto, SP. A amostra do estudo pertence à região sanitária do distrito oeste do município. Fonte: Prefeitura Municipal de Ribeirão Preto. 32
- Figura 2** - Descrição dos participantes do estudo (n total = 287) e exclusão n = 21 (n final = 266). 34
- Figura 3** - Distribuição dos participantes do estudo com ausência de doenças crônicas por classe. 37
- Figura 4** - Interações medicamentosas do tipo B: nenhuma ação necessária, C: monitorar terapia, D: considerar modificar a terapia medicamentosa; X: evitar combinação. 38
- Figura 5** - Interações medicamentosas pertencentes ao Grupo D, subdividido por classe terapêutica. 39
- Figura 6** - Interações medicamentosas pertencentes ao Grupo X, subdividido por classe terapêutica. 40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Alfa Bloq – Alfa Bloqueadores

AINE – Anti – inflamatório Não Esteroide

Analogo GABA – Análogos do Ácido gama-aminobutírico

Ant Psicotico – Anti Psicótico

Ant triciclico – Antidepressivos Tricíclicos

Ant. Vit K – Antagonista da Vitamina K

Bloq. C. Cálcio – Bloqueadores dos Canais de Cálcio

COX – Ciclooxigenase

CYP – Enzimas do Citocromo

Diur. Alça – Diurético de Alça

DP – Desvio Padrão

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

DRGE – Doença do Refluxo Gastro Esofágico

Estatí – Estatina

Fem – Feminino

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz

Horm Tireoi – Hormonio Tireoidiano

HIV / AIDS – *Human Immunodeficiency Virus* / Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

IECA – Inibidor da enzima de conversão angiotensina

Ini – Inibidores

Ini Fosfodiesterase – Inibidores das Fosfodiesterase

Ini Recap Sero-Norep – Inibidores da Recaptação da Serotonina – Noradrenalina

Ini Sel Recp Serotonina – Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ISRS – Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina

Masc – Masculino

OMS – Organização Mundial de Saúde

SP – São Paulo

USP – Universidade de São Paulo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas da população da amostra estudada. Distrito Sanitário Oeste. Ribeirão Preto – SP, 2019.	33
Tabela 2 - Distribuição da população em estudo por idade.	35
Tabela 3 - Descrição em números absolutos e porcentagem da distribuição das doenças crônicas nos participantes do estudo por sexo.	36

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1. Atenção Primária à Saúde	16
1.2. Iatrogenia e a Necessidade da Prevenção Quaternária	17
1.3. Interações Medicamentosas	19
1.3.1 Principais Mecanismos das Interações Medicamentosas	21
2. JUSTIFICATIVA	25
2. OBJETIVOS	25
2.1 Objetivos específicos:	25
3. MATERIAIS E MÉTODOS	27
3.1. Tipo de estudo	27
3.2. Local do Estudo	27
3.3. População do Estudo	27
3.4. Amostra da População em Estudo	28
3.5. Coleta de Dados	28
3.6. Análise e Processamento dos Dados	29
3.7. Considerações Éticas	29
3.8. Comitê de Ética em Pesquisa	30
4. RESULTADOS	32
5. DISCUSSÃO	42
6. CONCLUSÃO	48
ANEXO A – FICHA DE COLETA DE DADOS DO PACIENTE	55
ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	56
ANEXO C: <i>GUIDELINE</i> PRINCIPAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS RELEVANTES ENCONTRADAS NO CONTEXTO DA ATENÇÃO BÁSICA	58

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos de forma segura é notável, e não obstante um tema necessário, uma vez que a própria Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou como tema “Os Desafios Globais de Segurança do Paciente”, em que identifica riscos potenciais, importantes e significativos para a saúde, e busca a partir disso desenvolver e implementar ações a fim de diminuir-las, dentre os riscos vale destacar a polifarmácia. (WHO, 2017)

A polifarmácia é definida pelo uso de quatro ou mais medicamentos de forma rotineira. O uso simultâneo de diversos medicamentos é observado principalmente em idosos para tratamento de afecções crônicas. Estudos evidenciam que a polifarmácia contribui para reações adversas e maior ocorrência de interações medicamentosas. (WHO,2017; FICK., et al 2019)

As interações medicamentosas ocorrem a partir do efeito produzido da combinação de um ou mais fármacos, podendo implicar em desfechos negativos capazes de ameaçar a saúde e a segurança dos pacientes, uma vez que as mencionadas interações podem alterar a farmacocinética ou a farmacodinâmica das drogas resultando em desfechos danosos. (ZHANG *et al.*, 2020)

Cabe ressaltar também que muitas terapias se baseiam no uso simultâneo de medicamentos a fim da obtenção de sinergismo programado, resultando em uma interação medicamentosa benéfica. Podemos citar diversos exemplos como o uso de anti-hipertensivos e diuréticos, estatina e fibratos, amoxicilina e clavulanato, ou ainda trimetoprima e sulfametoxazol em que atuam em etapas metabólicas distintas, porém contribuindo para um mesmo objetivo. (SECOLI, 2001)

O estudo das interações medicamentosas é crucial para a pesquisa de fármacos e para a farmacovigilância, e contribui para uma maior segurança na sua utilização. Eventos adversos relacionados ao consumo de medicamentos constituem atualmente um frequente problema de saúde pública de ordem mundial, especialmente quando um ou mais fármacos são consumidos concomitantemente. (VARALLO, 2010; VARALLO; et al 2013)

Os desfechos negativos relacionados ao uso inadequado ou indiscriminado dos medicamentos causam sérios prejuízos à saúde, podendo muitas vezes culminar

em eventos graves e até fatais. Estima-se que cerca de 300.000 (trezentos mil) pessoas venha a óbito anualmente nos Estados Unidos da América e Europa em decorrência de reações adversas a medicamentos. (ZHANG *et al.*, 2020)

As interações medicamentosas muitas vezes podem produzir eventos negativos relacionados ao uso associado de um ou mais fármacos, cujos efeitos danosos podem ser muitas vezes evitáveis ou minimizados, se identificados antecipadamente. O excesso de intervenções médicas através de exames, superdiagnóstico e principalmente a medicalização exagerada, podem causar mais riscos do que benefícios, termo denominado como iatrogenia. (NORMAN, TESSER; 2009)

A atenção primária de saúde tem o potencial de atuar de forma a evitar a iatrogenia clínica, uma vez que atua como a via principal de entrada do usuário ao sistema de saúde. Além disso, deve-se mencionar a contribuição da atenção primária por ações de prevenção, recuperação e principalmente coordenação do cuidado individual e coletivo, constituindo, portanto, chave principal da prevenção quaternária: Termo este utilizado para designar a prevenção de ações médicas e ou medicamentosas exacerbadas, que seriam capazes de culminar em desfechos clínicos negativos. (WONCA, 2003)

Muitas das afecções tratadas na atenção primária são referentes a doenças crônicas, cujo tratamento requer o uso contínuo de medicamentos. A detecção precoce e/ou prevenção de interações medicamentosas com potencial desfecho negativo à saúde na atenção primária é, portanto, uma forma efetiva de colocar em prática a prevenção quaternária, promover a saúde e diminuir eventos relacionados a medicamentos. (CARTER *et al.*; 2015; MORGAN *et al.*; 2015).

1.1. Atenção Primária à Saúde

A atenção primária constitui-se como porta preferencial de entrada do usuário ao sistema de saúde, tendo em vista que sua formação descentralizada possibilita o contato mais próximo com o paciente. Ademais, possui característica de comunicação com toda a rede de atenção à saúde, fornecendo assim universalidade, integralidade

e equidade, possibilitando maior acessibilidade, organização e coordenação do cuidado integral em saúde, além de participação social. (BRASIL¹, 2012)

A Estratégia de Saúde da Família (ESF) está contida na atenção primária à saúde, sendo que esta, por sua vez, possui um importante papel relacionado a custo/efetividade do sistema de saúde. Por ser formada por uma equipe multidisciplinar, com área e população demarcada, a EFS tem por finalidade estabelecer uma organização e cuidado centrado no indivíduo, investindo em prevenção e promoção da saúde individual e coletiva, além de aprofundar os princípios, diretrizes e fundamentos da atenção básica, propiciando o ampliação da resolutividade das multimorbidades que afeta a atenção primária gerando impactos positivos diretos na saúde das pessoas e de coletividades. (BRASIL¹, 2012).

Estudos demonstram que a maioria dos atendimentos em saúde enseja prescrição medicamentosa ao paciente. Além disso, uma das principais fontes de despesas do sistema governamental na área da saúde são as relacionadas à aquisição e distribuição de medicamentos. Para se ter uma ideia, de acordo com estudo realizado pela FIOCRUZ, entre os anos de 2006 e 2013 o Brasil gastou cerca de R\$ 34 bilhões de reais com medicamentos. (LUZ, et al; 2017)

O excesso de intervenção e medicalização muitas vezes acaba gerando danos à saúde do paciente. A iatrogenia clínica deve-se ao fato de intervenções desnecessárias ou exageradas, fazendo-se indispensável à prevenção quaternária. (NORMAN, TESSER; 2009)

1.2 Iatrogenia e a Necessidade da Prevenção Quaternária

Todo profissional da saúde tem como objetivo trazer qualidade de vida, bem como manutenção do estado de bem-estar geral do indivíduo, eliminando doenças e mortes evitáveis. Para que esse propósito seja cumprido, são necessários exames, consultas, intervenções clínicas e medicamentosas. (CARTER et al.; 2015; MORGAN et al.; 2015). Porém, o emprego excessivo ou inapropriado dessas intervenções pode causar danos ao paciente.

O uso cada vez maior de medicamentos vem tornando-se um problema de saúde pública pelos seus efeitos negativos em boa parte dos casos. Além do uso de medicamentos, tem-se observado o grande aumento de avaliações médicas desnecessárias, causando um excesso de intervenções, exames e tratamentos descomedidos, os quais não geram benefícios aos pacientes na maioria das vezes. (ALBER et al.; 2017)

Além disso, o excesso de ações médicas gera despesas e a concentração de alocação de recursos em determinados locais em detrimento de outras áreas. (ALBER et al.; 2017; CARTER et al.; 2015)

Pesquisas realizadas nos Estados Unidos da América no ano de 2015 referem que entre 10% e 30% de todos os serviços de saúde prestados, correspondem a tratamentos excessivos e desnecessários. (MORGAN et al.; 2015)

O super diagnóstico ou tratamento em demasia está relacionado com superutilização dos serviços de saúde pelos usuários, super medicalização e tratamentos de condições que não causam danos realmente efetivos aos usuários dos serviços. Muitas das intervenções, além de causar pouco ou nenhum benefício aos pacientes, têm mostrado implicar em maior mortalidade ajustada ao risco. (MORGAN et al.; 2015; ALBER et al.; 2017)

Fatores que contribuem para esse cenário correspondem à medicalização de fatores não patológicos, como a calvície, tratamento profilático de fatores de risco, como por exemplo, a dislipidemia, o uso de bombas de prótons sem patologias justificáveis, além da deturpação da saúde pela mídia, crença em maior benefício com medicalização, pressões pela rede advocatícia, entre outros. Frente a essa realidade, se faz necessário discutir o conceito de prevenção quaternária. (CARTER et al.; 2015)

Um dos princípios da medicina consiste no termo em latim “*primum non nocere*”, ou seja, primeiramente não fazer mal, conceito que está acima de qualquer ação de diagnóstico, cura ou prevenção (NORMAN & TESSER; 2009). A prevenção quaternária não se restringe ao fato de prevenir doenças, mas também em prevenir outrossim ações iatrogênicas médicas desnecessárias.

Portanto a prevenção quaternária consiste na “*detecção de indivíduos em risco de tratamento excessivo para protegê-los de novas intervenções médicas inapropriadas e sugerir-lhes alternativas eticamente aceitáveis*”. (WONCA, 2003)

Para isso, NORMAN & TESSER traz algumas ações que se tem mostrado eficaz como: a) O cuidado centrado no paciente, trazendo-o como parte ativa do seu tratamento, no qual as ações a serem tomadas são decididas em conjunto entre o prescritor e o doente. b) Medicina baseada em evidências, ou seja, basear-se em tratamentos com maior comprovação de efetividade. c) O fortalecimento da atenção primária e de sua longitudinalidade, ou em outras palavras, é possível que na atenção primária haja uma demora permitida ao diagnóstico, pois é possível ter um acompanhamento a longo prazo, tornando o diagnóstico mais fidedigno e/ou a patologia evidente, em contrapartida com consultas pontuais, inúmeros exames ou tratamentos. (NORMAN & TESSER; 2009)

Dentre os inúmeros problemas relacionados à iatrogenia, podemos citar o uso indiscriminado de medicamentos, pois é o principal fator com desfechos negativos.

O uso racional de medicamentos e de terapia medicamentosa eficaz consiste no uso adequado dos fármacos quando o paciente recebe o medicamento apropriado, de acordo com as suas necessidades clínicas, na posologia correta, em período adequado e ao menor custo possível. (BRASIL², 2012).

1.3. Interações Medicamentosas

O medicamento é definido como “*um produto farmacêutico, tecnicamente, obtido, ou elaborado, que contém um ou mais fármacos e outras substâncias, com finalidade profilática; curativa; paliativa; ou para fins de diagnóstico*” (BRASIL³, 2010).

Com o avanço da tecnologia e da indústria farmacêutica, o investimento em desenvolvimento de novos medicamentos alavancou. Com isso se observa inúmeras novas classes terapêuticas contribuindo assim para a longevidade. Sabe-se, contudo, que medicamentos utilizados de forma irracional podem acarretar danos à saúde, muitas vezes podendo até levar ao óbito.

O uso irracional de medicamentos é um problema de ordem mundial, ocorrendo quando a prescrição, a dispensação e/ou a utilização dá-se de forma desnecessária ou errônea. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), 50% (cinquenta por cento) dos medicamentos são utilizados, prescritos e/ou vendidos de maneira incorreta, e deste número metade dos pacientes utilizam as medicações de forma inadequada ou errada (WHO, 2011), o que pode ocasionar prejuízos à saúde dos indivíduos. (BRASIL², 2012).

Complicações relacionadas a medicamentos são um grande problema na saúde pública, pois estão associados à morbimortalidade, internações hospitalares e aumento dos gastos públicos. Dados sugerem que 6,7% dos casos admitidos em urgência/emergência são devidos a sérias reações medicamentosas, enquanto 16,2% das hospitalizações estão relacionadas a medicamentos e destes, 32,9% estão diretamente implicados em reações adversas medicamentosas. Estima-se que metade destes casos poderiam ser evitadas através da prescrição, preparação e administração correta. (WHO², 2000)

Reações adversas são inerentes a medicamentos, muitas vezes já descritas ou previstas, e que podem gerar desde danos leves até fatais. As interações medicamentosas consistem em eventos adversos que poderiam ser evitados ou minimizados pela troca, suspensão ou alteração no horário de ingestão de determinados medicamentos. (MELO, 2010)

Estas interações estão relacionadas a um fármaco interferir no efeito de outro fármaco, potencializando seu desfecho fisiológico, diminuindo ou ainda gerando um efeito distinto do esperado se utilizado o composto isoladamente. (GOODMAN; GILMAN'S, 2011)

Eventos medicamentosos adversos ocorrem em todas as idades e gêneros. Pacientes idosos, entretanto, possuem uma maior vulnerabilidade devido às mudanças fisiológicas naturais do corpo com o avanço da idade, podendo ocorrer maior facilidade para toxicidade, bem como e principalmente por fazerem o uso contínuo de um ou mais fármacos para o tratamento de doenças crônicas. OGA; et al., 2002; (IBGE, 2020)

A população brasileira teve um aumento na expectativa de vida comparado com períodos anteriores vivendo em média 76,8 anos de vida de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, com isso observa-se também o aumento de doenças crônicas não transmissíveis, cujo tratamento necessita do auxílio medicamentoso contínuo ou, muitas vezes, da utilização de diversas classes de fármacos (polifarmácia) destinadas a tratar concomitantemente distintas enfermidades. (IBGE, 2020)

Estudos sugerem que a polifarmácia implica em maiores problemas relacionados a medicamentos, principalmente em pacientes idosos, justamente o grupo que mais faz uso de polifarmácia e estão mais sujeitos a ações de algumas classes medicamentosas como o uso de benzodiazepínicos (confere maior risco de quedas); uso de antipsicóticos em pacientes com Parkinson - interação fármaco - doença (resulta em exacerbação dos sintomas), Interações medicamentosas clinicamente relevantes como o uso de corticosteroides com anti-inflamatórios não esteroides - maior risco de sangramentos. (ISMP; 2017)

A ingestão de múltiplos fármacos, bem como sua utilização excessiva ou indevida, pode aumentar substancialmente o potencial de interações farmacológicas, expondo os pacientes aos riscos inerentes destas. (HASLER et al.; 2015)

Interações medicamentosas que requerem maior atenção são as relacionadas a fármacos com índices terapêuticos baixos, os quais em pequenas quantidades podem produzir efeitos tóxicos de importância significativa ao sistema fisiológico do indivíduo, ou ainda ocorrer de um dos fármacos diminuir o índice terapêutico de outro composto. Este último caso é especialmente importante nos casos em que patologias graves necessitam de tratamento imediato. (GOODMAN; GILMAN´S, 2011)

1.3.1 Principais Mecanismos das Interações Medicamentosas

Os fármacos são interpretados pelo nosso organismo como agentes xenobióticos, ativando uma cascata bioquímica para que sejam biotransformados e excretados o mais rápido possível. (GOODMAN; GILMAN´S, 2011)

Os principais metabolizadores de xenobióticos são as enzimas do citocromo P450 (CYP). Essas enzimas são hemoproteínas, cuja inibição ou indução compõem um dos principais mecanismos das interações medicamentosas. (MANIKANDAN, et al., 2018)

Existem principalmente três formas de interações farmacológicas: As interações físico-químicas, interações farmacodinâmicas e interações farmacocinéticas. (OGA; et al., 2002)

As interações físico-químicas ocorrem quando uma substância química reage com outra substância presente no medicamento/equipo/seringa, formando um novo composto, podendo ocorrer muitas vezes mesmo antes de sua administração, que são chamados de incompatibilidades medicamentosas e são mais comuns em misturas injetáveis. Outras formas de interações físico-químicas podem ocorrer por reações de óxido-redução, reações de precipitação e pelo fenômeno de adsorção. (OGA; et al., 2002; BACHMANN; et al., 2006)

As interações farmacodinâmicas de maneira básica ocorrem quando há modificação do fármaco por meios antagônicos, por alteração de receptores, bem como transdução de sinais. (OGA; et al., 2002; RANG, et al 2020)

As interações farmacocinéticas de maneira simplista alteram a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de fármacos, podendo potencializar seu efeito ou diminuí-lo. (RANG, et al 2020)

Os estudos sobre interações medicamentosas na atenção primária são escassos. No entanto espera-se que estas interações possuam potencial de gravidade menor, quando comparados a pacientes hospitalizados. (NASCIMENTO, et al; 2017)

Como o estudo das interações medicamentosas são imprescindíveis para a pesquisa, desenvolvimento de novos fármacos, aumento da segurança do uso dos medicamentos e consequente contribuição para a saúde pública, com desfechos adversos menos graves, o presente projeto visa desenvolver um trabalho na porta de entrada do paciente ao sistema de saúde: a atenção primária, para averiguação das

possíveis interações medicamentosas, visando ao final contribuir para o uso racional, seguro e eficaz de medicamentos.

2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

2. JUSTIFICATIVA

Estudos sobre interações medicamentosas na atenção básica são escassos e subestimados, além disso, a prevalência dessas interações neste cenário nunca foi avaliada.

2. OBJETIVOS

Avaliar as possíveis interações medicamentosas relevantes nas prescrições do âmbito da Estratégia de Saúde da Família, a fim de minimizar problemas relacionados a medicamentos, promovendo assim o uso racional e seguro dos fármacos.

2.1 Objetivos específicos:

- Descrever a frequência das interações medicamentosas observadas na atenção básica de acordo com variáveis demográficas do paciente;
- Descrever as interações medicamentosas observadas nas demais prescrições de uso contínuo por outros seguimentos médicos do paciente;
- Classificar as possíveis interações farmacológicas maléficas observadas segundo seu potencial de risco para o paciente;

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Tipo de estudo

Trata-se de um estudo descritivo referente à prescrição de medicamentos na atenção primária, em pacientes que fazem acompanhamento nas unidades de Estratégia de Saúde da Família (ESF).

Para a realização desta pesquisa foram avaliadas as prescrições medicamentosas de usuários atendidos na unidade da ESF. Também são incluídas as prescrições médicas provenientes de outras especialidades em que o paciente atendido na ESF faz seguimento, uma vez que a atenção primária faz a gestão e coordenação do cuidado.

3.2. Local do Estudo

O presente estudo foi realizado nas unidades designadas como ESF I, II, III, IV, V e VI pertencentes à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, situada no Distrito Sanitário Oeste da cidade de Ribeirão Preto – São Paulo.

3.3. População do Estudo

A população do estudo foi composta por pacientes atendidos em consulta médica nas ESF I, II, III, IV, V e VI em que receberam pelo menos uma prescrição oriunda dessa consulta durante o período da pesquisa.

Após a consulta médica, os usuários das unidades de saúde eram convidados a participar do estudo, no qual eram explicitados de forma breve os objetivos da pesquisa, se aceitado; era apresentado ao termo de consentimento livre e esclarecido e sua prescrição médica escaneada.

Prescrições provenientes de demais especialidades médicas em que o paciente faz acompanhamento também foram incluídas.

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos de idade e diferentes morbidades. Em caso de um mesmo paciente receber mais de uma prescrição em diferentes momentos dentro do período de estudo, foram consideradas ambas as prescrições vigentes.

Critérios de exclusão: Falha na documentação e/ou localização do prontuário individual do participante.

3.4. Amostra da População em Estudo

A amostra foi coletada por conveniência, uma vez que o estudo foi a análise das prescrições médicas nas unidades I, II, III, IV, V e VI de Estratégia de Saúde da Família (ESF) pertencente à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, durante o período de funcionamento por 21 (vinte e um) dias em cada ESF, uma vez que período maior que este, verificou-se que muitas vezes os mesmos pacientes retornavam à consulta médica para reavaliação e, portanto, sem prescrição medicamentosa. Verificou se então, que este período seria tempo suficiente para ter um panorama do perfil das prescrições médicas dessas unidades de saúde.

3.5. Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada por apenas um pesquisador farmacêutico, devidamente treinado, a fim de evitar viés de aferição. A coleta deu-se logo após a consulta médica. O candidato ao estudo foi apresentado ao Projeto de Pesquisa e ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, com resguardo de identificação do paciente, prescritor e unidade de saúde.

Uma parte da coleta foi concebida através do escaneamento da prescrição médica. Para complementar os dados necessários, em uma ficha com espaços para serem preenchidas, foram coletados dados sobre as características clínicas demográficas como data de nascimento, sexo, idade e doenças crônicas referidas no prontuário individual do participante.

3.6. Análise e Processamento dos Dados

Os dados coletados foram inseridos pela pesquisadora em planilha do programa Excel, criando assim um banco de dados para serem posteriormente analisados, por meio da utilização da base de dados *Up to Date*. Foi escolhida essa base dados por ser de fácil manuseio, atualizada constantemente e conter informações fidedignas.

Para isso as interações medicamentosas foram classificadas em grupos, B, C, D e X:

- Interações medicamentosas sem potencial de dano ao paciente (Grupo B);
- Interações em que se deve monitorar a terapia (Grupo C);
- Interações moderadas quanto ao grau e risco ao paciente, quando devemos considerar a modificação da terapia (Grupo D); e
- Interações graves, que ocorre quando a interação é crítica, podendo gerar danos à saúde do paciente (Grupo X).

3.7. Considerações Éticas

A entrevista com o participante, a coleta de informações para o estudo, assim como a inserção dos dados compilados na planilha do Excel são etapas realizadas exclusivamente pela mesma pesquisadora, sendo está a única pessoa com acesso aos dados coletados antes de sua análise, processamento e publicação da pesquisa.

Para o referido estudo, foi necessário o acesso às prescrições médicas dos participantes e ao prontuário individual de atendimento nas ESF I, II, III, IV, V e VI.

Para a coleta dos dados foi assegurado o sigilo absoluto acerca de todas as informações coletadas que possam identificar os pacientes, prescritores ou unidades de saúde, para isso no banco de dados é utilizado uma codificação única para cada entrevistado.

Quando identificado interações maléficas potencialmente graves, estas foram prontamente informadas apenas ao médico contratado da unidade, visando exclusivamente à proteção do paciente por meio da possibilidade quando necessário da avaliação de troca, diminuição de dosagem e monitoramento da terapia.

3.8. Comitê de Ética em Pesquisa

O presente trabalho foi apresentado em reuniões administrativas de cada equipe de saúde da família (ESF I, II, III, IV, V e VI), assim como aos seus respectivos coordenadores, a fim de esclarecimentos e elucidação do objetivo da pesquisa, sendo aceito por todas as unidades.

O projeto também foi submetido à Coordenadoria de Comissão de Avaliação de Projeto de Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto, sendo aprovado.

E, por fim, apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Saúde Escola da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, com parecer favorável CAAE: 03518318.2.0000.5414 e parecer 3.132.653.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

A coleta de dados ocorreu na ESF I, II, III, IV, V e VI, pertencente ao distrito sanitário oeste do município de Ribeirão Preto, São Paulo.

Cada ESF possui em média 2101 pessoas cadastradas (DP = 249,4), sendo que a ESF I e NSF IV apresentam o maior número de pessoas cadastradas, sendo respectivamente 2.386 e 2.338 pacientes. (Fonte: E-SUS, Atenção Básica 2019)

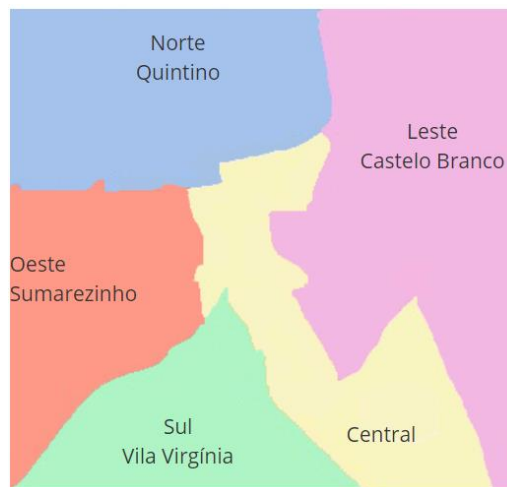


Figura 1 Regiões de saúde do município de Ribeirão Preto, SP. A amostra do estudo pertence à região sanitária do distrito oeste do município. Fonte: Prefeitura Municipal de Ribeirão Preto.

A área abrangida pelos ESFs I, II e III possui maior quantidade de idosos por área em comparação com os ESFs IV, V e VI. Como pode ser visto na tabela 1.

Tabela 1- Características demográficas da população da amostra estudada. Distrito sanitário oeste. Ribeirão Preto – SP, 2019.

		ESF I	ESF II	ESF III	ESF IV	ESF V	ESF VI
Variável	Categoria						
Sexo	Masc	1086	989	862	1118	936	833
	Fem	1300	1220	1081	1220	976	970
Faixa etária (anos)	< 40	1074	926	866	1499	1246	995
	40-49	310	263	227	295	220	239
	50-59	330	309	237	222	224	202
	60-69	311	291	268	194	146	212
	70-79	234	260	222	93	54	107
	≥ 80	127	160	123	35	22	48
Total		2386	2209	1943	2338	1912	1803

Fonte: E – SUS Atenção Básica, 2019.

Aceitaram participar do estudo 287 pessoas, destes 2 [0,7% (2/287)] participantes foram excluídos, pois solicitaram posteriormente sair da pesquisa. 18 entrevistados [6,27% (18/287)] aceitaram participar, mas ao final da consulta não obteve prescrição médica e não fazia uso de medicamentos de outras instituições, sendo, portanto, excluídos. E, 1 participante [0,34% (1/287)] foi eliminado, pois ao final, não foi possível encontrar o prontuário individual na unidade de saúde, para completar as informações necessárias à pesquisa.

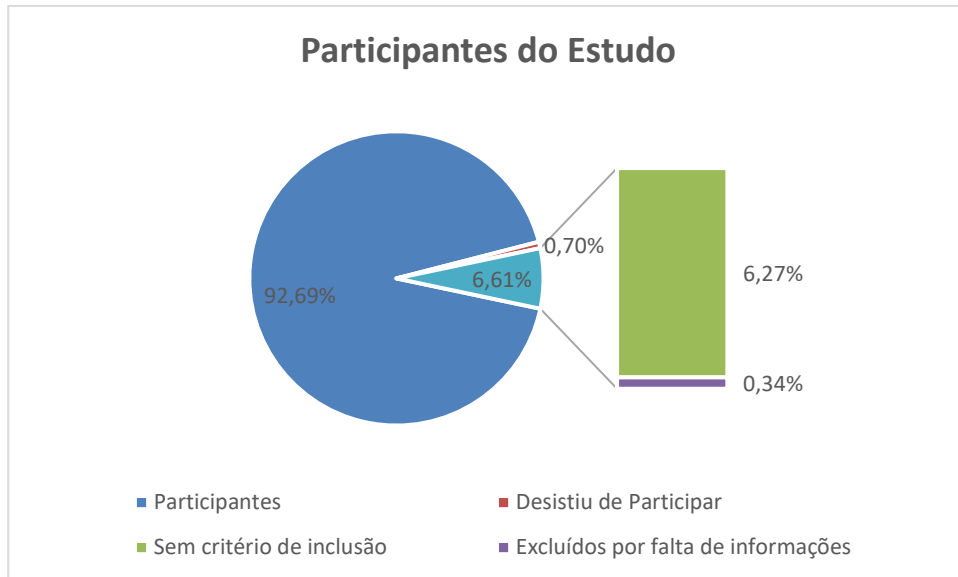


Figura 2 - Descrição dos participantes do estudo (n total = 287) e exclusão n = 21 (n final = 266).

Entre os 266 participantes aptos ao estudo, que contemplaram os critérios de inclusão na pesquisa, observaram-se 171 indivíduos do sexo feminino [64,28% (171/266)] e 95 do sexo masculino [35,71% (95/266)].

A idade variou dos 18 aos 87 anos de idade, sendo que 166 participantes tinham idade maior ou igual há 60 anos [62,4% (166/266)], a média de idade foi 60,92 anos (DP=16,32).

Tabela 2 - Distribuição da população em estudo por idade.

Variável	Categoria		
	Masc. (%)	Fem. (%)	
Sexo			
Faixa etária (anos)	< 40	10 (10%)	22 (13%)
	40 - 49	6 (6%)	20 (12%)
	50 - 59	17 (18%)	25 (14%)
	60 - 69	32 (34%)	39 (23%)
	70 - 79	20 (21%)	46 (27%)
	≥ 80	10 (11%)	19 (11%)
Total	95	171	

Legenda: Masc.: masculino, Fem.: feminino.

Os entrevistados utilizavam em média 4,93 medicamentos cada (DP = 2,87), incluindo medicações prescritas no dia da entrevista e medicações prescritas em outras instituições em que o paciente faz seguimento concomitante a ESF.

Os dados sobre doenças crônicas foram obtidos através de informações constantes nos prontuários individuais dos participantes do estudo. De todos os entrevistados, 82,71% (220/266) dos indivíduos utilizavam medicamentos para tratar de doenças crônicas, enquanto os demais 17,29% obtiveram prescrição para tratar afecção aguda.

Dentre as doenças crônicas mais observadas foram hipertensão arterial 59,77% (159/266), dislipidemia 47% (125/266) e Diabetes *mellitus* 27,44% (73/266). Na tabela 3 podemos ver descrição das demais doenças crônicas encontradas nos participantes da pesquisa.

Tabela 3 - Descrição em números absolutos e porcentagem da distribuição das doenças crônicas nos participantes do estudo por sexo

Doença Crônica	Masculino	Feminino	Frequência
	N	N	N (%)
Hipertensão arterial	57	102	159 (59,77)
Dislipidemia	44	81	125 (46,9)
Diabetes mellitus	33	40	73 (27,44)
Hipotireoidismo	8	30	38 (14,28)
Ansiedade	4	26	30 (11,27)
DRGE	8	10	18 (6,76)
Insuficiência Renal Crônica	10	7	17 (6,39)
Osteoporose	1	15	16 (6,01)
Asma	6	10	16 (6,01)
Transtorno depressivo persistente	2	12	14 (5,26)
Neoplasias	4	8	12 (4,51)
Reumatismo/artrite/artrose	3	9	12 (4,51)
Acidente vascular encefálico	4	6	10 (3,75)
Insuficiência Cardíaca	5	5	10 (3,75)
DPOC	5	5	10 (3,75)
Epilepsia	2	4	6 (2,25)
Outras doenças crônicas	3	3	6 (2,25)
HIV/AIDS	1	1	2 (0,75)
Hepatite viral crônica	2	-	2 (0,75)
Doença da coluna/costas	1	-	1 (0,37)

Legenda: DRGE: Doença do refluxo gastroesofágico, DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica, HIV/AIDS: Síndrome da imunodeficiência humana, como outras doenças crônicas foram observadas insuficiência venosa crônica (n = 3), seqüela pós trauma (n = 3).

Dentre os 266 participantes do estudo, 46 indivíduos [17,29% (46/266)] não apresentavam doenças crônicas, sendo que 15 (32,6%) pertenciam ao sexo masculino e 31 (67,4%) pertenciam ao sexo feminino.

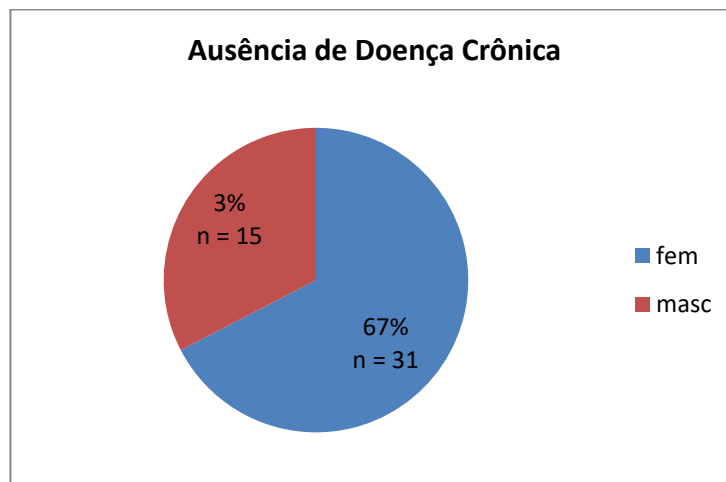


Figura 3 - Distribuição dos participantes do estudo com ausência de doenças crônicas por classe.

As interações medicamentosas foram classificadas em grupos: B, C, D e X que referem respectivamente à gravidade da interação farmacológica de maneira crescente.

As interações medicamentosas do Grupo B representam que há interação, mas nenhuma intervenção é necessária. Grupo C indica monitorar a terapia medicamentosa e analisar possível necessidade de realizar ajustes ou trocas de classes terapêuticas. Grupo D consiste em considerar a modificação da terapia farmacológica. E, por fim, grupo X; evitar a combinação de medicamentos, pois pode haver danos à saúde.

Ao analisar as prescrições médicas dos 266 participantes do estudo, foi encontrado um total de 840 interações farmacológicas, média de 4,8 interações medicamentosas por participante (DP = 4,50).

Foram encontradas interações medicamentosas em 65,79% dos participantes do estudo (175/266). Muitas vezes uma prescrição possuía mais que uma interação medicamentosa, fato ocorrido em 69,71% das prescrições (122/175).

Foram encontradas 88 Interações farmacológicas do grupo B [10,47% (88/840)], sem ação necessária. 638 interações que devem ser monitoradas, pertencente ao grupo C [75,95% (638/840)]. 108 interações que devem ser considerados modificar a terapia farmacológica, pertencente ao grupo D [12,85% (108/840)]. E, 6 interações que deve ser totalmente evitada [0,71% (6/840)], pertencente ao grupo x. Como pode ser visto em resumo na figura 4.

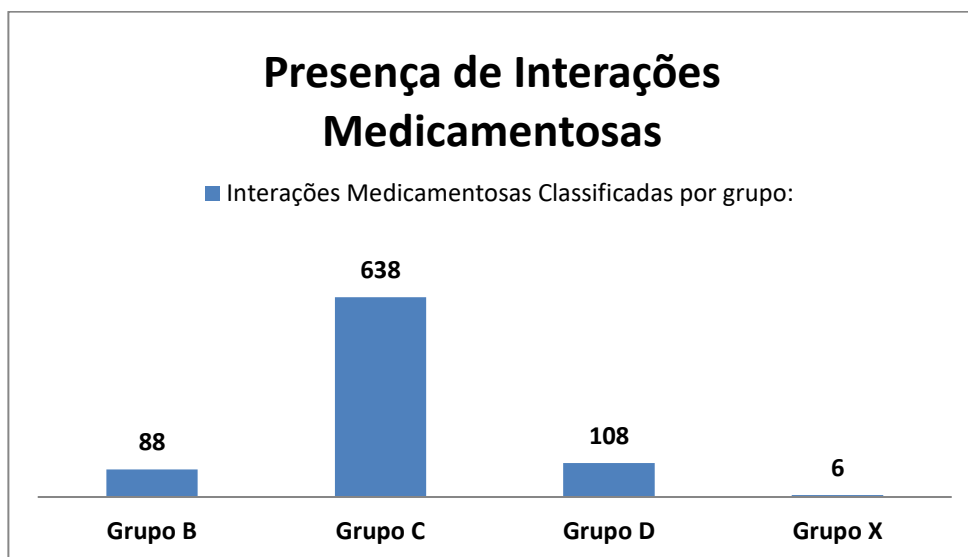


Figura 4 - Interações medicamentosas do tipo B: nenhuma ação necessária, C: monitorar terapia, D: considerar modificar a terapia medicamentosa; X: evitar combinação.

Dentre as 840 interações medicamentosas encontradas entre os pacientes acompanhados pela atenção primária na ESF, destacamos na pesquisa as interações medicamentosas com maior potencial de relevância clínica, que são as interações do Grupo D e X.

Para melhor didática e visualização das interações medicamentosas encontradas, os fármacos foram divididos por classe terapêutica, como pode ser visto na figura 5 e 6.

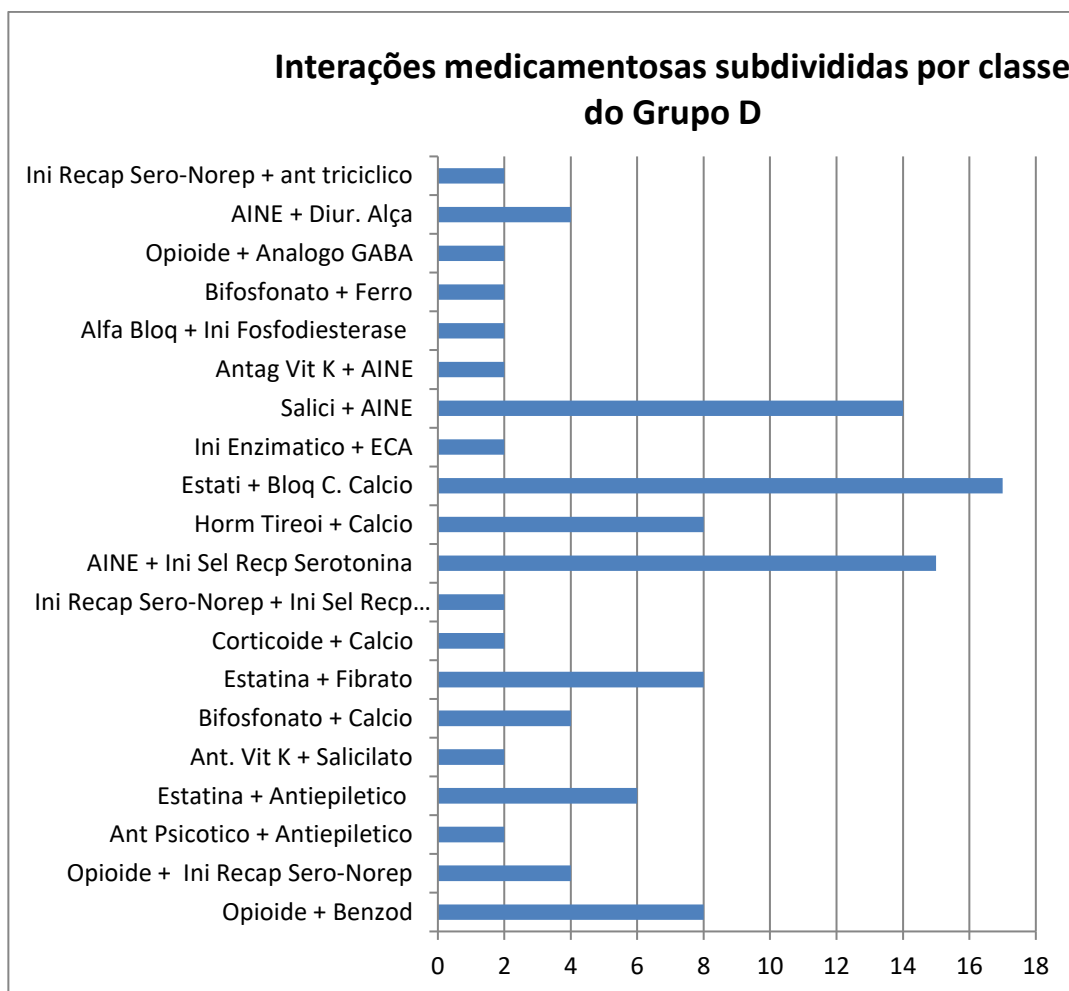


Figura 5 - Interações medicamentosas pertencentes ao Grupo D, subdividido por classe terapêutica.

Legenda: Ini Recap Sero-Norep – Inibidores da Recaptação da Serotonina – Noradrenalina, Ant Psicotico – Anti Psicótico, Ant. Vit K – Antagonista da Vitamina K, Ini Sel Recp Serotonina – Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina, Horm Tireoi – Hormonio Tireoidiano, Estati – Estatina, Bloq. C. Cálcio – Bloqueadores dos Canais de Cálcio, Ini – Inibidores, IECA – Inibidor da enzima de conversão angiotensina, Alfa Bloq – Alfa Bloqueadores, Ini Fosfodiesterase – Inibidores das Fosfodiesterase, Analogo GABA – Análogos do Ácido gama-aminobutírico, Diur. Alça – Diurético de Alça, Ant triciclico – Antidepressivos Tricíclicos.

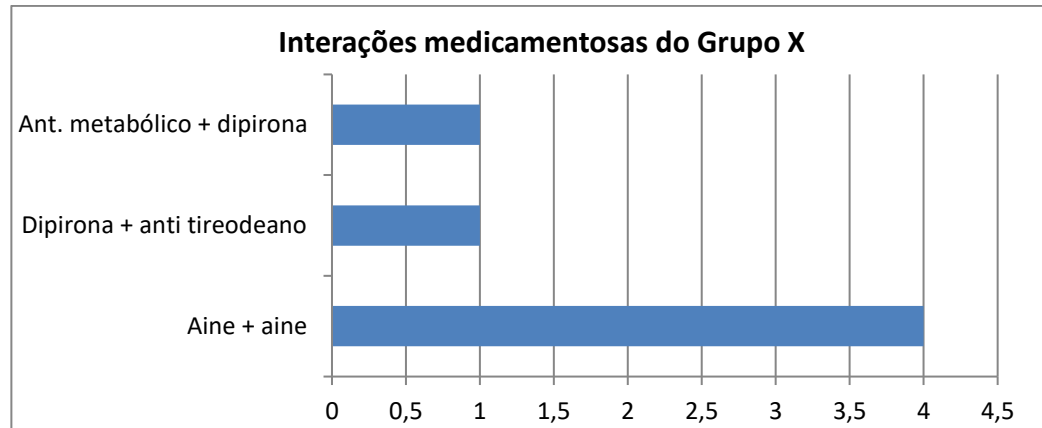


Figura 6 - Interações medicamentosas pertencentes ao Grupo X, subdividido por classe terapêutica.

Legenda: Aine – anti-inflamatórios não esteroidais.

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Estudos demonstram que 22% dos pacientes com utilização de medicamentos em ambiente domiciliar apresentam reações adversas devido a interações medicamentosas, ao passo que em pacientes internados sob monitorização esses níveis atingem cerca de 1-2% e nos ambientes ambulatoriais chegam a 7%. (OGA; et al 2002)

As interações medicamentosas são um processo de ocorrência comum, uma vez que as moléculas químicas dos fármacos são identificadas pelo nosso organismo como agentes xenobióticos (GOODMAN; GILMAN'S, 2011)

Além disso, para serem metabolizados e chegar ao seu local de ação é necessária uma intrínseca cascata de reações bioquímicas a fim de que a quantidade ideal de moléculas ativas chegue ao local de ação de forma ativa. (CUNHA, 2020)

Após a administração do medicamento, diversos processos cinéticos fisiológicos ocorrem, como absorção, distribuição, biotransformação e excreção do fármaco.

Os próprios processos fisiológicos em maior ou menor grau interferem na farmacocinética e, além disso, os próprios medicamentos podem alterar a fisiologia dessas vias cinéticas, conseqüentemente alterando a ação de um ou mais fármacos utilizados adjunto. (OGA; et al., 2002; BACHMANN; et al., 2006)

Vale ressaltar ainda que as variabilidades genéticas interferem na idiossincrasia ao medicamento, principalmente em nível de absorção e biotransformação. Fato em que estudos demonstram que várias interações medicamentosas são altamente dependentes dos genes, uma vez que as principais enzimas metabolizadoras de drogas - CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 respondem aos medicamentos gerando interações de maneira e magnitude distintas. (BAHAR; et al 2017)

Após o processo cinético do fármaco, o medicamento deve ter a capacidade de interagir com o seu sítio de ação, como enzimas e receptores afins. Nas interações do tipo farmacodinâmico ocorre que ao utilizar em combinação medicamentos com os

mesmos locais de ligação ocorre uma competição por esses sítios, resultando em efeito farmacodinâmico antagônico; quando um inibe ou diminui a ação do outro. O contrário também pode ocorrer, o uso concomitante com outro medicamento com efeitos farmacodinâmicos comuns pode resultar em sinergia. (BACHMANN; et al., 2006)

Vamos destacar as interações medicamentosas que obtivemos no Grupo D, elas foram correspondentes a 12,85% das interações presentes (108/840).

Os dados da literatura demonstram que medicamentos da classe D podem interagir de maneira clinicamente significativa. Portanto, uma avaliação específica do paciente deve ser efetuada pelo médico de saúde da família a fim de minimizar a toxicidade e determinar se os benefícios superam os riscos da terapia.

Como visto na figura 5, as principais interações da categoria D observada na população em estudo foi referente ao uso de estatinas e bloqueadores dos canais de cálcio, constatada em 15,74% (17/108). Em estudos preliminares com hipertensos e hiperlipidêmicos, o uso concomitante de sinvastatina e anlodipino aumentou a concentração de sinvastatina total. (NISHIO, et al. 2005)

A *American Heart Association* recomenda limitar a dose de estatina a um máximo de 20 mg/dia com o uso concomitante de anlodipino. O provável mecanismo dessa interação é o antagonismo através da inibição do CYP3A4 pelo bloqueador do canal de cálcio, enzima responsável pelo metabolismo da estatina. Portanto, subentende-se que a estatina acaba acumulando-se, pois não consegue se ligar ao seu sítio de ação, conseqüente, possível surgimento de sinais clínicos da rabdomiólise, fazendo-se necessário o acompanhamento clínico. (WIGGINS, et al. 2016)

A segunda interação mais evidente observada em nosso estudo foi relacionada ao uso de anti-inflamatório não esteroidal não seletivo (AINE) e inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), constada em 13,88% (15/108) dos casos. Estudos estimaram que as chances de sangramento gastrointestinal e intracraniano aumentam em 1,7 a 2,4 vezes com o uso de ISRS sozinho e 2,6 a 3,2 vezes com o uso de AINEs, quando observado o uso combinado das duas classes

terapêuticas observa-se 4,0 a 6,3 vezes aumentado os riscos de sangramentos. (ANGLIN, et al. 2014; OKA, et al. 2014)

O principal mecanismo de interação medicamentosa em potencial que pode levar ao sangramento consiste em que o uso de ISRS pode potencializar o efeito antiplaquetário de agentes AINEs (não seletivos). Enquanto os agentes AINEs podem diminuir o efeito terapêutico dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina. (HOU, et al. 2021)

O uso em combinação de salicilatos e AINEs representou 12,96% (14/108) em nossa pesquisa. Essa combinação pode aumentar o risco de sangramento gastrointestinal, pois ambos são inibidores da ciclooxigenase (COX), em que eventualmente a COX-1 produz o tromboxano A, um agonista plaquetário, consequente se inibida ocorre maiores chances de sangramento gastrointestinal.

Muitas pessoas possuem deficiência do hormônio tireoidiano, no nosso estudo essa morbidade esteve presente em 14,28%, como pode ser visto na tabela 3. O uso concomitante de hormônios da tireoide e derivados de cálcio corresponde a uma interação pertinente, uma vez que o mecanismo dessa interação é devido à adsorção da levotiroxina ao cálcio no trato gastrointestinal, diminuindo o efeito terapêutico dos produtos da tireoide. (ZAMFIRESCU, et al 2011)

Com o avanço da ciência, a expectativa de vida aumentou implicando no aumento da população idosa. (IBGE, 2020). Essa interação é pertinente, principalmente quando referido ao sexo feminino, uma vez que após a menopausa os níveis do hormônio estrogênio diminuem, e consequentemente há maior chance de desenvolvimento da condição de osteoporose, resultando em uma possível necessidade de reposição de cálcio. Uma alternativa para pacientes que necessitam utilizar repositores de hormônio tireoidiano e cálcio, é a utilização de acetato de cálcio, pois uma análise sugere que o acetato pode estar associado a um risco de interação menor, quando comparado ao carbonato de cálcio. (DISKIN, et al. 2007)

O uso concomitante de opioide e benzodiazepínico não é recomendado a idosos, pelo aumento de chances de queda da própria altura e possível depressão do sistema nervoso central. (MORAN, et al. 2021)

Em nossa pesquisa verificou-se que 7,40% das interações do Grupo D, foram em idosos pelo uso de opioide e barbitúricos. Quando possível, substituir, limitar dosagens e durações dessas drogas a estes pacientes.

Muitos pacientes possuem hiperlipidemia grave, necessitando da combinação de classes terapêuticas para normalização. Neste sentido vamos elucidar as interações entre as estatinas e fibratos, presente em 7,40% de nossa população em estudo. Essa interação possui potencial de toxicidade muscular. O mecanismo pelo qual o uso concomitante destas drogas possam causar miopatia é incerto, no entanto a toxicidade pode ser devido à combinação sinérgica, sendo necessário acompanhamento clínico adequado. (HARLINGTON, 2014)

As interações farmacológicas do Grupo X quase não foram evidenciadas em nossa pesquisa, apenas 0,71%. Essas interações na medida do possível devem ser evitadas, pois os riscos associados geralmente superam os benefícios.

A combinação terapêutica que mais se sobressaiu destes tipos de interações que devem ser evitadas foi à adesão de dois fármacos da classe dos AINEs concomitante. Essa combinação correspondeu a 66,6% (4/6) das interações medicamentosas dessa categoria em nossa pesquisa. Estudos sugerem que o risco de toxicidade gastrointestinal é aumentado, sendo que pouco ou nenhum aumento na eficácia foi comprovado. (HSIANG, et al. 2010)

Outra interação que resultou na categoria X, foi de um paciente com artrite reumatoide que eventualmente fazia uso de metotrexato. Por conta das dores fazia uso de dipirona continuamente. Pesquisas evidenciam que o uso concomitante destes medicamentos aumenta os níveis sanguíneos de metotrexato, conseqüente aumenta as chances de toxicidade hematológicas graves, como a agranulocitose e pancitopenia. (ANAYA, et al. 1994)

E ainda, quando referida ao Grupo X, nosso estudo apresentou um caso de interação grave entre o uso de tiamazol e dipirona. Essa combinação que deve ser evitada, pois ambos podem potencializar o efeito mielossupressor, podendo gerar agranulocitose e ou pancitopenia. (BOHERINGER, 2013) No entanto em nosso caso,

a paciente acompanhada pelo médico de saúde da família em pouco tempo cessou o uso das duas substâncias concomitante.

Como conseguimos observar, existem inúmeras possibilidades de interações medicamentosas, pois se trata de uma molécula externa em um ambiente complexo, como o corpo humano. Apesar do avanço da farmacologia, muitas interações não podem ser classificadas como farmacocinéticas ou farmacodinâmicas, pois muitos mecanismos ainda carecem de maiores estudos.

O médico de saúde da família possui em suas mãos um trabalho de extrema importância e responsabilidade, pois além da gestão e coordenação do cuidado como um todo, esse profissional encarrega-se de tratar das multimorbidades destes pacientes, avaliando o melhor tratamento, analisando as possíveis interações medicamentosas caso a caso, e sempre que houver uma interação inevitável e relevante, faz-se necessário a realização do monitoramento, a fim de não gerar iatrogenia. (ARAUJO, et al 2019; ALMEIDA, et al 2018)

Assim como a importância do profissional médico, vale ressaltar a relevância da assistência farmacêutica, uma vez que um não consegue êxito sem o auxílio do outro, pois muitas vezes para o diagnóstico e tratamento se faz necessário da utilização de medicamentos. (LIMA, et al, 2019)

Portanto, a elucidação das interações medicamentosas e suas categorias de risco sob olhar crítico, juntamente com uma compreensão geral dos mecanismos das interações medicamentosas mais frequentes e suporte a decisão clínica através da colaboração de farmacêuticos, tem demonstrado melhor qualidade de atendimento e menores taxas de reações adversas a medicamentos. (McQUADE, CAMPBELL, 2021)

6 . CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

A maioria das prescrições analisadas foi proveniente de medicamentos de uso contínuo para tratamento de doenças crônicas, sendo que mais da metade das prescrições apresentou ao menos uma interação medicamentosa.

Dentro do cenário estudado, a categoria que mais desperta atenção é o Grupo D, uma vez que essa classe de interação medicamentosa é considerada de grau moderado, podendo apresentar riscos ao paciente, e verificou grande quantidade deste tipo de interações no estudo, que consiste basicamente no uso de medicamentos cotidiano dos participantes.

Ao passo que apenas seis das interações identificadas era pertencente ao Grupo X, ou seja, que deveria ser totalmente evitada, porém foram combinações de medicamentos utilizados de forma esporádica ou por período curto com o acompanhamento clínico adequado.

Sem prejuízo, vale ressaltar a importância do trabalho em equipe multiprofissional, uma vez que o trabalho conjunto entre o médico, farmacêutico e demais profissionais de saúde contribuem de forma a assegurar ao paciente o uso de medicamento de forma mais segura e eficaz.

Por fim, a pesquisa identificou e destacou diversas interações potencialmente relevantes de uso cotidiano no âmbito da atenção básica, de modo que se espera que este trabalho possa contribuir para auxiliar o médico de saúde da família no monitoramento de futuros pacientes que venham a necessitar dessas combinações farmacológicas com potencial de interações medicamentosas relevantes.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAUJO, L.U., et al. Segurança do paciente e polimedicação na Atenção Primária à Saúde: pesquisa transversal em pacientes com doenças crônicas. **Rev. Latino-Am. Enfermagem** 27. 2019.

ALMEIDA, P.F., et al. Coordenação do cuidado e Atenção Primária à Saúde no Sistema Único de Saúde. **ENSAIO: Saúde debate** 42, Set 2018.

ANGLIN, R. et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. **Am J Gastroenterol**. Volume 109 - Issue 6 - p 811-819. Jun 2014.

ALBER, K. et al. *Medical overuse and quaternary prevention in primary care – A qualitative study with general practitioners*. **BMC Family Practice** volume 18, Article number: 99 (2017)

ANAYA, J.M. et al. Efeito do etodolaco na farmacocinética do metotrexato em pacientes com artrite reumatóide. **J Rheumatol**, 21: 203-208, 1994.

BACHAMANN, A.K., et al. Interações medicamentosas: o novo padrão de interações medicamentosas e fitoterápicos. 2 ed. Barueri, SP: Manole, 2006.

BAHAR, M.A., et al. Pharmacogenetics of drug-drug interaction and drug-drug-gene interaction: a systematic review on CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6. **Pharmacogenomics**. Vol. 18, n.07. p. 2017-0194. Mai 2017.

BRASIL¹. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Atenção Básica / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL². Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso racional de medicamentos: temas selecionados / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL³. Farmacopeia Brasileira, volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010. 546p., 1v/il. 1. Substâncias farmacêuticas químicas, vegetais e biológicas. 2. Medicamentos e correlatos. 3. Especificações e métodos de análise. I Título.

BOHERINGER. Anador (dipyron) [Summary of Product Characteristics]. Itapecceria da Serra, Sao Paulo, Brazil: Boehringer Ingelheim Brazil Chemistry and Farm Ltda, 2013.

CARTER, S.M. et al. *The challenge of overdiagnosis begins with its definition*. **BMJ** 2015;350:h869

CUNHA, A.M.G. Farmacologia. Ed. 2. Salvador, BA: Editora Sanar, 2020.

DISKIN, C.J. et al. Efeito dos quelantes de fosfato sobre a dose de TSH e L-tiroxina em pacientes sob reposição tireoidiana. **Int Urol Nephrol.**; 39 (2): 599-602. 2007

Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition*, 2011.

FICK, D.M. et al. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. **Clinical investigation.**; 2019.

HARLINGTON. Ciprofibrato [resumo das características do medicamento]. Harlington Road, Hillingdon, Reino Unido: NRIM Limited; novembro de 2014.

HASLER, S. SENN, O; Rosemann, T.; Neuner-Jehle, S.; *Effect of a patient-centered drug review on polypharmacy in primary care patients: study protocol for a cluster-randomized controlled trial.* **Trials** (2015) 16:380

HOU, P.C. et al. Risk of Intracranial Hemorrhage With Concomitant Use of Antidepressants and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Nested Case-Control Study. **Annals of Pharmacotherapy.** Vol 55, Issue 8, 2021

HSIANG, K.W. et al. Incidência e possíveis fatores de risco para eventos gastrointestinais superiores clínicos em pacientes tomando inibidores seletivos da ciclooxigenase-2: um estudo de coorte prospectivo e observacional em Taiwan. **Clin Ther.** 32 (7): 1294-1303, 2010.

IBGE, 2020. Expectativa de vida no Brasil sobe para 76,8 anos. **Agencia Brasil.** <disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2021-11/expectativa-de-vida-no-brasil-sobe-para-768-anos>> acessado em 25 nov 2021.

LIMA, L. et al. Assistência farmacêutica na atenção primária à saúde. **Cadernos Camilliani**, v. 16 n. 2, 2019

LUZ, T.C.B; OSORIO-DE-CASTRO, C.G.S; TORRES, R.M; WETTERMARK, B. *Trends in medicines procurement by the Brazilian federal government from 2006 to 2013.* **PLOS ONE** 12(4): e0174616. (2017)

MANIKANDAN, P.; et al. Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. *Curr Drug Targets*, volume 19, Ed 1, 2018

McQUADE, M.B.; CAMPBELL, A.; *Drug Prescribing: Drug-Drug Interactions.* **FP Essent.** Sep; 508:25-32. 2021.

MELO, D.O; Avaliação das interações medicamentosas potenciais para pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da USP visando à elaboração de instrumento para identificação de eventos adversos a medicamentos evitáveis. São Paulo, 2010.

MORAN, K.M. et al. Risco de lesão relacionada à queda e hospitalização por todas as causas de medicamentos concomitantes selecionados para o sistema

nervoso central que prescrevem em adultos idosos usuários persistentes de opioides: uma análise caso-tempo-controle. **Farmacoterapia**. 2021.

MORGAN, D.J. et al. *Setting a research agenda for medical overuse*. **BMJ** 2015;351:h4534

NASCIMENTO, R.C.R.M; et al, *Polifarmácia: uma realidade na atenção primária do Sistema Único de Saúde*. **Rev Saude Publica**. 2017;51 Supl 2:19.

NISHIO, S.; et al. Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension. **Hypertens Res**. 28 (3): 223-227, 2005.

NORMAN, A.H.; TESSER, C.D. *Quaternary prevention in primary care: a necessity for the Brazilian Unified National Health System*. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 25(9):2012-2020, set, 2009

OGA, S. et al. Guia Zanini-Oga de interações medicamentosas: base teórica das interações. Ed. Atheneu, São Paulo, 2002.

OKA, Y. et al. Meta-analysis of the risk of upper gastrointestinal hemorrhage with combination therapy of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biol Pharm Bull*. Volume 37 Issue 6 Pages 947-953, 2014.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J.; *Farmacologia* – Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, Ed. 9. abr 2020.

SECOLI, R.S.; **Drugs interactions: fundamental aspects for clinical practice nursing**. **Rev. esc. enferm. USP** 35 (1), mar 2001.

VARALLO, Fabiana Rossi. Internações hospitalares por reações adversas a medicamentos (RAM) em um hospital de ensino. 2010. 96 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, 2010. Available at: <<http://hdl.handle.net/11449/96254>>.

VARALLO, F.R.; COSTA, M.A.; MASTROIANNE, P.C.; *Potenciais interações medicamentosas responsáveis por internações hospitalares*. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, 2013;34(1):79-85 ISSN 1808-4532

WIGGINS, B.S.; et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**. Vol. 134, No. 21. p. 134:e468–e495. Oct 2016.

WHO, 2017. MEDICATION WITHOUT HARM. Global Patient Safety Challenge. 2017.

WHO¹, 2011. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Medicines: *rational use of medicines*. *Fact sheet* n° 338. May 2010. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/en/print.html>> Acesso em: 05 nov. 2019.

WHO², 2000. WORLD HEALTH ORGANIZATION, An ABC of Drug-Related Problems. RHB Meyboom, M Lindquist, ACG Egberts *Drug Safety* 2000; 22:415-23

WONCA. *Dictionary of World Organization of National Colleges, Academies, and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians*. Copenhagen: Maanedskift Lager; 2003.

ZAMFIRESCU, I. et al. Absorption of levothyroxine when coadministered with various calcium formulations. **Thyroid.**; 21 (5): 483-486, 2011.

ZHANG, T. et al. Deep learning for drug–drug interaction extraction from the literature: a review, **Briefings in Bioinformatics**, Volume 21, Ed. 5, p. 1609–1627, set. 2020.

ANEXO A – FICHA DE COLETA DE DADOS DO PACIENTE

“Interações medicamentosas em prescrições médicas na atenção primária à saúde: um estudo epidemiológico”

Código do Entrevistado:

Data de nascimento: ___/___/_____ **Idade**

Sexo: masculino feminino

Doenças Crônicas:

- Hipertensão Arterial Sistêmica
- Diabetes *mellitus*
- Dislipidemia
- Osteoporose
- Asma
- Acidente Vascular Encefálico
- Hipotireoidismo
- Insuficiência Cardíaca
- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS/HIV)
- Câncer
- Insuficiência Renal Crônica
- Hepatite viral
- Transtorno Depressivo Persistente
- Ansiedade
- DRGE (Doença de Refluxo Gastroesofágico)
- DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica)
- Reumatismo / Artrite / Artrose
- Epilepsia
- Doença da Coluna / Costas
- Outras doenças crônicas _____

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Pesquisa: Interações medicamentosas Interações medicamentosas em prescrições médicas na atenção primária à saúde: um estudo epidemiológico.

Pesquisador Responsável: Graziela Lopes Sartori

Orientador Responsável: Prof Dr. Fernando Bellissimo Rodrigues

Eu, Graziela Lopes Sartori, farmacêutica mestranda do programa de Saúde na Pública pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – FMRP – USP, estou realizando um trabalho de pesquisa sob orientação do Prof. Dr. Fernando Bellissimo Rodrigues, médico e pesquisador da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP. Estamos convidando você para participar como voluntário (a) de uma pesquisa chamada “Interações medicamentosas em prescrições médicas na atenção primária à saúde: um estudo epidemiológico.”

Esta pesquisa tem como objetivo analisar as interações medicamentosas, tendo em vista que quando tomamos mais de um tipo de medicamento, estes podem interagir entre si dentro do corpo humano, o que pode causar efeitos indesejáveis e até mesmo prejudicar a saúde. Portanto este estudo visa identificar e diminuir os eventuais riscos decorrentes das interações medicamentosas nos Núcleos de Saúde da Família pertencentes à Faculdade de Medicina De Ribeirão Preto - USP.

A partir desta coleta de dados, será possível utilizar os resultados para promover o uso de medicamentos de maneira mais segura ao paciente e toda a sua família. Os procedimentos adotados nessa pesquisa obedecem aos critérios da ética em pesquisa com seres humanos, de acordo com a resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Se aceitar participar da pesquisa será necessário que você responda a algumas perguntas de um formulário, e permita que sua(s) prescrição(ões) médica(s) seja(m) escaneada(s). Neste processo, suas respostas, assim como a sua identificação e os medicamentos constantes em sua receita médica não serão em hipótese alguma divulgadas, e servirão apenas como informações que serão posteriormente analisadas pela pesquisadora. O banco de dados redigido a partir das informações coletadas será identificado com código contendo letra e número, exemplo: E1 para o entrevistado número 01, garantindo assim o sigilo da sua identidade. A qualquer momento antes da publicação do trabalho, você poderá requerer que deixemos de utilizar suas respostas sem prejuízo algum. A participação é livre e voluntária e a desistência a qualquer momento é garantida. Para isso, os contatos da pesquisadora estão neste Termo.

O tempo estimado para preenchimento do formulário e escaneamento da prescrição médica será de 10 (dez) minutos. Você não terá benefícios imediatos ou custos pela participação na pesquisa. Os resultados obtidos nessa pesquisa poderão ser publicados e apresentados em eventos científicos. Ao participar dessa pesquisa, o estudo pode gerar incomodo em relação à exposição das medicações utilizadas, podendo ocasionar dano psíquico, moral, social, cultural ou mesmo espiritual. Você pode recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer

momento, sem precisar justificar, e de, por desejar sair da pesquisa, não sofrerá qualquer prejuízo à assistência que vem recebendo.

Os pesquisadores envolvidos com o referido projeto são **Graziela Lopes Sartori**, mestranda do Departamento de Saúde Pública da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e **Dr. Fernando Bellissimo Rodrigues**, Docente da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, telefone para contato (16) 3602-2568, ou ainda por e-mail: graziela_sartori@usp.br

É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, ou seja, tudo o que você queira saber antes, durante e depois da sua participação. Caso ocorra algum prejuízo decorrente da sua participação no estudo, você terá direito a indenização nos termos da lei brasileira. Após esses esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar da pesquisa. Portanto, você deverá ler este Termo de Consentimento que foi confeccionado em duas vias e assiná-lo. Uma das cópias ficará com você e outra com o pesquisador.

Eu, _____,
declaro que recebi os esclarecimentos que constam neste termo de consentimento e aceito participar da pesquisa.

Ribeirão Preto, ____ de _____ 2022.

(Assinatura do participante do estudo)

GRAZIELA LOPES SARTORI
(Assinatura do Pesquisador)

DR. FERNANDO BELLISSIMO RODRIGUES
(Assinatura do Orientador)

Em caso de dúvida quanto aos seus direitos, escreva para o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro De Saúde Escola Da Faculdade De Medicina De Ribeirão. Endereço: Rua Teresina 690 - Bairro Sumarezinho – CEP: 14055-380 – Ribeirão Preto/SP; Telefone: (16) 3315-0009; e-mail: csecuiaba@fmrp.usp.br

ANEXO C: *GUIDELINE* PRINCIPAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS RELEVANTES ENCONTRADAS NO CONTEXTO DA ATENÇÃO BÁSICA

Interação medicamentosa:	Riscos:	Mecanismo da interação medicamentosa:	O que deve ser feito?
Estatinas + Bloqueadores dos canais de cálcio	Aumento da concentração de Estatinas → Rabdomiólise	Antagonismo através da inibição do CYP3A4 pelo bloqueador do canal de cálcio, enzima responsável pelo metabolismo da estatina.	Limitar o uso concomitante a 20 mg/dia de estatina
Anti-inflamatório não esteroidal não seletivo (AINE) e inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)	Sangramentos intracranianos e gastrointestinais	ISRS pode potencializar o efeito antiplaquetário de agentes AINEs (não seletivos).	Evitar combinação.
Salicilatos + AINES	Sangramento gastrointestinal	Ambos são inibidores da ciclooxigenase (COX), em que eventualmente a COX-1 produz o tromboxano A, um agonista plaquetário.	Redundância no tratamento, optar por apenas um fármaco.
Hormônio tireoidiano + Carbonato de Cálcio	Diminuição do efeito terapêutico dos produtos da tireoide	Adsorção da levotiroxina ao cálcio no trato gastrointestinal.	Ingerir com um intervalo de 2 horas entre levotiroxina e carbonato de cálcio
Opioide + benzodiazepínico	Queda da própria altura e possível depressão do sistema nervoso central.	Ambos agem no sistema nervoso central, levando a sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte.	Evitar combinação, substituir, limitar dosagens e durações.
Estatinas + Fibratos	Miopatia	Incerto, no entanto a toxicidade pode ser devido à combinação sinérgica.	Acompanhamento clínico adequado.

AINE + AINE	Sangramentos	Inibição da COX	Cessar o uso de um AINE.
Anti-metabólito + Dipirona	Agranulocitose e pancitopenia	O metotrexato pode afetar a hematopoiese. A dipirona não deve ser utilizada em pacientes com a função da medula óssea prejudicada.	Cessar o uso de dipirona pelo período em uso do metotrexato.
Antitireoidiano + Dipirona	Agranulocitose e pancitopenia	O tiamazol tem como reação adversa a agranulocitose relacionada a dose >40 mg/dia. A dipirona pode desencadear maior risco do desenvolvimento	Cessar o uso de dipirona pelo período em uso do tiamazol.