

Pacientes do componente especializado da assistência farmacêutica: qual a frequência e o perfil das potenciais interações medicamentosas?

Patients of the specialized component of the pharmaceutical assistance: what are the frequency and the profile of potential drug interactions?

Rafaela Ranielle da Silveira¹, Danielly Botelho Soares¹, Alessandra Costa Nunes Alves², Leandro Augusto de Oliveira Barbosa³, Stênio Nunes Alves⁴, André Oliveira Baldoni³, Thays Santos Mendonça³, Cristiane Aparecida Menezes Pádua¹

¹Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

²Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais, Núcleo Macrorregional de Auditoria Assistencial

³Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ)

⁴Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ)

Endereço para correspondência:

Cristiane Aparecida Menezes Pádua

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Av. Antônio Carlos, 6627 – Bairro Pampulha – Belo Horizonte, MG – CEP: 31.270-901. Telefone: + 55 31 3409 6859,

e-mail: campadua@farmacia.ufmg.br

Resumo

Objetivo: identificar a presença e o perfil de potenciais Interações medicamentosas do tipo fármaco-fármaco em pacientes que fazem uso de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. **Métodos:** Estudo transversal, realizado através de questionário estruturado e da análise das prescrições de pacientes cadastrados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica em um município de Minas Gerais. As potenciais interações medicamentosas foram identificadas e classificadas segundo o Micromedex®, de acordo com o mecanismo de ação, potencial de gravidade e nível de evidência científica. Realizaram-se análises de correlação e regressão linear. **Resultados:** A amostra foi composta por 442 pacientes com média de utilização de medicamentos de $4,1 \pm 2,2$ por paciente. Do total de medicamentos utilizados, verificou-se a presença de potenciais interações medicamentosas contraindicadas, graves ou moderadas em 93,16% dos pacientes, sendo 50,53% dessas com documentação boa e excelente. Nas interações com pelo menos um medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, 92,04% dos pacientes apresentaram interações medicamentosas potenciais contraindicadas, graves ou moderadas, sendo 56,53% delas com documentação boa ou excelente. Observou-se uma relação linear entre o número de medicamentos utilizados e o número de interações medicamentosas, coeficiente de correlação linear de 0,9696. **Conclusão:** Observou-se elevada frequência e gravidade de interações medicamentosas, com maior prevalência para interações farmacodinâmicas em pacientes em uso de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

Palavras-chave: Assistência Farmacêutica, Interações de medicamentos, Uso de medicamentos, Monitoramento de medicamentos.

Abstract

Objective: to identify the presence and profile of potential drug interactions drug-drug in patients using Specialized Component of Pharmaceutical Assistance drugs. **Methods:** Cross-sectional study, carried out through a structured questionnaire and analysis of the prescriptions of patients registered at a Specialized Component of Pharmaceutical Assistance in a municipality in Minas Gerais. Potential drug interactions were identified and classified according to Micromedex®, according to the mechanism of action, severity potential and level of scientific evidence. Correlation and linear regression analyzes were performed. **Results:** The sample consisted of 442 patients with an average drug use of 4.1 ± 2.2 per patient. Of the total number of drugs used, the presence of potential contraindications, severe or moderate, was found in 93.16% of the patients, 50.53% of whom had good and excellent documentation. In interactions with at least one Specialized Component of Pharmaceutical Assistance medication, 92.04% of the patients had potential contraindications, severe or moderate, with 56.53% of them having good or excellent documentation. There was a linear relationship between the number of drugs used and the number of drug interactions, with a linear correlation coefficient of 0.9696. **Conclusion:** There was a high frequency and severity of drug interactions, with a higher prevalence for pharmacodynamic interactions in patients using Specialized Component of Pharmaceutical Assistance drugs.

Keywords: Pharmaceutical Services, Drug Interactions, Drug Utilization, Drug Monitoring.

INTRODUÇÃO

Interações medicamentosas (IM) são consideradas um evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pelo uso concomitante de outro fármaco, alimento, bebida ou de algum agente químico ambiental⁽¹⁾. Em um cenário ideal de terapia medicamentosa, espera-se que cada fármaco atue sem interferir na ação do outro, entretanto, o que se observa na realidade é que as IM ocorrem nos mais variados níveis⁽²⁾.

As IM aumentam à medida que se adiciona fármacos no tratamento. Dessa forma, o risco e a gravidade das IM dependem de fatores como o número de medicamentos prescritos, duração do tratamento, idade do paciente, presença de comorbidades e fatores genéticos individuais^(3,4). Neste contexto, as IM representam um grave problema de saúde pública, pois estão diretamente relacionadas ao aumento ou prolongamento de internações hospitalares^(5,6). Em estudo realizado em um hospital no interior de São Paulo, observou-se que um em cada dez pacientes hospitalizados, apresentaram como causa de hospitalização sinais e sintomas relacionados às IM⁽⁷⁾.

As IM podem levar a efeitos graves como aumento de toxicidade e redução da efetividade terapêutica. Tais efeitos ressaltam a importância do seu conhecimento e da identificação precoce das mesmas a fim de manejá-las de forma racional e reduzir os possíveis riscos ao paciente. A identificação de IM de relevância clínica e seu monitoramento permitem tratamentos mais efetivos com o menor número de complicações, diminuindo efeitos adversos, tempo de internação e custos para a assistência⁽⁸⁾. Sabe-se que não é possível determinar claramente quem irá ou não apresentar uma IM, contudo, pacientes com múltiplas doenças e em uso de muitos medicamentos são os mais suscetíveis⁽⁹⁾.

O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) fornece medicamentos a pacientes com diversas doenças crônicas. Constitui em uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível

ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), publicadas pelo Ministério da Saúde⁽¹⁰⁾.

A especificidade do elenco de doenças cobertas pelo CEAF, faz com que os pacientes apresentem um perfil de uso de medicamentos diferenciado. Além disso, por ser comum a associação concomitante de múltiplos fármacos para o tratamento de doenças crônicas, predispõe a ocorrência de IM⁽¹⁰⁾ o que justifica a necessidade da identificação de IM de relevância clínica e o seu monitoramento nesse grupo de pacientes. Dessa forma, o presente estudo objetivou identificar a presença e o perfil de potenciais IM do tipo fármaco-fármaco em pacientes que fazem uso de medicamentos do CEAF em um município no Estado de Minas Gerais.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, realizado com os usuários de medicamentos do CEAF cadastrados no Núcleo da Assistência Farmacêutica (NAF) da Secretaria Regional de Saúde, no município de Divinópolis, Minas Gerais, entre o período de fevereiro a setembro de 2011. O presente estudo foi realizado a partir de um estudo maior em que o tamanho da amostra foi definido assumindo-se uma prevalência de uso de medicamentos do CEAF de 11,86%, com nível de confiança de 95% e margem de erro de 2%. Foi estimado um total de 566 participantes, baseando-se na maior prevalência de utilização de medicamentos de alto custo⁽¹¹⁾. Foi alcançado um total de 600 participantes, dos quais 442 usuários de dois ou mais medicamentos foram avaliados na presente análise.

Todos os pacientes que compareceram ao NAF no período, que possuíam idade maior ou igual a 18 anos, tinham residência fixa no município e estavam em uso de mais de um medicamento foram convidados a participar do estudo. Pacientes incapazes de responder ao questionário e aqueles que buscavam os medicamentos para outras pessoas foram excluídas do estudo.

Foram realizadas entrevistas por meio da aplicação de questionário estruturado, padronizado e validado para este estudo, com perguntas relacionadas a variáveis sócio demográficas (sexo e idade) e terapêuticas (medicamentos utilizados). A fim de minimizar possíveis erros, todas as entrevistas foram realizadas por uma única pesquisadora, a qual solicitou as prescrições e documentações dos usuários referentes ao processo de medicamentos do CEAF.

Empregou-se o sistema de classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) de primeiro e terceiro nível para a análise da classe terapêutica e grupo farmacológico dos fármacos utilizados⁽¹²⁾ e considerou-se todos os medicamentos em uso pelos pacientes no período da entrevista.

As IM foram identificadas a partir de consulta na base de dados Micromedex® que apresenta informações sobre o potencial de gravidade da interação e o nível da evidência. Desta forma, as IM foram classificadas de acordo com o mecanismo de ação (farmacocinéticas e farmacodinâmicas), o potencial de gravidade (contraindicada, grave, moderada e menor) e o nível de evidência (excelente, bom e ruim)⁽¹³⁾. Além da realização de IM considerando todos os medicamentos em uso pelos pacientes, verificou-se também a existência de IM considerando somente os medicamentos distribuídos pelo CEAF para a realização de análise comparativa. Adicionalmente, os pacientes foram divididos entre os que utilizavam de 2 a 4 medicamentos e os que fazem uso de 5 a 16 medicamentos (polifarmácia) para posterior comparação.

Para verificar a correlação e a relação linear entre o número de fármacos utilizados e o número de IM foram realizadas análises de correlação e regressão linear empregando-se o Microsoft Excel 2006.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São João de Deus em 06 de Dezembro de 2010, sob o Parecer nº144, ANS: 408514. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

RESULTADOS

A amostra do estudo foi composta por 442 pacientes, com predomínio de pacientes do sexo feminino (n=249; 56,3%) e a maioria dos entrevistados (n=268; 60,7%) apresentou idade entre 18 a 59 anos. Observou-se a presença de 1962 medicamentos e/ou combinações utilizados, com 311 composições diferentes. Aproximadamente 92,3% dos medicamentos utilizados foram de composição única. O número médio de medicamentos consumidos por paciente foi $4,1 \pm 2,2$, com mediana igual a 3,0. 163 pacientes (36,88%) faziam o uso de polifarmácia, ou seja, utilizavam 5 ou mais medicamentos.

De acordo com o primeiro nível da classificação ATC, os grupos anatômicos e terapêuticos mais frequentes foram: aparelho cardiovascular (28,89%), sistema nervoso (25,28%) e trato alimentar e metabólico (10,96%) (Tabela 1). Na análise dos subgrupos farmacológicos (nível 3), os medicamentos que apresentaram a maior frequência de uso foram os agentes modificadores de lipídeos (6,78%), antiepiléticos (6,37%), imunossupressores (6,22%), inalantes adrenérgicos (5,65%) e antipsicóticos (5,25%). Para cada classe medicamentosa, os principais medicamentos prescritos foram respectivamente: atorvastatina (18,0%), sinvastatina (18,0%), clonazepam (3,26%), metotrexato (0,81%), formoterol+budesonida (4,24%) e olanzapina (2,06%) (Tabela 1).

No total foram contabilizadas 453 IM, com 255 tipos diferentes. Em média, os pacientes apresentaram $2,2 \pm 1,2$ potencial IM. Dos pacientes que fizeram uso de 2 a 4 medicamentos, esses apresentaram em média $1,4 \pm 1,2$ potencial IM e os pacientes que utilizaram de 5 a 16 medicamentos (polifarmácia) apresentaram $2,7 \pm 1,2$ potencial IM. De todos os pacientes entrevistados, 34,1% (n=151) apresentaram pelo menos uma IM. Aproximadamente 2%, 24% e 19% dos pacientes apresentaram pelo menos uma IM contraindicada, grave e moderada, respectivamente.

A frequência das IM foi calculada para todos os medicamentos e para interações em que um dos medicamentos pertence à lista do CEAF. Em ambos os casos houve predomínio de interações farmacodinâmicas, com 144 (62,9%) interações considerando o total de medicamentos utilizados e 41 (52,6%) interações considerando somente os medicamentos do CEAF. Considerando todos os medicamentos utilizados, verificou-se que 1,8%, 34,4% e 62,0% das IM eram contraindicadas, graves e moderadas, respectivamente. Já em relação às IM que envolviam pelo menos um medicamento do CEAF, observou-se uma pequena parcela de IM contraindicadas (2,2%), com predomínio de IM graves (57,3%), seguida de moderadas (32,6%) (Tabela 2).

Os fármacos que apresentaram o maior número de interações no total de medicamentos utilizados foram principalmente aqueles utilizados para o controle de doenças crônicas como: captopril (10,15%), hidroclorotiazida (9,93%), enalapril (5,74%), levotiroxina (5,52%), carbamazepina (5,08%), omeprazol (3,09%) e sinvastatina (2,87%). As IM do tipo fármaco-fármaco que envolveram os medicamentos mais utilizados foram entre captopril e hidroclorotiazida (2,87%), sinvastatina e levotiroxina (2,21%), propranolol e metformina (1,54%), captopril e furosemida

(1,32%), furosemida e enalapril (1,32%), omeprazol e levotiroxina (1,32%), carbamazepina e lamotrigina (1,32%).

Tabela 1. Distribuição das especialidades farmacêuticas por grupos e subgrupos, segundo a Classificação Anatômica Terapêutica e Química (OMS).

| Grupos Anatômicos e Farmacológicos | Frequência absoluta (n) | Frequência relativa ao nível 1 (%) |
|---|-------------------------|------------------------------------|
| C: Aparelho cardiovascular | 567 | 100 |
| C10A: Agentes modificadores de lipídio | 133 | 23,5 |
| C07A: Agentes Betabloqueadores | 83 | 14,6 |
| C09A: Inibidores da enzima conversora de angiotensina | 78 | 13,8 |
| N: Sistema Nervoso | 496 | 100 |
| N03A: Antiepiléticos | 125 | 25,2 |
| N05A: Antipsicóticos | 103 | 20,8 |
| N06A: Antidepressivos | 73 | 14,7 |
| A: Trato alimentar e metabólico | 215 | 100 |
| A02B: Fármacos para úlcera péptica e doenças do refluxo gastroesofágico | 46 | 21,4 |
| A07E: Agentes Anti-inflamatórios intestinais | 46 | 21,4 |
| A10B: Fármacos redutores de glicemia, exceto insulinas | 45 | 20,9 |
| H: Hormônios sexuais e sistêmicos, excluindo hormônios sexuais e insulinas | 155 | 100 |
| H02A: Corticosteroides para uso sistêmico | 58 | 37,4 |
| H03A: Preparações para tireoide | 48 | 31 |
| H05B: Agentes antiparatiroide | 42 | 27,1 |
| L: Agentes antineoplásicos e imunomoduladores | 136 | 100 |
| L04A: Imunossupressores | 122 | 89,7 |
| L02A: Hormônios e agentes relacionados | 12 | 8,8 |
| L03A: Imunoestimulantes | 2 | 1,5 |
| R: Aparelho Respiratório | 127 | 100 |
| R03A: Adrenérgicos, inalantes | 111 | 84,8 |
| R06A: Anti-histamínicos para uso sistêmico | 7 | 5,3 |
| R07A: Outros produtos para o aparelho respiratório | 5 | 3,8 |
| B: Sangue e órgãos formadores de sangue | 115 | 100 |
| R07A: Outros produtos para o aparelho respiratório | 5 | 3,9 |
| B01A: Antitrombóticos | 48 | 41,8 |
| M: Sistema musculoesquelético | 55 | 100 |
| D10B: Preparados Antiácidos para uso sistêmico | 26 | 54,5 |
| M05B: Medicamentos que afetam a mineralização | 12 | 25 |
| G: Aparelho geniturinário e hormônios sexuais | 15 | 100 |
| G03A: Contraceptivos hormonais para uso sistêmico | 4 | 26,7 |
| G04B: Outros medicamentos urológicos incluindo antiespasmódicos | 4 | 26,7 |
| G04C: Medicamentos usados na hipertrofia benigna da próstata | 3 | 20 |
| P: Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes | 11 | 100 |
| P01B: Antimaláricos | 11 | 100 |
| J: Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico | 10 | 100 |
| J05A: Antivirais de ação direta | 5 | 50 |
| J01X: Outros antibacterianos | 2 | 20 |
| J01D: Outros antibacterianos betalactâmicos | 1 | 10 |
| J01E: Sulfonamidas e trimetoprim | 1 | 10 |
| J04A: Medicamentos para tratamento da tuberculose | 1 | 10 |
| S: Órgãos sensoriais | 7 | 100 |
| S01E: Preparados antiglaucomatosos e mióticos | 4 | 57,1 |
| S01F: Midriáticos e ciclopégicos | 2 | 28,6 |
| S01B: Agentes anti-inflamatórios | 1 | 14,3 |
| V: Vários | 1 | 100 |
| V03A: Todos os restantes produtos terapêuticos | 1 | 100 |
| Sem classificação | 9 | 100 |

Tabela 2. Perfil das potenciais interações medicamentosas de acordo com o mecanismo de ação, gravidade e nível de evidência.

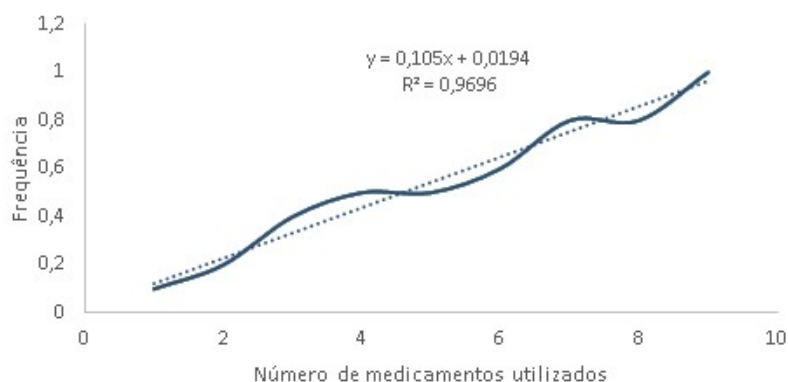
| Interações medicamentosas de acordo com o mecanismo de ação | | | |
|---|---------------------------|----------|----------|
| Todos os medicamentos utilizados | | N | % |
| Farmacocinético | | 85 | 37,1 |
| Farmacodinâmico | | 144 | 62,9 |
| Medicamentos do componente especializado | | | |
| Farmacocinético | | 37 | 47,4 |
| Farmacodinâmico | | 41 | 52,6 |
| Interações medicamentosas de acordo com a gravidade e nível de evidência | | | |
| Interações incluindo todos os medicamentos | | | |
| Gravidade | Nível de evidência | N | % |
| Contraindicada | Excelente | 1 | 0,22 |
| | Bom | 3 | 0,66 |
| | Ruim | 4 | 0,88 |
| Grave | Excelente | 28 | 6,18 |
| | Bom | 68 | 15 |
| | Ruim | 60 | 13,25 |
| Moderada | Excelente | 16 | 3,53 |
| | Bom | 113 | 24,94 |
| | Ruim | 129 | 28,5 |
| Menor | Excelente | 1 | 0,22 |
| | Bom | 17 | 3,75 |
| | Ruim | 13 | 2,87 |
| Interações incluindo medicamentos do CEAF | | | |
| Gravidade | Nível de evidência | N | % |
| Contraindicada | Excelente | 1 | 0,72 |
| | Ruim | 2 | 1,45 |
| Grave | Excelente | 15 | 10,87 |
| | Bom | 36 | 26,1 |
| | Ruim | 28 | 20,3 |
| Moderada | Excelente | 10 | 7,25 |
| | Bom | 16 | 11,59 |
| | Ruim | 19 | 13,76 |
| Menor | Bom | 8 | 5,79 |
| | Ruim | 3 | 2,17 |

Considerando as interações que continham pelo menos um fármaco do CEAF, aqueles que apresentaram maior frequência foram metotrexato, olanzapina, atorvastatina, leflunomida, azatioprina, ciclosporina e lamotrigina. As interações que apresentaram maior frequência foram: olanzapina e clomipramida, olanzapina e haloperidol, metotrexato e omeprazol, lamotrigina e carbamazepina, azatioprima e captopril. A descrição das principais interações medicamentosas observadas está representada no quadro 1.

Observou-se uma relação linear entre o número de medicamentos utilizados e o número de IM, coeficiente de correlação linear de 0,9696 considerando todos os medicamentos utilizados (Figura 1).

Quadro 1. Descrição das principais interações medicamentosas encontradas no estudo.

| Interações | Documentação | Gravidade | Descrição |
|---|--------------|-----------|--|
| Azatioprina e Captopril | Excelente | Grave | Uso concomitante de azatioprina e captopril pode resultar em mielossupressão. |
| Captopril e Furosemida | Bom | Moderada | O uso concomitante de captopril e furosemimida podem resultar em hipotensão postural (primeira dose). |
| Captopril e Hidroclorotiazida | Bom | Moderada | O uso concomitante de captopril e hidroclorotiazida pode resultar em hipotensão postural (primeira dose). |
| Carbamazepina e Lamotrigina | Bom | Grave | O uso concomitante de carbamazepina e lamotrigina poderão resultar em menor eficácia da lamotrigina, perda de controle de crises, e um risco potencial de neurotoxicidade (náuseas, vertigem, nistagmo, ataxia). |
| Cloridrato de Clomipramina e Olanzapina | Bom | Grave | O uso concomitante de cloridrato clomipramina e olanzapina pode resultar em maior risco de convulsões. |
| Haloperidol e Olanzapina | Bom | Moderada | O uso concomitante de olanzapina e haloperidol pode resultar em um maior risco de parkinsonismo (cogwheeling rigidez, marcha instável). |
| Levotiroxina e Omeprazol | Bom | Moderada | O uso concomitante de levotiroxina e omeprazol podem resultar em aumento dos níveis de TSH. |
| Levotiroxina e Sinvastatina | Bom | Moderada | O uso concomitante de levotiroxina e sinvastatina pode resultar em menor eficácia da levotiroxina. |
| Maleato e Enalapril e Furosemida | Bom | Moderada | O uso concomitante de enalapril e furosemida pode resultar em hipotensão postural (primeira dose). |
| Metotrexato e Omeprazol | Bom | Grave | O uso concomitante de metotrexato e o omeprazol pode resultar em maior concentração de metotrexato e o seu metabólito, e um aumento do risco de toxicidade do metotrexato. |
| Propranolol e Metformina | Bom | Moderada | O uso concomitante de propranolol e metformina pode resultar em hipoglicemia ou hiperglicemia; diminuição de sintomas de hipoglicemia. |

**Figura 1.** Correção linear entre o número de medicamentos utilizados e a frequência de IM.

DISCUSSÃO

No presente estudo, observou-se frequências elevadas de IM moderadas (57,0%) e graves (34,4%) com bom ou excelente nível de evidência ($\approx 50,0\%$) considerando-se todos os fármacos utilizados. Ao se considerar as IM incluindo pelo menos um medicamento do CEAF, observou-se maior percentual de IM graves e moderadas

(57,3% vs. 32,6%), com bom ou excelente nível de evidência científica ($\approx 56,0\%$). Os dados obtidos foram semelhantes aos encontrados em estudos realizados em ambiente hospitalar^(14,15) e reforçam a importância da identificação de IM principalmente em pacientes em uso crônico de medicamentos, uma vez que podem acarretar em graves complicações clínicas.

Das IM com relevância clínica, considerando todos os medicamentos utilizados, a interação mais frequente foi entre captopril e hidroclorotiazida. Ambos os medicamentos estão no grupo dos fármacos que agem no sistema cardiovascular, os quais foram os mais utilizados no estudo. Essa interação é farmacodinâmica e apesar de poder levar ao risco de hipotensão na primeira dose, essa terapia pode ser manejada de modo a reduzir o risco de reação adversa. Quando se inicia o tratamento com o captopril com baixa dose durante pelo menos quatro semanas, reduz a incidência da hipotensão postural e torna-a mais leve e transitória. A associação do captopril em baixa dose oferece vantagens características do anti-hipertensivo ideal, como, controle da pressão arterial, redução da mortalidade cardiovascular, proteção cardíaca e renal e ainda, baixa incidência de efeitos colaterais⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Desta forma, é importante que os prescritores estejam atentos a essa interação no momento da prescrição dos dois medicamentos, para que esta possa ser manejada corretamente, evitando prejuízos para o paciente, com consequente otimização da farmacoterapia.

A segunda IM mais frequente foi entre levotiroxina e sinvastatina, sendo essa uma interação farmacocinética que pode levar a redução da efetividade da levotiroxina e consequentemente ao aumento das concentrações de TSH, sendo, portanto, necessário que esses pacientes sejam cuidadosamente monitorados⁽¹⁹⁾. Além disso, é importante que pacientes que apresentam doenças cardiovasculares ao iniciarem o uso de levotiroxina, a dose do medicamento seja introduzida de forma gradual/titulada. Doses elevadas de tiroxina pode causar isquemia cardíaca, mesmo na ausência de doença arterial coronariana, além de aumentar a demanda de oxigênio, espasmo e arritmias cardíacas⁽²⁰⁾. Outro fato importante dessa IM é que pode levar ao aumento de um dos efeitos adversos da sinvastatina, a rabdomiólise, sendo, portanto importante a monitorização da terapia e dos níveis de creatina-fosfoquinase sérica (CK)^(19,20).

Por último, observou-se a interação entre carbamazepina e lamotrigina. Interação farmacocinética que pode resultar em menor efetividade da lamotrigina, devido ao aumento da depuração da mesma, em consequência da indução enzimática. Desse modo, é necessário ajuste de dose de lamotrigina na maioria dos casos. Como consequência, pode ocorrer perda de controle de crises epiléticas, e aumento do risco de neurotoxicidade (náuseas, vertigem, nistagmo, ataxia)⁽²¹⁾. O manejo dessa interação durante a prática clínica evita transtornos ocasionados pelo maior descontrole das crises epiléticas, além de reduzir a substituição desnecessária dos medicamentos.

Ao analisar os medicamentos do CEAF, verificou-se que as IM mais frequentes foram entre: olanzapina e clomipramina, olanzapina e haloperidol, metotrexato e omeprazol, e azatioprina e captopril.

A IM entre olanzapina e clomipramina é uma interação em que o risco deve ser avaliado. É uma interação farmacocinética que leva ao aumento da concentração plasmática de clomipramina e aumento do risco de crises epiléticas. Deve-se monitorar os pacientes com fatores de risco para epilepsia, trauma craniano, tumor cerebral, cirrose hepática grave, desordens metabólicas, infecções do SNC, uso excessivo de álcool ou sedativos, abuso de opiáceos, cocaína ou estimulantes e tratamento com hipoglicemiantes orais^(13,17). Portanto, a necessidade de continuidade do tratamento deverá ser considerada de forma individualizada, optando pela substituição da farmacoterapia quando necessário.

A segunda IM mais frequente foi entre olanzapina e haloperidol, onde há risco aumentado de síndrome extrapiramidal, portanto, deve-se monitorar cuidadosamente o paciente para a identificação de efeitos adversos extrapiramidais, incluindo parkinsonismo. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados para tais efeitos adversos, especialmente quando a olanzapina é adicionada à terapia em uso prévio de haloperidol. Pode ser necessário reduzir a dose do haloperidol^(13,17,22). A monoterapia antipsicótica é reconhecida como o tratamento de escolha para os pacientes com esquizofrenia. O tratamento simultâneo com vários antipsicóticos (polifarmácia) é utilizado como último recurso depois de esgotar as alternativas de monoterapia⁽²²⁾.

A interação do metotrexato com qualquer inibidor da bomba de prótons pode levar ao aumento do risco de toxicidade do metotrexato, potencializando seus efeitos adversos, que incluem leucopenia, trombocitopenia, anemia, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e ulcerações em mucosas^(13,22,23). É relatado que a interação entre metotrexato e omeprazol é a mais frequente em pacientes com artrite reumatoide, com cerca de 29% de chance de ocorrer⁽²³⁾.

Por último, tem-se a interação entre a azatioprina e captopril. Essa interação pode levar ao aumento do risco de mielossupressão: anemia e leucopenia. Deve-se, portanto, evitar uso combinado. A presença de disfunção renal é fator de risco para a interação. Se o uso combinado não puder ser evitado, deve-se avaliar o perfil hematológico antes do início da terapia associada^(13,17). Autores relataram uma prevalência maior de angioedema do que o esperado em pacientes em uso de Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (iECA) associado a transplantes cardíacos e renais. O risco de angioedema associado ao iECA foi cerca de 24 vezes maior em pacientes com transplante cardíaco e cinco vezes maior em pacientes com transplante renal. Propõe-se ainda, que o efeito de agentes imunossupressores sobre a atividade de DPPIV (dipeptidil-peptidase IV) contribui para o risco aumentado. A DPPIV é um marcador da superfície celular de linfócitos T que desempenha um papel na ativação e proliferação de linfócitos. Agentes imunossupressores diminuem a expressão de DPPIV de linfócitos e, atividade de DPPIV circulantes⁽²⁴⁾. Como os iECA são comumente utilizados na prática clínica, atenção especial deverá ser dada para pacientes transplantados, com o intuito de identificar essas IM e reduzir o risco de consequências graves.

A análise de dados da farmacoterapia apresentou resultados similares aos do estudo de Cuentro e colaboradores (2014), em que a média de medicamentos utilizados por paciente foi de $3,8 \pm 1,6$ e porcentagem de polifarmácia de 30,3% em pacientes idosos⁽²⁵⁾, a qual resulta da associação existente entre a longevidade e o desenvolvimento de doenças crônicas. Dos medicamentos mais utilizados no presente estudo estiveram aqueles com ação no sistema cardiovascular (atorvastatina e sinvastatina) assim como observado em outro estudo realizado com pacientes em uso de medicamentos no CEAF⁽²⁶⁾. Dentre outros fármacos que tiveram grande frequência de uso estão os imunossupressores. O metotrexato foi o mais utilizado, o qual é considerado fármaco de primeira escolha como agente modificador do curso da artrite reumatoide, além de ser o mais tolerado. Além disso, sua capacidade de reduzir os sinais e sintomas da doença já foi comprovada. No entanto, seu mecanismo de ação, atividade antimetabólito, predispõe ao risco de alterações metabólicas, uma vez que interfere em várias vias bioquímicas⁽²⁷⁾.

Ao analisar o perfil das interações, observa-se que apesar da relevância clínica, elas não são interações que exigem restrição de uso concomitante dos medicamentos, mas exigem conhecimento sobre sua existência por parte do prescritor e do farmacêutico clínico, para que seu manejo clínico e laboratorial seja racional no sentido de contribuir com a segurança e efetividade do tratamento sem comprometer a

qualidade de vida dos usuários de medicamentos. Desta forma, a sua identificação se torna essencial para que o manejo possa ser realizado considerando a individualidade de cada paciente.

Em relação à qualidade das documentações sobre estas IM, observa-se um grande número de interações com níveis de evidência classificados como “excelentes” e “bons”. Estes resultados reforçam a importância das potenciais interações identificadas entre os usuários do CEAF, o que subsidia a necessidade da realização de um acompanhamento clínico desses pacientes.

O presente estudo apresenta como limitação o fato de que a identificação de potencial IM utilizou uma ferramenta que não é capaz de levar em conta aspectos relacionados ao paciente, como doses, sequência e horário da administração dos medicamentos e quadro clínico, o que pode superestimar a frequência e o risco de potenciais IM. Além disso, por se tratar de auto relato dos pacientes, existe a possibilidade da presença de um viés de informação. Ademais, por se tratar de um estudo realizado em um único município, dificulta a generalização dos resultados. Contudo, o presente trabalho permitiu identificar que o número de comorbidades, bem como o número de medicamentos utilizados pode predispor a interações, fato que chama ainda mais atenção para a importância do acompanhamento de pacientes do CEAF. Dessa forma, foi possível perceber que no cenário clínico atual, o acesso ao medicamento é insuficiente sem o correto acompanhamento clínico de forma individualizada a fim de identificar e solucionar problemas relacionados à farmacoterapia, como a presença de IM. Tanto no momento da prescrição, quanto na dispensação, faz-se necessária a revisão da farmacoterapia por parte dos profissionais para que as IM possam ser manejadas da melhor maneira, visando a otimização do tratamento farmacológico do paciente, bem como da sua qualidade de vida.

CONCLUSÃO

O estudo demonstrou uma elevada frequência e gravidade de IM do tipo fármaco-fármaco entre usuários do CEAF. Essas interações foram principalmente farmacodinâmicas, sendo maiores em indivíduos em uso de polifarmácia e com medicamentos que atuam no sistema cardiovascular. A maioria das interações é bem documentada na literatura, o que mostra a necessidade de acompanhamento desse grupo de pacientes relativamente jovens, mas que apresentam comorbidades e esquemas de tratamento complexos. Parâmetros de efetividade e segurança do tratamento devem ser monitorados a fim de minimizar efeitos adversos e possíveis complicações clínicas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ).

CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram a ausência de conflitos de interesses.

FINANCIAMENTO

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional. Brasília: Ministério da Saúde: 2010.
2. Verli H, Barreiro EJ. Um paradigma da química medicinal: a flexibilidade dos ligantes e receptores. *Química Nova*. 2005; 28(1):95-102.
3. Riechelmann RP, Moreira F, Smaletz O, Saad ED. Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2005; 56(3):286-90.
4. Hammes JA, Pfuetzenreiter F, Silveira F, Koenig A, Westphal G.A. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. *Rev. Bra. Ter. Intensiva*. 2008; 20(4): 349-354.
5. Rieger K, Scholer A, Arnet I, Peters FT, Maurer HH, Walter-Sack I, et al. High prevalence of unknown co-medication in hospitalised patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60(5):363-68.
6. Becker ML, Caspers PWJ, Kallewaard M, Bruinink RJ, Kylstra NB, Heisterkamp S, et al. Determinants of potential drug–drug interaction associated dispensing in community pharmacies in the Netherlands. *Pharm World Sci*. 2007;29(2):51-7.
7. Varralo FR, Costa MA, Mastroianni PC. Potenciais interações medicamentosas responsáveis por internações hospitalares. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2013;34(1):79-85.
8. 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.
9. Jacomini LCL, Silva NA. Interações medicamentosas: uma contribuição para o uso racional de imunossuppressores sintéticos e biológicos. *Rev. Bras. Reumatol*. 2011.51(2):161-174.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Brasília, 2010, 262p.

11. Acurcio FA, Brandão CMR, Guerra Júnior AA, Cherchiglia ML, Andrade IG, Almeida AM et al. Perfil Demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. *Revista Brasileira de Estudos de População*. 2009; 26(2):263-82.
12. World Health Organization (WHO). Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical therapeutic chemical-ATC classification index with defined daily doses (DDDs). [acessado 2012 jan]. [internet]. Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
13. MICROMEDEX® Health Series Drug Reax System. Disponível pelo portal CAPES em: www.periodicos.capes.gov.br. Acesso em fevereiro de 2016.
14. 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.
15. Reis CMV, Tamiozzo VM, Menezes RAO, Souza MJC, Barbosa FHF, Kubota K. Avaliação de interações medicamentosas de uma unidade de terapia intensiva de Macapá – Amapá; Brasil. *Ciência Equatorial* 2013; 3 (1):38-48.
16. Gus M, Guerrero P, Fuchs FD. Perspectivas da associação de fármacos no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. *Rev Soc Cardiol*. 2005;11:17-9.
17. Porto, CC. Interação medicamentosa. 6.ed. Guanabara Koogan, 2011.
18. Santello JL, Junior DM. Captopril associado à hidroclorotiazida no tratamento de hipertensão leve e moderada. Estudo multicêntrico brasileiro. *Arq. Bras. Cardiol*. 1998; 71(5):713-716.
19. Irving SA, Vadiveloo T, Leese GP. Drugs that interact with levothyroxine: an observational study from the Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Jan;82(1):136-41. doi: 10.1111/cen.12559.
20. Pantos C, Mourouzis I, Xinaris C, Cokkinos DV. Thyroid hormone and myocardial ischaemia. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;109(3-5):314-22.
21. Reimers AMD, Skogvoll EMD, Janne K, Spigset OMD. Drug Interactions Between Lamotrigine and Psychoactive Drugs: Evidence From a Therapeutic Drug Monitoring Service. *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Aug;25(4):342-8.
22. Tatro DS, editor. Drug interaction facts. St. Louis: Facts and Comparisons; 2013.
23. Bagatin F, Blatt CR, Maliska G, Trespash GV, Pereira IA, Zimmermann AF, et al. Potenciais Interações Medicamentosas em pacientes com artrite reumatóide. *Rev. Bras. Reumatol*. 2011;51(1):20-39.
24. Scharpe S, Demeester I, Vanhoof G. Serum dipeptidyl peptidase IV activity in transplant recipients. *Clin Chem*. 1990;36:984S.

25. Cuentro VC, Andrane MA, Gerlack LF, Bós AJG, Silva MV, Oliveira AF. Drug prescriptions of patients treated in a geriatric outpatient ward of a university hospital: a descriptive cross-sectional study. *Cien Saude Colet*. 2014 Aug;19(8):3355-64.
26. Duarte JG, Junior AAG, Cherchilia ML, Andrade EIG, Acurcio FA. Perfil e gastos dos pacientes dislipidêmicos usuários do componente especializado da assistência farmacêutica do Sistema Único de Saúde. *Physis Revista de Saúde Coletiva*. 2013; 23(4): 1215-1227.
27. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Resende-fronza LS, Bertolo MB, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2012;52(2):135-174.