

Interações medicamentosas potenciais em adultos e idosos na atenção primária

Potential drug interactions in adults and the elderly in primary health care

Janaina da Silva Santos (<https://orcid.org/0000-0003-3387-7450>)¹

Fabiola Giordani (<http://orcid.org/0000-0003-2919-856X>)²

Maria Luiza Garcia Rosa (<http://orcid.org/0000-0002-4508-256X>)²

Abstract *The objective of the present study was to characterize the potential drug interactions (PDI), estimating the factors associated to their occurrence in adults and the elderly assisted by the Programa Médico de Família de Niterói, Rio de Janeiro. This is a sub-study of STUDY DIGITALIS, which included individuals enrolled in the Niterói Family Medical Program (45-99 years). In this study, 341 individuals with a prescription of two or more drugs were analyzed. The classification of PDI followed MICROMEDEX. There were 113 different interactions. Of the total number of individuals, 63.6% had at least one PDI. The variables with higher probability of PDI were: lower level of schooling; income less than R\$800.00; absence of health plan; previous diagnosis of hypertension and diabetes; use of 5 or more medications prescribed. After adjustment, the variables previous diagnosis of hypertension and diabetes and use of 5 or more prescription drugs remained statistically significant. Careful management of primary care treatment with monitoring is important in patients with PDI, especially in patients who are more susceptible.*

Key words *Drug Interactions, Primary Health Care, Outpatients.*

Resumo *O objetivo do presente estudo foi caracterizar as interações medicamentosas potenciais (IMP) e avaliar os fatores associados à sua ocorrência em adultos e idosos assistidos pelo Programa Médico de Família de Niterói, Rio de Janeiro. Trata-se de um subestudo do ESTUDO DIGITALIS, que incluiu indivíduos cadastrados no Programa Médico de Família de Niterói (45-99 anos). Foram analisados 341 indivíduos com prescrição de dois ou mais medicamentos. A classificação das IMP seguiu o MICROMEDEX®. Houve 113 interações diferentes. Do total de indivíduos, 63,6% apresentaram pelo menos uma IMP. As variáveis com maior chance de IMP foram: menor escolaridade; renda inferior a R\$800,00; ausência de plano de saúde; diagnóstico de hipertensão, diabetes, infarto agudo do miocárdio; e uso de 5 ou mais medicamentos prescritos. Após ajuste, as variáveis diagnóstico anterior de hipertensão e diabetes e uso de 5 ou mais medicamentos prescritos permaneceram significativas estatisticamente. É importante uma gestão cautelosa do tratamento na atenção básica com monitoramento das IMP, especialmente em pacientes mais susceptíveis.*

Palavras-chave *Interações de Medicamentos, Atenção Primária à Saúde, Pacientes Ambulatoriais.*

¹ Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal Fluminense. R. Marquês do Paraná 303, Centro. 24030-210 Niterói RJ Brasil. janainasilva7@yahoo.com.br

² Departamento de Epidemiologia e Bioestatística, Universidade Federal Fluminense. Niterói RJ Brasil.

Introdução

O envelhecimento populacional e a adoção por grande parte da população de um estilo de vida mais sedentário, com hábitos alimentares com excesso de sódio, açúcares e gordura, contribuem para um aumento das doenças crônicas como, hipertensão, diabetes, doenças cardíacas, que muitas vezes coexistem, exigindo na maioria dos casos, a prescrição de mais de um medicamento¹. O uso concomitante de fármacos pode resultar em interações medicamentosas².

As interações medicamentosas podem ser definidas como fenômeno que ocorre quando os efeitos de um fármaco são modificados pela administração prévia ou simultânea de outro³. Entretanto, dada a dificuldade de comprovar a sua real ocorrência, os estudos comumente investigam as interações medicamentosas potenciais (IMPs), ou seja, interações que são conhecidas e documentadas na literatura com possibilidade de causar danos ao paciente. Ao identificá-las avalia-se o risco ao qual a população estudada está exposta⁴.

A prevalência de IMP em pacientes ambulatoriais relatada na literatura é de aproximadamente 50%⁵, podendo chegar a mais de 80%⁶. O número de medicamentos está associado à maior ocorrência de IMP^{4,6}. Soma-se a esse achado o envelhecimento populacional, com o aumento do número de doenças crônicas e a necessidade de politerapia, estamos frente a um problema crescente de saúde pública.

No Brasil, em 2013, a Portaria nº 529, de 1º de abril de 2013, instituiu o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP) com o objetivo de “contribuir para a qualificação do cuidado em saúde em todos os estabelecimentos de saúde do território nacional” (art. 2º)⁷. Seus artigos recomendam uma série de normas que pretendem diminuir e prevenir a existência de incidentes nos serviços de saúde, que poderiam causar danos aos pacientes⁷. Dessa forma, aumenta a preocupação com ocorrências de interações medicamentosas.

A maioria dos estudos sobre interação medicamentosa aborda pacientes em ambiente hospitalar, com doenças ou medicamentos específicos⁸⁻¹⁰. Entretanto, os maiores usuários de medicamentos estão no nível ambulatorial, onde o medicamento e seu uso estão sob o cuidado do próprio paciente. Neste contexto, o presente artigo tem o objetivo de caracterizar as interações medicamentosas potenciais (IMP) e avaliar os fatores associados a sua ocorrência em adultos e

idosos assistidos pelo Programa Médico de Família de Niterói, Rio de Janeiro.

Materiais e Métodos

O presente estudo faz parte do Estudo Digitalis, que teve o objetivo principal de estimar a prevalência da insuficiência cardíaca (IC) e seus estágios na população assistida pelo Programa Médico de Família de Niterói. Trata-se de um estudo transversal com indivíduos de ambos os sexos, com idade de 45 a 99 anos, cadastrados pelo Programa Médico de Família de Niterói, Estado do Rio de Janeiro, Brasil. A seleção da amostra incluiu 629 indivíduos selecionados aleatoriamente em dois estágios (setor do Programa Médico de Família de Niterói e pacientes). Rosa *et al.*¹¹ apresentam o estudo Digitalis em detalhes.

Entre os meses de agosto de 2011 a novembro de 2012, 661 participantes responderam a um questionário com perguntas demográficas, sociais e sobre hábitos de vida. Além disso, foram coletadas amostras de sangue e de urina, realizadas consultas médicas, de enfermagem, de nutrição, eletrocardiograma, ecodoppler do coração e dados sobre uso de medicamentos. Para o presente estudo foram incluídos indivíduos do Estudo Digitalis que utilizavam 2 ou mais medicamentos prescritos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de inclusão do Estudo Digitalis foram: estar cadastrado no Programa Saúde de Família de Niterói RJ e idade maior ou igual a 45 anos. Foram excluídos indivíduos com condições clínicas que o impediavam de comparecer a unidade de saúde para realização dos exames.

O uso de medicamentos

Todos os participantes foram alertados para trazerem as prescrições e as embalagens dos medicamentos em uso. O questionário sobre medicamentos incluiu as seguintes perguntas: nos últimos 3 meses o(a) senhor(a) tem tomado alguma medicação regularmente? Se sim: nome do medicamento, se o paciente havia trazido a receita, ou a embalagem, dose, frequência, se o paciente havia seguido a receita e se tomara o medicamento no dia anterior.

Identificação das IMPs

A fonte para identificação de interações medicamentosas potenciais utilizada foi o *Micromedex*[®] que é um sistema de informações farmacêuticas o qual cobre desde as indicações de medicamentos até a administração, incluindo as interações conhecidas, que são classificadas quanto à gravidade e ao grau de evidência (excelente, boa, regular e pobre). São incluídas também informações atualizadas clinicamente relevantes relacionadas à toxicologia, doenças, cuidados intensivos, e medicina alternativa. O material que o sistema oferece é revisado por especialistas, e atualizado periodicamente. Ele possui referências à literatura, primária e secundária. Inclui também links para acesso às referências dos artigos científicos¹².

Os dados sobre medicamentos, no Estudo Digitalis, foram registrados no banco de dados em sua forma comercial ou pelo nome do princípio ativo. Foi calculada a frequência dos medicamentos no SPSS (versão 21) para possibilitar identificar as repetições, e assim também foi gerada uma lista única dos medicamentos que foram usados pelo menos por um paciente. Esta lista foi a base para a padronização da nomenclatura destes medicamentos, os quais, quando necessário, foram reescritos pelo princípio ativo utilizando a Denominação Comum Brasileira (DCB)¹³.

No total foram 115 medicamentos para análise de suas interações. Os medicamentos listados pelo nome do princípio ativo foram traduzidos para o inglês, uma vez que o *Micromedex*[®] só permite a pesquisa neste idioma.

A lista de medicamentos foi introduzida no *Micromedex*[®] e as interações medicamentosas potenciais identificadas. Os pares das interações medicamentosas foram registrados e localizados no banco dos pacientes que os utilizaram concomitantemente.

As interações medicamentosas potenciais foram classificadas segundo a gravidade e grau de documentação de acordo com o *Micromedex*[®]¹².

Foram criadas variáveis dos pares das interações e também para verificação de interação em relação a cada indivíduo para que fosse possível realizar as análises.

Análise estatística

As informações foram apresentadas como frequência absoluta e relativa e a diferença entre os grupos com e sem IMP foram testadas com o teste do qui quadrado de Pearson, com correções de continuidade, sempre que necessário. Para as

variáveis com nível de significância estatísticas <0,20 foram estimados os OR brutos e seus intervalos de confiança a 95% por regressão logística simples. Os OR ajustados foram estimados por modelo logístico múltiplo, incluindo as variáveis com $p < 0,20$ nas regressões logísticas simples.

A análise dos dados foi realizada no *software* SPSS versão 21.0 (SPSS inc, Chicago, IL).

Foram descritas as dez interações graves e moderadas mais prevalentes.

Resultados

Dos 661 indivíduos do estudo de base, 203 não usavam medicamentos, 105 usavam 1 e 12 não havia informação sobre medicamentos. No presente estudo foram incluídos os 341 (51%) participantes investigados pelo Estudo Digitalis, que utilizavam 2 ou mais medicamentos.

Foram prescritos 115 medicamentos distintos com 113 interações medicamentosas potenciais diferentes entre eles. O número de medicamentos prescritos variou de dois (critério de inclusão para o presente estudo) a 10, com média de 3,72 (DP=0,94).

Do total de indivíduos investigados, 217 (63,6%) apresentaram pelo menos uma IMP, variando de 0 a 13 e média de 1,23 (DP=0,09). Quarenta e quatro do total de pacientes (12,9%) apresentaram pelo menos uma IMP grave, 205 (60,1%) pelo menos uma moderada e 13 (3,8%) somente interações leves. Os percentuais em relação ao total de interações foram respectivamente 20,3%; 9,5% e 6,0% (Tabela 1). Não foram identificadas interações contraindicadas.

A Tabela 1 apresenta também a caracterização dos indivíduos incluídos. Trata-se de uma população de maioria de mulheres, com estudo até a 5ª série e com renda per capita até R\$800,00, sem plano de saúde e não fumante. Mais de 86,5% tinham diagnóstico anterior de hipertensão e 30,8% de diabetes.

Um percentual maior de pacientes que usavam 5 ou mais medicamentos (82,7%) em relação àqueles que usavam até 4 medicamentos (55,3%), número de pacientes que possuíam 3 ou mais comorbidades (75%) em relação àqueles que possuíam até 2 comorbidades (59,9%) e aqueles pacientes que apresentaram doenças sujeitas a interação, como a hipertensão (69,5%), diabetes (79%) e infarto agudo do miocárdio (81,8%) (Tabela 2).

Os indivíduos que apresentaram maior chance de ocorrências de IMP foram aqueles com menor escolaridade, com renda até R\$800,00

Tabela 1. Caracterização dos pacientes estudados (45 a 99 anos) por variáveis sociodemográficas e de saúde. Município Niterói em 2011-2012 (N=341).

Variável	N	Porcentagem (%)
Interações medicamentosas potenciais (IMP)		
Pelo menos uma IMP de qualquer gravidade	217	63,6 [#] ou 100,0*
Pelo menos uma IMP grave	44	12,9 [#] ou 20,3*
Pelo menos uma IMP moderada	205	60,1 [#] ou 95,0*
Somente IMP leve	13	3,8 [#] ou 6,0*
Características da população		
Sexo		
Masculino	104	30,5
Feminino	237	69,5
Idade		
60 e +	177	51,9
45-59	164	48,1
Cor da pele		
Branco	110	32,3
Pardo	130	38,1
Preto	97	28,1
Escolaridade		
5ª série e +	187	54,8
até 4ª série	153	44,9
Renda		
> 800 reais per capita	82	24,0
Até 800 reais per capita	255	74,8
Possui plano de Saúde		
Sim	60	17,6
Não	278	81,5

continua

Tabela 1. Caracterização dos pacientes estudados (45 a 99 anos) por variáveis sociodemográficas e de saúde. Município Niterói em 2011-2012 (N=341).

Variável	N	Porcentagem (%)
Fumo Atual		
Sim	47	13,8
Não	294	86,2
Estado de Saúde		
Excelente	13	3,8
Muito bom	33	9,7
Bom	209	61,3
Ruim	66	19,4
Muito ruim	18	5,3
Comorbidades		
Asma/Bronquite	50	14,7
Hipertensão	295	86,5
Diabetes	105	30,8
Obesidade	66	19,4
Doença Renal	28	8,2
Depressão	66	19,4
Infarto agudo do miocárdio	22	6,5
Número de comorbidades		
Até 2	257	75,4
3 ou mais	84	24,6
Internação nos últimos 12 meses		
Sim	27	7,9
Não	312	91,5
Polifarmácia		
Até 4 medicamentos	237	69,5
5 ou mais medicamentos	104	30,5

Percentual do total de pacientes analisados. *Percentual do total de pacientes com IMP

(salário mínimo regional na época da coleta), sem plano de saúde, com diagnóstico anterior de hipertensão, diabetes e infarto agudo do miocárdio, com 3 ou mais comorbidades e com 5 ou mais medicamentos prescritos (polifarmácia). Após ajuste, as variáveis diagnóstico anterior de hipertensão e diabetes e uso de 5 ou mais medicamentos prescritos permaneceram significativas estatisticamente (Tabela 3).

Na Tabela 4 observa-se as 10 IMP mais frequentes encontradas classificadas como de maior gravidade e as com gravidade moderada. Pode-se destacar como mais frequente a interação entre os medicamentos anlodipino e sinvastatina entre as graves e entre os medicamentos inibidores da ECA e diuréticos tiazídicos para as moderadas.

Discussão

A prevalência de IMP foi de 63,6%, considerando somente os indivíduos com prescrição de pelo menos dois medicamentos, sendo de 32,8% se considerarmos todos os indivíduos investigados pelo Estudo Digitalis.

Este percentual é comparável ao estudo de Mibielli e colaboradores⁴ que incluiu 261 usuários de anti-hipertensivos aposentados e pensionistas com idade superior a 60 anos. O estudo de Bleich e colaboradores¹⁴ apresenta população com características demográficas e sociais semelhantes à população aqui avaliada, incluiu 96 indivíduos em um inquérito populacional e encontraram 66,7% de IMP. Doubova et al.¹⁵

Tabela 2. Caracterização dos pacientes estudados (45 a 99 anos) sujeitos a interação medicamentosa potencial (IMP) ou não, por variáveis sociodemográficas e de saúde. Município de Niterói em 2011-2012 (N=341).

Variável	Sem IMP (%)	Com IMP (%)	P-valor*
Sexo			
Masculino	35 (33,7%)	69 (66,3%)	0,491
Feminino	89 (37,6%)	148 (62,4%)	
Idade			0,227
60 e +	59 (33,3%)	118 (66,7%)	
45-59	65 (39,6%)	99 (60,4%)	
Cor da pele			0,397
Branco	45 (40,9%)	65 (61,8%)	
Pardo	46 (35,4%)	84 (65,4%)	
Preto	31 (32,0%)	66 (70,1%)	
Escolaridade			0,077
5ª série e +	76 (40,6%)	111 (59,4%)	
até 4ª série	48 (31,4%)	105 (68,6%)	
Renda			0,072
Acima de 800 reais per capita	37 (45,1%)	45 (54,9%)	
Até 800 reais per capita	87 (34,1%)	168 (65,9%)	
Possui plano de Saúde			0,141
Sim	27 (45,0%)	33 (55,0%)	
Não	97 (34,9%)	181 (65,1%)	
Fumo Atual			0,533
Sim	19 (40,4%)	28 (59,6%)	
Não	105 (35,7%)	189 (64,3%)	
Estado de Saúde			0,318
Excelente	3 (23,1)	10 (76,9%)	
Muito bom	9 (27,3%)	24 (72,7%)	
Bom	82 (39,2%)	127 (60,8%)	
Ruim	26 (39,4%)	40 (60,6%)	
Muito ruim	4 (22,2%)	14 (77,8%)	
Comorbidades			
Asma/Bronquite	19 (38%)	31 (62%)	0,795
Hipertensão	90 (30,5%)	205 (69,5%)	0,000
Diabetes	22 (21%)	83 (79%)	0,000
Obesidade	24 (36,4%)	42 (63,6%)	1,00
Doença Renal	10 (35,7%)	18 (64,3%)	0,941
Depressão	25 (37,9%)	41 (62,1%)	0,776
Infarto agudo do miocárdio	4 (18,2%)	18 (81,8%)	0,067
Número de comorbidades			0,013
Até 2	103 (40,1%)	154 (59,9%)	
3 ou mais	21 (25%)	63 (75,0%)	
Internação nos últimos 12 meses			0,376
Sim	12 (44,4%)	15 (55,6%)	
Não	112 (35,9%)	200 (64,1%)	
Polifarmácia			0,000
Até 4 medicamentos	106 (44,7%)	131 (55,3%)	
5 ou mais medicamentos	18 (17,3%)	86 (82,7%)	

Teste do Qui-quadrado de Pearson com correção de continuidade quando necessário.

avaliaram 624 indivíduos com idade superior a 50 anos que estavam em tratamento medicamen-

toso para dor crônica, assistidos em clínicas da família da Cidade do México, onde o percentual

de IMP foi de 80%. Doubova e colaboradores¹⁵ justificam tal percentual por tratar de uma população em que aproximadamente 90% fazia uso de AINES, classe de medicamentos com alta frequência de envolvimento em IMP. No presente estudo, cerca de 10% dos indivíduos faziam uso desta classe de medicamentos. Bleich e colaboradores¹⁴, para identificar as IMP, utilizaram além do *Micromedex*®, as bases *DrugDigest*®, *Medscape*® o que pode ter aumentado a sensibilidade da identificação das IMP. É interessante notar que o percentual de hipertensos no estudo de Doubova e colaboradores¹⁵ também foi elevado (67%) e no estudo de Bleich e colaboradores¹⁴, a maioria das prescrições envolviam o sistema cardiovascular.

Em estudos na atenção primária, as IMP de gravidade moderada são as mais frequentes^{4,14-18}. No presente estudo, as interações moderadas estiveram presentes em 95% dos pacientes que apresentaram pelo menos uma IMP e envolveram, em maior proporção, medicamentos comumente prescritos na atenção básica utilizados para hipertensão e diabetes (inibidores da enzima conversora da angiotensina, diuréticos tiazídicos, diuréticos de alça, diuréticos poupadores de potássio e medicamentos hipoglicemiantes), doenças de maior prevalência. A maior frequência de interações moderadas envolvendo medicamentos anti-hipertensivos e hipoglicemiantes também foi encontrada em outros estudos^{19,20}.

Combinação de diuréticos e beta bloqueadores, com ou sem os inibidores da enzima conversora de angiotensina, apesar de recomendada pelas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão²¹ para otimizar o efeito anti-hipertensivo, pode causar danos e são classificadas quanto a gravidade da IMP como moderada¹², justificando a importância de monitorar os possíveis efeitos da associação. Ressalta-se, entretanto, que entre as interações medicamentosas potenciais mais frequentes, o grau de evidência da maioria delas é fraco¹².

A associação do medicamento anlodipino com o medicamento sinvastatina foi a IMP mais frequente de maior gravidade (14,2%). A sinvastatina é um medicamento amplamente usado para o controle do colesterol sanguíneo, no uso concomitante com o medicamento anlodipino pode ocorrer o aumento da exposição de sinvastatina colocando os pacientes em risco aumentado de miopatia e rabdomiólise. Pode causar também danos no fígado. O uso da sinvastatina já exige vigilância, ainda mais quando os pacientes são idosos. Quando associado ao anlodipino, a dose recomendada de sinvastatina é no máximo de 20 mg²². A interação entre o medicamento

amiodarona e sinvastatina também foi identificada neste estudo com frequência de 1,8% e possui as mesmas consequências clínicas apresentadas entre os medicamentos sinvastatina e anlodipino¹².

A segunda interação potencial mais frequente entre as consideradas de gravidade maior foi entre os medicamentos digoxina e espironolactona (4,4%). O medicamento espironolactona é um diurético poupador de potássio que pode aumentar a concentração plasmática da digoxina quando usado em associação, pois reduz a depuração renal da digoxina¹². Venturini e colaboradores¹⁷ identificaram esta interação em seu estudo com uma frequência de 0,9%.

Outra interação potencial identificada com gravidade maior foi do uso concomitante dos medicamentos IECA e losartana (3,5%). Quando há a associação desses dois medicamentos, o benefício é inferior às consequências adversas que podem ocorrer como: insuficiência renal, hipercalemia e hipotensão²¹. A quarta IMP grave em frequência foi entre os medicamentos atenolol e clonidina (2,7%) que pode gerar a potencialização do efeito anti-hipertensivo aumentando o risco de bradicardia sinusal¹².

A interação entre digitalico e diurético tiazídico também foi identificada no estudo (1,8%), podendo ocorrer uma deficiência de potássio e assim ocasionar uma toxicidade digitalica. Dependendo da concentração da digoxina, a toxicidade aumenta conforme os níveis de potássio vão decaindo. Pode também ocorrer uma deficiência de magnésio, nestes casos deve haver monitoramento do potássio e magnésio quando e se necessário deve ser efetuada a reposição desses eletrólitos³.

A interação enalapril e espironolactona foi identificada na frequência de 1,8%, pode ocorrer efeito hipotensor aditivo ou desencadear hipercalemia¹².

Quanto as IMP moderadas, a mais frequente foi entre os medicamentos enalapril e hidroclorotiazida (52,2%) seguida da interação entre captopril e hidroclorotiazida (43,4%). Este tipo de associação tem vantagens clínicas que superam o risco do desencadeamento de hipotensão postural por vasodilatação²¹.

Foram identificadas também interações de gravidade moderada entre IECA e metformina. Em relação à interação com enalapril a frequência foi de 23,0% e em relação ao captopril foi de 17,7%. Quando acontece esta interação, ocorre o aumento do efeito hipoglicemiante da metformina, ou seja, aumenta o risco de hipoglicemia¹².

As VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão²¹ chama atenção para a importância de se conhecer as principais interações de anti-hipertensivos e medicamentos de uso contínuo que podem ser prescritos para o paciente hipertenso e cita as principais interações e seus efeitos, não se referindo a estratégias alternativas ao tratamento.

Observa-se que a maioria dos medicamentos envolvidos com a IMP são usados para o tratamento de problemas de hipertensão e diabetes. O Ministério da Saúde tem diversas ações na tentativa de garantir ao diagnóstico e tratamento dessas doenças crônicas, entre elas o Sistema de Cadastro e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos (HIPERDIA)²³ e o Programa Farmácia Popular²⁴. Entretanto, a realização do diagnóstico precoce e o acesso aos medicamentos necessários ao tratamento não garantem a efetividade do controle da pressão arterial e da glicemia, o uso dos medicamentos deve ser acompanhado e monitorado para favorecer a adesão e interceptar possíveis problemas relacionados ao uso dos medicamentos.

Inúmeros estudos apontam que mulheres e indivíduos com mais idade têm maior risco de IMP^{6,12,17}. No entanto, há numerosos estudos em que o risco de IMP para homens e mulheres é próximo e não é maior em faixas etárias mais elevadas, como aconteceu no presente estudo^{4,19,25}. A população assistida por programas de saúde da família, como a do presente estudo, é monitorada, há busca ativa e grande parte dos medicamentos são distribuídos gratuitamente, o que pode diminuir as diferenças culturais entre homens e mulheres. Por outro lado, no presente estudo, há prevalência de hipertensão praticamente 70%, o que pode ter aproximado o percentual de IMP entre as duas faixas de idade.

A maior prevalência de IMP entre indivíduos com menor escolaridade e renda, também é um achado consistente com outros estudos em populações diferentes²⁵. Mesmo em sociedades com acesso universal tanto aos serviços de saúde, como a medicamentos, indivíduos com menor renda utilizam menos os serviços de saúde, tem menor adesão ao tratamento, o que de forma indireta, poderia ajudar a entender o fato de pacientes com menor escolaridade e renda apresentarem maior prevalência de IMP.

A associação da IMP com a polifarmácia, ou com o maior número de medicamentos prescritos e com o número de comorbidades é um achado consistente na literatura^{4,6,19,25,26} e também foi observado no presente estudo.

As comorbidades associadas à IMP foram a hipertensão, o diabetes e o infarto agudo do miocárdio auto-referidos, também reportado com outras populações²⁷. Após ajuste, apenas a hipertensão e o diabetes mantiveram a significância estatística (Tabela 3), mas a chance de IMP foi praticamente o dobro para aqueles com diagnóstico anterior de infarto, ajustadas. Como observado na Tabela 4, as IMP mais frequentes envolvem os medicamentos para o tratamento das doenças crônicas hipertensão e diabetes, o que reforça a necessidade de monitoramento e acompanhamento desse grupo de pacientes.

Este estudo foi um estudo seccional e algumas limitações que podem ter levado à subestimação do percentual de IMP devem ser ressaltadas. Os dados sobre medicamentos foram coletados a partir da pergunta “nos últimos 3 meses o(a) senhor(a) tem tomado alguma medicação regular-

Tabela 3. Fatores Associados à ocorrência de interações medicamentosas potenciais em pacientes de 45 a 99 anos. Município de Niterói em 2011-2012 (N=371)

Variáveis	OR bruto (IC 95%)	OR ajustado (IC95%)
Escolaridade		
5ª série e +	1	1
até 4ª série	1,35 (0,86-2,12)*	1,26 (0,75-2,12)
Renda		
Acima de 800 reais per capita	1	1
Até 800 reais per capita	1,57 (0,94-2,62)*	1,58 (0,86-2,86)
Possui plano de Saúde		
Sim	1	1
Não	1,57 (0,89-2,78)*	1,12 (0,57-2,23)
Comorbidades [@]		
Asma/Bronquite	0,92 (0,50-1,71)	
Hipertensão	6,45 (3,19-13,04)*	6,12 (2,89-12,95)
Diabetes	2,87 (1,68-4,91)*	2,48 (1,29-4,77)
Obesidade	1,00 (0,57-1,75)	
Doença Renal	1,03 (0,46-2,31)	
Depressão	0,92 (0,53-1,61)	
Infarto	2,71 (0,90-8,21)*	1,90 (0,50-7,17)
Polifarmácia		
Até 4 medicamentos	1	1
5 ou mais medicamentos	3,87 (2,19-6,83)*	2,43 (1,22-4,84)

*P-valor<0,2; @ Auto-referidas

Tabela 4. As dez IMP graves e as moderadas mais frequentes. Niterói em 2011-2012.

Interação medicamentosa potencial	N	Grau de evidência	Possível consequência clínica
Graves			
Anlodipino-sinvastatina	16	Bom	Pode ocorrer o aumento da exposição da sinvastatina e aumento no risco de miopatia e rabdomiólise
Digoxina-espironolactona	5	Bom	Pode aumentar a concentração da digoxina
Enalapril-losartana	4	Excelente	Pode aumentar o risco de eventos adversos como: hipotensão, síncope, hipercalemia, alterações na função renal, insuficiência renal aguda
Atenolol-clonidina	3	Fraco	Pode aumentar o risco de bradicardia sinusal
Captopril-losartana	3	Excelente	Pode aumentar o risco de eventos adversos como: hipotensão, síncope, hipercalemia, alterações na função renal, insuficiência renal aguda
Amiodarona-sinvastatina	2	Excelente	Pode ocorrer o aumento da exposição da sinvastatina e aumento no risco de miopatia e rabdomiólise
Digoxina- hidroclorotiazida	2	Excelente	Pode desencadear toxicidade digitalica (náusea, vômito, arritmias)
Enalapril- espironolactona	2	Bom	Pode desencadear hipercalemia
Fluoxetina-ibuprofeno	2	Excelente	Pode aumentar o risco de hemorragia
Amiodarona-carvedilol	1	Excelente	Pode desencadear hipotensão, bradicardia ou parada cardíaca
Moderadas			
Enalapril-hidroclorotiazida	59	Fraco	Pode desencadear hipotensão postural /efeito de primeira passagem
Captopril-hidroclorotiazida	49	Fraco	Pode desencadear hipotensão postural /efeito de primeira passagem
Enalapril-metformina	26	Fraco	Pode aumentar o risco de hipoglicemia
Captopril-metformina	20	Fraco	Pode aumentar o risco de hipoglicemia
Atenolol-metformina	18	Bom	Pode aumentar hipoglicemia ou hiperglicemia
Hidroclorotiazida-propranolol	16	Fraco	Pode desencadear hiperglicemia, hipertrigliceremia
Enalapril-furosemida	8	Bom	Pode desencadear hipotensão postural /efeito de primeira passagem
Insulina-metformina	7	Fraco	Pode aumentar o risco de hipoglicemia
Captopril-furosemida	5	Bom	Pode aumentar o risco de hipotensão postural
Levotiroxina-sinvastatina	5	Bom	Pode resultar no decréscimo da ação da levotiroxina

mente?”, sendo assim, se no início do tratamento uma interação medicamentosa pudesse ter levado algum dano ao paciente, esse poderia ter sido interceptado por algum profissional de saúde e o medicamento substituído pelo médico, substituindo as estimativas e por outro lado, IMP aqui identificadas podem ter sido avaliadas por profissional de saúde no início do estudo, e essa não ter levado a problemas ao paciente. Outros problemas que podem ter afetado as estimativas são a utilização apenas do *Micromedex*[®] para a identificação das interações, ter sido considerado somente pares de medicamentos e não combinações de mais medicamentos, e a perda de informação sobre medicamentos em uso pelo partici-

pante não ter trazido prescrição ou embalagens, conforme solicitado.

Por outro lado, trata-se de um estudo com população assistida na atenção básica, selecionada aleatoriamente o que permite que os resultados possam ser aplicáveis a outras populações adscritas a Programas de Saúde da Família.

Conclusão

Considerando o total de indivíduos investigados pelo Estudo Digitalis, 32,8% estavam sujeitos a pelo menos uma IMP e entre aqueles com prescrição de pelo menos duas medicações o per-

centual chegou a 63,6%, em sua maioria moderadas e graves. Observou-se que portadores de hipertensão, diabetes e aqueles com diagnóstico anterior de infarto agudo do miocárdio tiveram chance aumentada de IMP. Um grande número de associações envolvendo medicações cardiovasculares como diuréticos, betabloqueadores ou IECA, observadas foram classificadas como IMP moderadas ou graves, no entanto, seus efeitos clínicos justificam suas prescrições. Apesar da

VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão²¹ alertar para as possíveis interações, observou-se que as prescrições incluíram associações que potencialmente podem causar dano e devem ser monitoradas. Conclui-se que é importante haver uma gestão mais cautelosa do tratamento na atenção básica com monitoramento dos efeitos das associações medicamentosas usadas, especialmente em pacientes com fatores associados para IMP.

Colaboradores

JS Santos contribuiu com a concepção do estudo, análise e interpretação dos resultados e redação do manuscrito. F Giordani contribuiu com a concepção do estudo, análise e interpretação dos resultados. MLG Rosa contribuiu com a concepção do estudo, análise e interpretação dos resultados. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

Referências

1. Ramos LR. Fatores determinantes do envelhecimento saudável em idosos residentes em centro urbano: Projeto Epidoso, São Paulo. *Cad Saude Publica* 2003;19(3):793-798.
2. Gallagher LP. The potential for adverse drug reactions in elderly patients. *Appl Nurs Res* 2001;14(4):220-224.
3. Tatro DS. *Drug interaction facts*. St. Louis: Wolters Kluwer Health; 2011.
4. Mibielli P, Rozenfeld S, Matos GC, Acurcio FA. Interações medicamentosas potenciais entre idosos em uso dos anti-hipertensivos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do Ministério da Saúde do Brasil. *Cad Saude Publica* 2014;30(9):1947-1956.
5. Kennedy-Dixon TG, Gossell-Williams M, Hall J, Anglin-Brown B. The prevalence of major potential drug-drug interactions at a University health centre pharmacy in Jamaica. *Pharm Pract (Granada)* 2015;13(4):601.
6. Tragni E, Casula M, Pieri V, Favato G, Marcobelli A, Trotta MG, Catapano AL. Prevalence of the prescription of potentially interacting drugs. *PLoS One*. 2013;8(10):e78827.
7. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Portaria nº 529 de 1º de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP) [portaria na Internet]. *Diário Oficial da União*; 2013. [acessado 2018 Jan 29]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0529_01_04_2013.html
8. Egger SS, Drewe J, Schlienger RG. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;58(11):773-778.
9. Teka F, Teklay G, Ayalew E, Teshome T. Potential drug-drug interactions among elderly patients admitted to medical ward of Ayder Referral Hospital, Northern Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Res Notes* 2016;9(1):431.

10. van Roon EN, van den Bemt PM, Jansen TL, Houtman NM, van de Laar MA, Brouwers JR. An evidence-based assessment of the clinical significance of drug-drug interactions between disease-modifying antirheumatic drugs and non-antirheumatic drugs according to rheumatologists and pharmacists. *Clin Ther* 2009;31(8):1737-1746.
11. Rosa MLG, Mesquita ET, Jorge AJL, Correia DMS, Lugon JR, Kang HC, Yokoo EM, Wahrlich V. Prevalence of chronic diseases in individuals assisted by the family health program in Niteroi, Brazil: evaluation of selection bias and protocol. *Int J Med Res Health Sci* 2015; 4(3):531-534.
12. Micromedex® Healthcare Series: MICROMEDEX 2.0 [plataforma na Internet]. [acessado 2018 Jan 29]. Disponível em: <http://www.periodicos.capes.gov.br>
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). DCB - Denominações Comuns Brasileiras [página na Internet]. [acessado 2018 Jan 29]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/denominacao-comum-brasileira>
14. Bleich GW, Bleich A, Chiamulera P, Sanches AC, Schneider DS, Teixeira JJ. Frequency of potential interactions between drugs in medical prescriptions in a city in southern Brazil. *Sao Paulo Med J* 2009;127(4):206-210.
15. Doubova Dubova SV, Reyes-Morales H, Torres-Arreola LP, Suárez-Ortega M. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. *BMC Health Serv Res* 2007;7:147.
16. Codagnone-Neto V, Garcia VP, Helena ETS. Possible pharmacological interactions in hypertensive and/or diabetic elderly in family health units at Blumenau (SC). *Braz J Pharm Sci* 2010;46(4):795-804.
17. Venturini CD, Engroff P, Ely LS, Zago LF, Schroeter G, Gomes I, De Carli GA, Morrone FB. Gender differences, polypharmacy, and potential pharmacological interactions in the elderly. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66(11):1867-1872.
18. Leão DF, Moura CS, Medeiros DS. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições da atenção primária de Vitória da Conquista (BA), Brasil. *Ciênc Saude Colet* 2014;19(1):311-318.
19. Teixeira JJ, Crozatti MT, Santos CA, Romano-Lieber NS. Potential drug-drug interactions in prescriptions to patients over 45 years of age in primary care, southern Brazil. *PLoS One* 2012; 7(10):e47062.
20. Santos TRA, Silveira EA, Pereira LV, Provin MP, Lima DM, Amaral RG. Potential drug-drug interactions in older adults: A population-based study. *Geriatr Gerontol Int* 2017;17(12):2336-2346.
21. Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Rev Bras Hipertens* 2010; 17(1):7-10.
22. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Drug Safety Communication: new restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury [página na Internet]. [acessado 2018 Jan 29]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-new-restrictions-contraindications-and-dose-limitations-zocor>
23. Sistema de Cadastramento e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos (HIPERDIA) [página na Internet]. [acessado 2018 Jan 29]. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/epidemiologicos/hiperdia>
24. Ministério da Saúde (MS). Farmácia Popular [página na Internet]. [acessado 2018 Jan 29]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/farmacia-popular>
25. Patel PS, Rana DA, Suthar JV, Malhotra SD, Patel VJ. A study of potential adverse drug-drug interactions among prescribed drugs in medicine outpatient department of a tertiary care teaching hospital. *J Basic Clin Pharm* 2014;5(2):44-48.
26. Obreli Neto PR, Nobili A, Marusic S, Pilger D, Guidoni CM, Baldoni Ade O, Cruciol-Souza JM, Da Cruz AN, Gaeti WP, Cuman RK. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in the elderly: a cross-sectional study in the Brazilian primary public health system. *J Pharm Pharm Sci* 2012;15(2):344-354.
27. Dookeeram D, Bidaisee S, Paul JF, Nunes P, Robertson P, Maharaj VR, Sammy I. Polypharmacy and potential drug-drug interactions in emergency department patients in the Caribbean. *Int J Clin Pharm* 2017;39(5):1119-1127.

Artigo apresentado em 23/09/2017

Aprovado em 16/04/2018

Versão final apresentada em 18/04/2018