

## Interações Medicamentosas Potenciais em Farmácia Comunitária – Estudo Exploratório

*Potential Drug Interactions in Community Pharmacy – An Exploratory Study*

Oliveira R.P.<sup>1</sup>, Jesus A.<sup>2</sup>

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

### RESUMO

As interações medicamentosas potenciais (IMPs) ocorrem quando dois fármacos conhecidos por interagirem entre si são prescritos concomitantemente, independentemente de algum efeito nefasto na saúde do doente ocorrer. As IMPs antecedem as interações medicamentosas (IMs) e são bastante mais prevalentes do que as mesmas, sendo um risco crescente para a saúde da população mundial e uma importante causa prevenível de morbidade e mortalidade. Assim, o objetivo principal do presente estudo passa pela análise e classificação de IMPs identificadas em farmácia comunitária. Para isto, foram recolhidos dados referentes a prescrições médicas de doentes através de um formulário *online*, que durou 4 meses, sendo que durante esse período, 284 prescrições foram recolhidas. Assim, das receitas médicas recolhidas com mais do que um medicamento prescrito, 132 apresentaram pelo menos uma IMP, correspondendo a 47,5% da totalidade da amostra. O número de IMPs descritas na amostra é 288 sendo que mais de metade das mesmas são definidas como *major* e apenas 1,4% como *minor*. As mais prevalentes classes terapêuticas dos medicamentos envolvidos em IMPs foram a dos anti-hipertensores, seguida dos antidepressivos e antidiabéticos orais e, por sua vez, o fármaco mais vezes presente em IMPs demonstrou-se como sendo o ácido acetilsalicílico. Deste modo, apesar dos benefícios associados à prescrição de múltiplos fármacos de modo a tratar ou controlar doenças e aumentar a qualidade de vida dos doentes, realça-se que a prescrição deve ser contrabalançada com os riscos que acarreta. Assim, a prevalência de IMPs demonstrou-se elevada, estando presente em cerca de 50% das prescrições, sendo as interações *major* as mais prevalentes. Espera-se que este trabalho propicie futuras investigações, quer do ponto de vista da análise das IMPs e IMs e do impacto das mesmas no sucesso terapêutico dos doentes, quer do delineamento de possíveis estratégias para minimizar a prevalência dessas interações.

**Palavras-chave:** interações medicamentosas, interações medicamentosas potenciais, farmácia comunitária, polimedicação.

### ABSTRACT

Potential drug interactions (PDIs) take place when two drugs known to interact are prescribed concurrently, regardless of any adverse reaction occur. PDIs necessarily precede drug interactions (DI's) and are much more prevalent, representing a growing risk to the health of the world population and one of the most important preventable causes of morbidity and mortality. Thus, the main objective of this study is the analysis and classification of PDIs identified in community pharmacy. For this, data referring to medical prescriptions of patients were collected for 4 months, through an online form, being collected 284 prescriptions during this time. Out of the prescriptions collected with more than one prescribed drug, 132 presented at least one PDI, corresponding to 47.5% of the total sample. The number of PDIs described in the sample is 288, more than half of which are defined as major and only 1.4% as minor. The most prevalent therapeutic classes of drugs involved in PDIs were antihypertensives, followed by antidepressants and oral antidiabetics and, in turn, the drug most often present in PDIs was shown to be acetylsalicylic acid. Thus, despite the benefits associated with the prescription of multiple drugs to treat or control diseases, and increase the quality of life of patients, it is emphasized that the prescription must be balanced with the risks it entails. So, the prevalence of PDIs was shown to be high, being present in about 50% of prescriptions, with major interactions being the most prevalent. It is expected that this work will provide future investigations, either from the point of view of analyzing PDIs and DIs and their impact on the therapeutic success of patients, or the design of possible strategies to minimize the prevalence of these interactions.

**Keywords:** drug interactions, potential drug interactions, community pharmacy, polypharmacy.

<sup>1</sup> MPharm. Centro de Investigação em Saúde e Ambiente, Escola Superior de Saúde - Politécnico do Porto, Porto, Portugal.  
<sup>2</sup> PhD. Centro de Investigação em Saúde e Ambiente, Escola Superior de Saúde - Politécnico do Porto, Porto, Portugal.

**Autor para correspondência:** Rita Primo Oliveira, anaritaprimoliveira@gmail.com. CISA - Centro de Investigação em Saúde e Ambiente, Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto, Porto, Portugal.

## INTRODUÇÃO

O desenvolvimento constante de novos medicamentos e a melhoria de acesso aos mesmos com o intuito de prevenção, controlo e tratamento de doenças, entre as quais as infecto-contagiosas e crónico-degenerativas, contribuíram para um aumento da esperança média de vida em Portugal e no mundo.

Em 2017, cada português utilizou uma média de 16 embalagens de medicamentos, sendo que quase metade do total de medicamentos consumidos destinou-se a cidadãos com mais de 80 anos<sup>1</sup>.

O número de medicamentos consumidos reflete-se também no número de receitas médicas prescritas. Em território nacional, no ano de 2019, foram prescritas cerca de 57 milhões de receitas, mais um milhão de receitas do que no ano anterior<sup>2</sup>.

Assim, os fármacos são prescritos e administrados com o objetivo de produzir efeitos benéficos para a saúde dos doentes, mas podem, em alguns casos, provocar risco para os mesmos<sup>3</sup>.

A administração conjunta de dois ou mais fármacos é comum na prática clínica, tendo como objetivo atingir efeitos terapêuticos desejados através da associação de várias substâncias ativas, porém podem surgir alterações na atuação de um fármaco devido à presença de outro<sup>4</sup>.

Interações medicamentosas (IMs) podem ser definidas como sendo o resultado de qualquer modificação clinicamente relevante do efeito de um fármaco (fármaco objeto), pela utilização simultânea ou consecutiva de outro medicamento (fármaco precipitante)<sup>5</sup>. De acordo com o *British National Formulary*, uma interação medicamentosa (IM) é uma res-

posta alterada de um fármaco a nível da sua intensidade e do seu tempo de ação, quando na presença de um outro medicamento<sup>4</sup>.

Esta resposta pode tanto levar a consequências positivas, através de redução da toxicidade dos fármacos envolvidos ou da sinergia e aumento dos efeitos terapêuticos desejados, ou, por outro lado, induzir efeitos prejudiciais, como a promoção de reações adversas<sup>6</sup>.

Atendendo à severidade e consequente efeito no estado de saúde geral do doente, surgiu a necessidade de agrupar as IMs em diversas categorias. Assim, *major* são IMs possivelmente fatais, que envolvem danos permanentes e/ou que requererem intervenção médica urgente para minimizar efeitos adversos graves causadas pelas mesmas; *moderate* são IMs que resultam numa exacerbação das circunstâncias clínicas do paciente e/ou que requererem troca de tratamento ou terapêutica adicional, e interações *minor*, são as que provocam efeitos leves no estado clínico do doente, como aumento da frequência das reações adversas a medicamentos (RAM), mas sem necessidade de tratamento adicional<sup>7</sup>.

Para além da definição de IMs, é importante estabelecer o conceito de interações medicamentosas potenciais (IMPs). As IMPs ocorrem quando dois fármacos conhecidos por interagirem entre si são prescritos concomitantemente, independentemente de algum efeito nefasto na saúde do doente efetivamente ocorrer. As IMPs antecedem necessariamente as IMs e são bastante mais prevalentes do que as IMs<sup>8</sup>.

Evidências estatísticas indicam que anualmente, em todo o mundo, ocorrem centenas de milhares de IMPs. A ocor-

rência de IMs provenientes dessas IMPs é baixa, porém, as consequências que delas advêm podem alterar o estado de saúde dos doentes e, em alguns casos, afetarem-nos de forma permanente ou serem fatais<sup>8,9</sup>.

As IMs podem advir de alterações da farmacocinética ou da farmacodinâmica dos medicamentos envolvidos. As IMs por modificações farmacocinéticas estão relacionadas com os fenômenos de absorção, distribuição, metabolismo e/ou excreção dos fármacos, havendo alteração da concentração dos mesmos no sangue. Estas interações são dificilmente previstas e muitas delas afetam apenas uma pequena proporção dos doentes que realizam a toma conjunta dos fármacos envolvidos<sup>7</sup>.

Por outro lado, as interações de farmacodinâmica ocorrem quando dois medicamentos têm efeitos terapêuticos similares ou antagônicos. A competição pelos mesmos recetores ou o uso do mesmo sistema fisiológico para conduzir o efeito terapêutico leva a que dois fármacos interajam. Este tipo de IMs são normalmente previsíveis através do estudo do mecanismo de ação dos fármacos envolvidos<sup>10</sup>.

Alguns autores apresentam a existência de um terceiro mecanismo de interação de fármacos, sendo caracterizadas como IMs de incompatibilidade farmacêutica. Estas consistem numa incompatibilidade química ou física entre os constituintes do fármaco<sup>11</sup>.

As IMs representam, então, um risco crescente para a saúde da população mundial<sup>12</sup>. Num estudo sueco foram prescritas 35,5 milhões de receitas médicas durante um período de 4 meses, sendo que das quais, 7% apresentaram IMPs<sup>13</sup>.

Um outro estudo realizado por Rodrigues *et al.* (2017) identificou, quantificou e classificou 1844 IMPs, sendo que pelo menos uma IMP foi identificada em 89% das prescrições envolvidas no estudo, grande parte das mesmas classificadas como IMs *moderate* e *major*<sup>14</sup>.

Deste modo, com o aumento do número de fármacos prescritos por doente e aumento da complexidade terapêutica, existe um aumento consecutivo da possibilidade de surgirem IMPs. Assim sendo, as IMs apresentam-se como sendo uma das mais importantes causas preveníveis de morbidade e mortalidade e atualmente uma das maiores preocupações para doentes polimedicados<sup>15</sup>.

Segundo Brewer & Williams (2012) a percentagem de IMs que são relevantes do ponto de vista clínico varia entre 3% e 20% e é dependente da quantidade de fármacos administrados, sendo por isso a polimedicação um dos fatores principais para a contribuição da ocorrência de IMs, assim como a idade avançada, insuficiência renal e a existência de comorbidades<sup>16</sup>.

A polimedicação pode ser definida como a prescrição e administração concomitante de 5 ou mais fármacos diferentes, sendo que muitas vezes é estabelecida a designação de polimedicação *major* em situações em que são prescritos 10 ou mais fármacos<sup>17</sup>.

Tendo em conta que os idosos constituem o principal grupo de população polimedicada e que apresentam também um risco agravado de complicações por alterações fisiológicas (como é exemplo a função renal alterada), estes são os mais expostos aos efeitos prejudiciais da utilização concomitante de diversos fármacos, havendo uma maior prevalência

de reações adversas resultantes das IMs, nesta população<sup>12</sup>.

A relevância clínica das IMs passa também pelo facto de poderem aumentar a frequência e severidade dos efeitos adversos dos medicamentos envolvidos, ou aumentar a capacidade de insucesso terapêutico<sup>18</sup>.

Em 1972, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu as RAM como uma resposta nociva e não intencional a um fármaco que ocorre em doses normalmente usadas em humanos, sendo esta ainda a definição mais utilizada para descrever estes efeitos<sup>19</sup>.

Devido às RAM, verifica-se uma diminuição da aderência à terapêutica em doentes, um aumento de internamentos e elevação do número de mortes, resultando consequentemente num valor aumentado de despesas de saúde em todo o mundo<sup>20</sup>. Assim sendo, constata-se que o efeito de um fármaco na toxicidade de outro, é uma questão relevante no dia-a-dia dos profissionais de saúde<sup>21</sup>.

Posto isto, e de acordo com a OMS, reações adversas a fármacos e os seus impactos podem ser significativamente minimizados se forem implementados métodos para descobrir IMPs entre os fármacos prescritos<sup>22</sup>.

## OBJETIVOS

O objetivo geral deste estudo passa pelo estudo e classificação de IMPs entre fármacos, recorrendo a prescrições médicas obtidas em farmácia comunitária. Entre os objetivos específicos salientam-se a análise do número e médias de medicamentos por prescrição médica, a análise quantitativa e qualitativa das IMPs e dos fármacos mais associados a essas

interações assim como explicação dos mecanismos de interação envolvidos em IMPs selecionadas.

## MÉTODOS

O estudo realizado é um estudo observacional transversal do tipo descritivo que consiste na análise de IMPs provenientes da recolha de prescrições médicas obtidas em farmácias comunitárias do distrito do Porto<sup>23</sup>.

De modo a garantir a recolha de dados, foi submetida à comissão de ética da Escola Superior de Saúde do Politécnico do Porto um pedido de autorização de realização do presente estudo, com o número de processo CE0049A, tendo sido o mesmo aprovado.

A recolha de dados iniciou a 2 novembro de 2020 e terminou a 28 de fevereiro de 2021, sendo que a amostra foi constituída por prescrições médicas de todos os indivíduos que apresentaram receitas médicas nas farmácias que colaboraram na recolha de dados para o presente estudo, sendo a dimensão prevista da amostra igual a duzentos e setenta<sup>23</sup> e o número de prescrições recolhidas foi de duzentos e oitenta e quatro.

O recrutamento de farmácias para participação na recolha de dados foi realizado através de contacto direto com as mesmas, por parte da investigadora principal, e por alunos do quarto ano da Licenciatura em Farmácia da Escola Superior de Saúde, que realizaram os seus estágios curriculares nessas farmácias.

Para tal, foi enviado um pedido de autorização a farmácias do distrito do Porto, sendo que cinco farmácias aceitaram participar no estudo. Foi então encaminhado um *link* às farmácias colaboradoras com o formulário *online* idealizado

para a recolha de dados, e de acesso restrito.

O formulário encontrava-se organizado em duas secções distintas. A primeira referente à caracterização sociodemográfica da amostra onde se submeteram dados relativos ao concelho onde se encontra localizada a farmácia e género do doente, e a segunda referente às linhas de prescrição presentes nas receitas médicas, com medicamentos prescritos (nome do princípio ativo ou nome comercial e dosagem) e a posologia indicada na receita médica.

As farmácias garantiram a recolha dos dados não havendo disponibilização de qualquer tipo de dados pessoais do doente ou do médico prescriptor, no sentido de garantir o anonimato dos mesmos.

Visto que não houve qualquer partilha de dados pessoais, apenas terá sido solicitada uma autorização verbal dos utentes para participação no estudo, sendo que esta foi garantida pelo sujeito encarregue pela recolha de dados, no local e no momento da recolha. Para além do pedido verbal de participação no estudo, foi também solicitado que o próprio utente preenchesse o formulário *online* no momento, com a ajuda do investigador<sup>24</sup>. Finalizada a recolha de dados, foi realizada uma análise e classificação das IMPs através da base de dados IBM Micromedex®, assim como foram recolhidas indicações relativas ao mecanismo de interação e ao grau de documentação de suporte para a determinação das IMPs.

A base de dados IBM Micromedex® classifica as IMs como *major*, *moderate* ou *minor*. Para além desta classificação,

identifica também os mecanismos de interação, sendo que os agrupa em interações de farmacocinética, farmacodinâmica ou de mecanismo desconhecido.

As IMs são também organizadas em três grupos, de acordo com a documentação que suporta a existência de interação entre os fármacos em questão.

As interações *fair* apresentam pouca documentação científica disponível, mas a farmacologia dos fármacos leva especialistas a suspeitar da existência de interação medicamentosa em os fármacos envolvidos. As IMs agrupadas em *good*, têm documentação existente que sugere fortemente que existe IM entre os fármacos, mas faltam estudos científicos controlados. Por fim, as interações *excellent* estão associadas a medicamentos que quando administrados em conjunto, estabelecem claramente uma IM, de acordo com estudos científicos controlados.

No que se trata da análise estatística dos dados recolhidos, foi utilizado o programa informáticos SPSS® para o efeito, sendo que foram realizados testes adequados à amostra obtida, entre os quais testes de análise descritiva de cada uma das variáveis e foram produzidas tabelas.

## RESULTADOS

### Caracterização da Amostra

Durante o período de recolha de dados, 284 prescrições foram recolhidas, das quais 134 provieram das duas farmácias do concelho do Porto, correspondendo a 47,2% da amostra.

Relativamente ao género do doente aos quais as receitas médicas foram prescri-

tas, como é possível constatar-se através da análise da tabela 1, 57% das receitas médicas são de pacientes do sexo feminino e 43% das prescrições, de doentes do sexo masculino.

No que se trata do número de medicamentos prescritos por receita médica, é possível verificar-se que 69 das 284 prescrições médicas recolhidas apresentavam 3 medicamentos nas linhas de prescrição e 17 receitas apresentavam apenas um medicamento prescrito.

O facto de 17 receitas médicas apenas

Tabela 1 - Dados sociodemográficos da população e do número de medicamentos prescritos, por receita médica recolhida

Variável	Número de Prescrições Médicas (%)
<b>Concelho de recolha de dados</b>	
Porto	134 (47,2%)
Penafiel	31 (10,9%)
Paredes	53 (18,7%)
Valongo	66 (23,2%)
<b>Género do Utente</b>	
Masculino	122 (43,0%)
Feminino	162 (57,0%)
<b>Número de Medicamentos Prescritos por Receita Médica</b>	
1	17 (6,0%)
2	55 (19,4%)
3	69 (24,3%)
4	55 (19,4%)
5	42 (14,8%)
6	22 (7,7%)
Mais de 6	24 (8,5%)

apresentarem um medicamento prescrito, torna-as ilegíveis para a análise de existência de IMs, pelo que apenas 267 receitas médicas foram analisadas através da base de dados Micromedex®.

Das 267 receitas com mais do que um medicamento prescrito, 135 não apresentaram qualquer tipo de IMs, e 132 apresentaram pelo menos uma IMP. Cinquenta e três por cento não apresentam IMPs e 47,5% apresentam pelo menos 1 IMP, sendo que no total foram descritas 288 IMPs na amostra.

Quanto às 132 prescrições médicas com medicamentos que interagem entre si (tabela 2), 66 receitas apresentam uma única interação medicamentosa, correspondendo a 50% das mesmas e 1 receita apresenta 9 interações diferentes entre as suas linhas de prescrição. Esta mesma prescrição médica apresenta também 13 medicamentos prescritos.

Tabela 2 - Valores relativos ao número de prescrições e número de IMPs numa mesma receita médica

Número de Interações Medicamentosas Potenciais na Mesma Prescrição Médica	Número de Prescrições (%)
1	66 (50,0%)
2	24 (18,2%)
3	20 (15,1%)
4	9 (6,8%)
5	6 (4,5%)
6	4 (3,0%)
7	1 (0,7%)
8	1 (0,7%)
9	1 (0,7%)
<b>Total</b>	<b>132 (100%)</b>

### Análise Quantitativa das IMPs

Relativamente à classificação das IMPs presentes na amostra, 4 das interações classificam-se como *minor*, 121 como *moderate* e 163 como *major* (tabela 3).

No que se trata dos mecanismos de IMs, a análise das prescrições recolhidas demonstrou uma percentagem superior de interações por alterações de farmacodinâmica (48,3%) quando em comparação com interações por modificações de farmacocinética (30,9%). 70 IMPs apresentam um mecanismo de interação desconhecido, correspondendo a 20,8% de todas as interações verificadas.

A existência e características da documentação de suporte para determinação das IMs, está agrupada em 3 categorias, como foi apresentado na metodologia do presente estudo.

Tabela 3 - Número de IMPs de acordo com as classes que as definem, os mecanismos de interação e a documentação de suporte

Variável	Número de IMPs (%)
<b>Classe das IMPs</b>	
<i>Minor</i>	4 (1,4%)
<i>Moderate</i>	121 (42,0%)
<i>Major</i>	163 (56,6%)
<b>Mecanismo de Interação</b>	
Farmacodinâmica	139 (48,3%)
Farmacocinética	89 (30,9%)
Desconhecido	60 (20,8%)
<b>Documentação de Suporte associada à determinação de IMPs</b>	
<i>Fair</i>	191 (66,3%)
<i>Good</i>	74 (25,7%)
<i>Excellent</i>	23 (8,0%)

Na tabela 3 pode-se verificar a frequência de cada uma dessas categorias. Como é verificável, cento e noventa e uma das interações descritas, apresentam documentação de suporte da categoria *fair*, 74 da categoria *good* e 23 *excellent*.

No que se trata da associação entre a classificação das IMs e da documentação existente que define as interações, é possível verificar-se na tabela 4, que aproximadamente 78% das interações *major* apresentam documentação de suporte *fair* e apenas 5,5% documentação *excellent*. Relativamente à classificação das IMPs *minor*, 75% apresenta documentação de suporte *good* e 25% *fair*, sendo que nenhuma das interações deste grupo apresentam documentação que a suportem do tipo *excellent*.

Tabela 4 - Relação entre as classes de IMPs e a documentação de suporte à determinação das interações

		Classificação IMPs		
		<i>Minor</i>	<i>Moderate</i>	<i>Major</i>
Docu- menta- ção de Suporte	<i>Fair</i>	1 (25,0%)	63 (52,1%)	127 (77,9%)
	<i>Good</i>	3 (75,0%)	44 (36,4%)	27 (16,6%)
	<i>Exce- llent</i>	0 (0,0%)	14 (11,6%)	9 (5,5%)

### Análise Qualitativa das IMPs

No que diz respeito aos medicamentos envolvidos nas IMPs existentes na amostra, 132 fármacos, organizados em 24 classes terapêuticas, estão prescritos na amostra recolhida, sendo que as classes de fármacos que estão presentes num maior número de interações são a dos anti-hipertensores, seguida dos antidepressivos e antidiabéticos orais, correspondendo às percentagens de 21,9%, 14,9% e 14,2%, respetivamente.

Por sua vez, as classes terapêuticas de medicamentos que mais interagem entre si estão apresentadas na tabela 5, assim como os efeitos adversos associados às potenciais interações.

Tabela 5 - Classes farmacoterapêuticas mais prevalentes em IMPs e efeitos potenciais dessas interações

Interações Medicamentosas Potenciais	Número de IMPs (%)	Efeito/Risco Potencial
Anti-Hipertensores + Antidiabéticos Orais	50 (17,4%)	Perda de controlo glicémico (hipoglicemia ou hiperglicemia)
Antiagregantes Plaquetários + Anti-Hipertensores	24 (8,3%)	Diminuição de efeito hipotensor do fármaco anti-hipertensor
Antidepressivos + Antipsicóticos	19 (6,6%)	Arritmia cardíaca
Antidepressivos + Antidepressivos	15 (5,2%)	Síndrome serotoninérgica / Arritmia cardíaca
Antidepressivos + Ansiolíticos	15 (5,2%)	Sedação / Depressão respiratória
Ansiolíticos + Analgésicos	13 (4,5%)	Sedação / Depressão respiratória
Antiagregantes Plaquetários + Antidiabéticos Orais	12 (4,2%)	Perda de controlo glicémico (hipoglicemia)

O fármaco mais vezes presente em IMs, foi Ácido Acetilsalicílico (AAS), presente 44 vezes em IMPs, seguido da metformina, que está presente em 34 potenciais interações.

A interação entre estes dois fármacos foi também uma das mais prevalentes, sendo evidenciada 9 vezes na amostra. Foram ainda descritas 4 interações entre o AAS e fármacos compostos por metformina associada a um outro anti-diabético oral, entre eles a sitagliptina, a vildagliptina e a empaglifozina, perfazendo um total de 13 interações, ou seja, 4,5% da totalidade de IMPs, causadas pela toma concomitante do AAS e de um fármaco contendo metformina na sua composição.

## DISCUSSÃO

### Caracterização da Amostra

No presente estudo foram recolhidos dados maioritariamente pertencentes a utentes do sexo feminino, sendo que, na amostra recolhida, o número de medicamentos prescritos por receita médica varia entre 1 e 13 medicamentos, havendo uma maior prevalência de receitas

médicas com 3 fármacos prescritos.

Ainda assim é possível verificar-se a existência de 88 receitas médicas com 5 ou mais linhas de prescrição, correspondendo a 31,0% das receitas, sendo este um indicador de polimedicação em 31,0% dos pacientes da amostra.

Esta percentagem vai de encontro a outros estudos, entre os quais uma análise transversal da base de dados SHARE (*Survey of Health, Ageing, and Retirement in Europe*), que demonstrou que a prevalência de polimedicação em adultos com mais de 65 anos, definida como a toma concomitante de 5 ou mais medicamentos, encontra-se entre 26,3% e 39,9% em 17 países europeus e Israel<sup>25</sup>.

Um outro estudo realizado na Dinamarca, em 2016, demonstrou que a prevalência de polimedicação no país oscila entre 7,0% na população entre 40 e 49 anos de idade, e 66,0% na população com 90 anos de idade ou mais, havendo, portanto, uma grande variação da prevalência de polimedicação, sendo que a mesma aumenta tendencialmente com a idade. Esse aumento está relacionado com o surgimento de doenças crónicas que exi-

gem terapia farmacológica para controlo das mesmas<sup>26</sup>.

Relativamente a prescrições médicas recolhidas com mais do que um medicamento prescrito, é possível verificar que 132 receitas apresentam pelo menos uma IMP. Em termos percentuais, aproximadamente metade das prescrições apresentam pelo menos uma interação entre as linhas de prescrição, sendo esta uma percentagem aproximada à apresentada no estudo realizado por Melgaço *et al.* (2011), no qual, entre as prescrições analisadas, 77,5% apresentaram no mínimo 1 IMP<sup>27</sup>.

### **Análise Quantitativa das IMPs**

Na totalidade da amostra foram então descritas 288 IMPs em 132 prescrições médicas, sendo que exatamente 50% dessas prescrições apresentam apenas uma potencial interação fármaco-fármaco e existe uma prescrição com 9 IMPs. Quanto à gravidade das IMPs, 56,6% são IMPs major, ou seja, independentemente de algum efeito nefasto efetivamente ocorrer, as utilizações concomitantes dos fármacos envolvidos apresentam uma elevada probabilidade de despoletar IMs possivelmente fatais, que envolvem danos permanentes ou que requererem intervenção médica urgente para minimizar efeitos adversos graves causadas pelas mesmas<sup>7</sup>.

Por outro lado, apenas 4 IMPs *minor* foram descritas, sendo estas que apresentam um menor potencial nefasto na saúde dos doentes.

Relativamente aos mecanismos de interação, o mecanismo que se demonstrou mais prevalente na amostra é o de farmacodinâmica. Este resultado vai de acordo com outros estudos, como o

publicado em 2018 por Nightingale *et al.* que demonstrou que o mecanismo de interação de farmacodinâmica entre a terapêutica farmacológica de adultos com patologias oncológicas, era 87%, ao passo que mecanismos de farmacocinética seriam responsáveis por apenas 13% das IMPs. Este estudo utilizou a mesma base de dados do presente estudo, Micromedex<sup>®</sup>, para análise da terapêutica farmacológicas dos doentes<sup>28</sup>.

Por outro lado, num estudo realizado por Puspitasari *et al.* (2009) o mecanismo de interação mais prevalente foi o farmacocinético, com prevalência de 51,1%. Este estudo analisa apenas IMs associadas a fármacos antihipertensores<sup>29</sup>.

Quase metade das interações potenciais estão relacionadas com efeitos similares ou antagonicos dos medicamentos envolvidos e cerca de 21,0% das interações apresenta um mecanismo desconhecido, de acordo com a base de dados utilizada. Ainda relativamente à classificação das IMPs, a base de dados Micromedex<sup>®</sup> apresenta, para cada uma das interações, uma categorização no que se trata da documentação científica existente, associada à determinação das mesmas. Assim, 191 das interações medicamentosas descritas apresentam documentação de suporte *fair*, sendo esta a denominação apresentada pela base de dados sempre que a documentação científica disponível é reduzida.

Estes resultados vão de acordo com o expectável, visto que, apesar de ser reconhecido pela comunidade científica o potencial desenvolvimento de interações aquando do uso concomitante de fármacos, na sua maioria essas interações ainda se encontram pouco estudadas, assim, a documentação científica

associada à determinação dessas IMs é, na sua maioria, reduzida<sup>10</sup>.

Analisando os resultados é possível verificar-se que mais de três quartos das interações *major* apresentam documentação científica de suporte reduzida, sendo que apenas 5,5% dessas interações são sustentadas por estudos científicos controlados e que estabelecem a existência dessas interações de forma clara. O mesmo acontece com as IMPs *moderate*, cuja maioria apresenta documentação *fair*.

Por outro lado, as interações *minor*, sendo as que se apresentam em menor quantidade na amostra, são suportadas cientificamente por documentação de grau *good*, na sua maioria, ou seja, apresentam documentação de suporte boa para o risco que acarreta na saúde dos doentes.

### **Análise Qualitativa das IMPs**

Observando as classes terapêuticas associadas a IMPs, este estudo demonstrou uma prevalência de fármacos da classe dos anti-hipertensores, antidepressivos e antidiabéticos orais. Deste modo este trabalho difere do que foi realizado por Melgaço *et al.* (2011), em que as classes de maior prevalência são a dos medicamentos do aparelho digestivo, dos fármacos com atuação no sistema nervoso central e dos antibióticos<sup>27</sup>.

Por outro lado, os resultados do presente estudo são maioritariamente concordantes com os do estudo realizado por Nusair *et al.* (2020), no qual os grupos de fármacos mais vezes associados a IMPs foram os anti-hipertensores, especificamente diuréticos e fármacos que atuam no eixo renina-angiotensina, os antidiabéticos e os antiagregantes

plaquetários<sup>30</sup>.

De entre os anticoagulantes orais prescritos 6 vezes ao longo da amostra, realça-se a varfarina, visto que apresenta um elevado potencial de interação com outros fármacos, devido ao seu extenso metabolismo hepático e estreito índice terapêutico<sup>31</sup>.

No que se trata das classes terapêuticas que mais interagem entre si, é verificável que os anti-hipertensores e os antidiabéticos orais são os que apresentam maior percentagem na amostra. Estes fármacos, quando administrados em conjunto, podem resultar num metabolismo alterado da glicose e consequente perda de controlo glicémico por parte do doente, pelo que o mesmo deve manter uma monitorização recorrente dos seus níveis de glicose no sangue<sup>32</sup>.

Em 2015, Samardzic & Bacic-Vrca apresentaram resultados semelhantes aos do presente estudo, visto que, de entre os fármacos mais comuns em IMs com antidiabéticos, realçavam-se os fármacos diuréticos, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, os beta-bloqueadores e os bloqueadores de recetores da angiotensina II<sup>33</sup>.

Por sua vez, e correspondendo a 8,3% das IMPs presentes na amostra, as interações entre antiagregantes plaquetários, tal como o AAS na dosagem de 100mg e 150mg, e anti-hipertensores, estará relacionada com a inibição, por parte do AAS, da formação da prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), um vasodilatador potente envolvido no controlo da pressão arterial, provocando, assim, a diminuição do efeito hipotensor do agente anti-hipertensor, como indicado no estudo de Costa *et al.*, de 2017<sup>34</sup>.

Esta interação, é, porém, questionada

por alguns autores, visto que esse impedimento ocorre mais facilmente em dosagens mais elevadas do AAS, devido ao efeito inibitório da ciclo-oxigenase-2 (COX-2), essencialmente verificável na dosagem de 500mg deste princípio ativo<sup>35</sup>.

Relativamente às interações potenciais entre antidepressivos e antipsicóticos, e entre diferentes antidepressivos, os riscos associados a esta interação baseiam-se no surgimento de arritmias cardíacas e, no caso da utilização concomitante de mais do que um antidepressivo, na síndrome serotoninérgica<sup>36,37</sup>.

### **Mecanismos de Interações Medicamentosas**

Fármacos anticoagulantes como a varfarina, e antidislipídicos, especificamente estatinas como a sinvastatina e a atorvastatina, apresentam-se prescritos de forma recorrente nas receitas médicas recolhidas, sendo que estes fármacos possuem um elevado potencial para o surgimento de IMs *major* quando administrados com outros medicamentos, pelo que se torna importante abordar os seus mecanismos de interação<sup>31</sup>.

Os anticoagulantes orais são utilizados na profilaxia e tratamento de trombozes, sendo que a sua prescrição ocorre essencialmente em doentes idosos polimedicados e que apresentam muitas vezes comorbilidades, tornando-os particularmente suscetíveis a IMs. Devido às especificações deste grupo de fármacos, as IMs podem apresentar consequências graves, levando potencialmente a hemorragias críticas<sup>38</sup>.

As interações com varfarina podem ocorrer ao nível da sua metabolização, quer

pela potenciação, quer pela inibição do citocromo P450, apresentando-se, nesse caso, uma interação farmacocinética. A varfarina é administrada sob a forma de uma mistura racémica: R-varfarina e S-varfarina, sendo o segundo isómero metabolizado pela isoenzima CYP2C9. Assim, quando administrado em conjunto com um inibidor deste citocromo, a varfarina apresenta um efeito anticoagulante aumentado, aumentando o seu risco de causar hemorragias. O contrário acontece quando é administrado concomitantemente com um indutor CYP2C9, diminuindo o efeito anticoagulante do fármaco e o seu potencial terapêutico. Deste modo, sendo os antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de serotonina, como a paroxetina e a fluoxetina, inibidores do CYP2C9, a toma simultânea com a varfarina é contraindicada<sup>39</sup>.

Em termos farmacodinâmicos, a utilização simultânea de varfarina e fármacos diuréticos, por exemplo, pode levar a interações causadas pela redução do volume plasmático inerente ao mecanismo de atuação dos fármacos diuréticos, levando a um aumento da concentração de fatores de coagulação no doente que podem alterar o efeito anticoagulante da varfarina<sup>31</sup>.

As estatinas, por sua vez, fármacos inibidores da HMG-CoA redutase, são largamente prescritas como terapêutica farmacológica no controlo de dislipidemias. As estatinas são consideradas eficazes e seguras, porém os seus efeitos adversos a nível muscular são uma das principais preocupações dos profissionais aquando da prescrição destes fármacos antidislipídicos<sup>40</sup>.

O risco de rabdomiólise (necrose mus-

cular) está associado à utilização de estatinas, sendo um dos efeitos adversos reconhecidos, e aumenta com o uso combinado de fármacos que alterem a farmacocinética das mesmas e a subsequente acumulação deste grupo de fármacos e dos seus metabolitos no corpo do doente.

A inibição do metabolismo hepático das estatinas pela utilização simultânea de fármacos inibidores do CYP3A4 – enzima importante na farmacocinética destes medicamentos - como é exemplo a amlodipina, o alprazolam e a amiodarona, podem resultar num aumento da toxicidade destes fármacos a nível muscular, pelo que a utilização concomitante com esses fármacos é contraindicada<sup>41</sup>.

#### Limitações e Perspetivas Futuras

O presente estudo apresenta como limitações o tempo de recolha de dados, a reduzida área geográfica e consequente dimensão da amostra.

Ainda relativamente à recolha de dados, não foram reunidos dados referentes à idade dos doentes, não havendo, portanto, capacidade de comparação de resultados entre diferentes faixas etárias.

Durante o estudo, a investigadora não teve acesso aos registos clínicos dos doentes, o que também limita a validação das suas respostas, visto que apenas foram analisadas as receitas médicas apresentadas no momento, porém um mesmo utente pode estar a realizar a toma concomitante de mais fármacos prescritos em outras receitas médicas.

Os dados relativos às linhas de prescrição médica foram analisados apenas numa base de dados (Micromedex®), porém, a análise e comparação com outras plataformas pode ser uma mais-va-

lia para o estudo, sendo uma perspetiva a ter em conta no futuro.

Finalmente, o facto de não terem sido recolhidos dados relativos a medicamentos de venda livre também se apresenta como sendo uma limitação.

#### CONCLUSÃO

As IMs apresentam-se, cada vez mais, como sendo fatores representativos do surgimento de problemas de saúde, causando internamentos hospitalares e admissões nas urgências hospitalares.

O estudo das IMs potenciais apresenta um papel importante na diminuição da probabilidade de as mesmas ocorrerem, visto que, através da sua análise, é possível o delineamento de estratégias para limitar a toma de fármacos que interajam entre si. A resposta clínica a um tratamento depende muitas vezes da administração de medicamentos, mas também devem ser tidos em conta outros fatores característicos dos doentes, entre os quais a idade, as suas patologias e as alterações genéticas ou fisiológicas que apresentam, de forma que o tratamento farmacológico se mostre vantajoso e que os riscos associados ao mesmo não ultrapassem os benefícios.

Visto isto, no presente estudo a prevalência de IMPs demonstrou-se elevada, estando presente em cerca de 50% das prescrições recolhidas, e sendo as interações *major* as mais prevalentes.

O número de doentes polimedicados aproxima-se de um terço do total da amostra e os estudos associados à determinação das IMs demonstraram-se reduzidos, levando muitas vezes à determinação de interações tendo em conta apenas o estudo da farmacologia dos fármacos de forma individualizada, e não

especificamente a maneira como estes poderão atuar quando em administração concomitante com outros.

Assim sendo, e apesar de se ter verificado um aumento de informação sobre IM nos últimos anos, e estudos acerca deste tema serem cada vez mais explorados, a capacidade de aplicar os conhecimentos na prática clínica demonstra-se insuficiente.

Espera-se que este trabalho propicie futuras investigações, quer do ponto de vista da análise das IMPs e IMs e do impacto das mesmas no sucesso terapêutico dos doentes, quer do delineamento de possíveis estratégias para ajudarem a minimizar a prevalência dessas interações entre fármacos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andersen, L., Poulsen, B., Poulsen, M., & Krogh, M. (2019). Major drug interactions. In *The ESC Handbook on Cardiovascular Pharmacotherapy*. Oxford, UK: Oxford University Press. Disponível em: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780198759935.001.0001/med-9780198759935-chapter-23>. Acesso em: 22 agosto 2021.
2. Andersson, M.L., Böttiger, Y., Kockum, H. and Eiermann, B. (2018). High Prevalence of Drug–Drug Interactions in Primary Health Care is Caused by Prescriptions from other Healthcare Units. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 122: 512-516. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12939>.
3. Bellosta, S., & Corsini, A. (2017). Statin drug interactions and related adverse reactions: an update. *Expert Opinion on Drug Safety*, 17(1), 25–37. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1394455>.
4. BMJ Group, The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2015). *British National Formulary – Interactions*, BNF 69, 898 – 899.
5. Brewer, Linda & Williams, David. (2012). Drug interactions that matter. *Medicine*, 40. 371-375. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2012.04.008>
6. Corrie, K. & Hardman, JG. (2020). Mechanisms of drug interactions: pharmacodynamics and pharmacokinetics, *Anaesthesia and intensive care medicine*, <https://doi.org/10.1016/j.mpac.2020.02.004>
7. Costa, A. C., Reina-Couto, M., Albino-Teixeira, A., & Sousa, T. (2017). Aspirin and blood pressure: Effects when used alone or in combination with anti-hypertensive drugs. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*, 36(7-8), 551-567.
8. Crader MF, Johns T, Arnold JK. Warfarin Drug Interactions. (2021). [Atualizado a 19Jul2021]. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441964/>. Acesso em: 20 setembro 2021.
9. Francescangeli, J., Karamchandani, K., Powell, M., & Bonavia, A. (2019). The serotonin syndrome: from molecular mechanisms to clinical practice. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), 2288.
10. Guthrie, B., Makubate, B., Hernandez-Santiago, V., & Dreischulte, T. (2015). The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC medicine*, 13, 74. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0322-7>.

11. Hill M., Hill A. (2007) Investigação por Questionário, Edições Sílabo, 2ª Edição. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.2/8497>.
12. Hines, L. E., Malone, D. C., & Murphy, J. E. (2012). Recommendations for generating, evaluating, and implementing drug-drug interaction evidence. *Pharmacotherapy*, 32(4), 304–313. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.2012.01024.x>.
13. Hirota, T., Fujita, Y., & Ieiri, I. (2020). An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 16(9), 809–822. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1801634>.
14. Holm, J., Eiermann, B., Eliasson, E., & Mannheimer, B. (2014). A limited number of prescribed drugs account for the great majority of drug-drug interactions. *European journal of clinical pharmacology*, 70(11), 1375–1383. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1745-3>.
15. Infarmed (2021). *Prontuário Terapêutico Online – Anexo 7: Interações importantes*. Disponível em: <https://app10.infarmed.pt/prontuario/navegavalores.php?id=522>. Acesso em: 12 janeiro 2021.
16. Kim, S. H., Suh, Y., Ah, Y. M., Jun, K., & Lee, J. Y. (2019). Real-world prevalence of potential drug-drug interactions involving oral antineoplastic agents: a population-based study. *Supportive Care In Cancer: Official Journal Of The Multinational Association Of Supportive Care In Cancer*. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05204-2>.
17. Kornholt, J., & Christensen, M. B. (2020). Prevalence of polypharmacy in Denmark. *Dan med J*, 1.
18. Leinonen, V. M., Varis, J., Vesalainen, R., Päivärinta, J., Sillanpää, M., & Kantola, I. (2011). Low-dose acetylsalicylic acid and blood pressure control in drug-treated hypertensive patients. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation: official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 18(1), 136–140. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e32833ace3a>.
19. May, M., & Schindler, C. (2016). Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 7(2), 69–83.
20. Melgaço, T. B., Carrera, J. S., Nascimento, D. E. B., & Maia, C. D. S. F. (2011). Polifarmácia e ocorrências de possíveis interações medicamentosas. *Rev Paraense Med [Internet]*, 25(1).
21. Meslin, S., Zheng, W. Y., Day, R. O., Tay, E., & Baysari, M. T. (2018). Evaluation of Clinical Relevance of Drug-Drug Interaction Alerts Prior to Implementation. *Applied clinical informatics*, 9(4), 849–855. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676039>.
22. Midão L., Giardini A., Menditto E. (2018). Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Arch Gerontol Geriatr*, 78: 213–220.
23. Nightingale, G., Pizzi, L. T., Barlow, A., Barlow, B., Jacisin, T., McGuire, M. & Chapman, A. (2018). The prevalence of major drug-drug interactions in older adults with cancer and the role of clini-

cal decision support software. *Journal of Geriatric Oncology*, 9(5), 526-533.

24. Nusair, M. B., Al-Azzam, S. I., Arabyat, R. M., Amawi, H. A., Alzoubi, K. H., & Rabah, A. A. (2020). The prevalence and severity of potential drug-drug interactions among adult polypharmacy patients at outpatient clinics in Jordan. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28(2), 155-160.

25. Osterhoudt KC, Penning JC. (2011) Drug toxicity and poisoning. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw-Hill. p. 77-8, 763.

26. Patton, K., & Borshoff, D. C. (2018). Adverse drug reactions. *Anaesthesia*, 73 Suppl 1, 76–84. <https://doi.org/10.1111/anae.14143>.

27. Phansalkar, S., Desai, A. A., Bell, D., Yoshida, E., Doole, J., Czochanski, M., ... & Bates, D. W. (2012). High-priority drug-drug interactions for use in electronic health records. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 19(5), 735-743.

28. Puspitasari, H. P., Aslani, P., & Krass, I. (2009). A review of counseling practices on prescription medicines in community pharmacies. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 5(3), 197-210.

29. Rekić, D., Reynolds, K. S., Zhao, P., Zhang, L., Yoshida, K., Sachar, M., Piquette Miller, M., Huang, S. M., & Zineh, I. (2017). Clinical Drug-Drug Interaction Evaluations to Inform Drug Use and Enable Drug Access. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106(9), 2214–2218. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.04.016>.

30. Rodrigues, Aline Teotonio,

Stahlschmidt, Rebeca, Granja, Silvia, Pilger, Diogo, Falcão, Antonio Luis Eiras, & Mazzola, Priscila Gava. (2017). Prevalence of potential drug-drug interactions in the intensive care unit of a Brazilian teaching hospital. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53(1), e16109. Epub April 20, 2017. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902017000116109>.

31. Ryu, J. Y., Kim, H. U., & Lee, S. Y. (2018). Deep learning improves prediction of drug-drug and drug-food interactions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(18), E4304–E4311. <https://doi.org/10.1073/pnas.1803294115>.

32. Samardzic, I., & Bacic-Vrca, V. (2015). Incidence of potential drug-drug interactions with antidiabetic drugs. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70(6), 410-415.

33. Serviço Nacional de Saúde (2018). *Retrato da Saúde*. Ministério da Saúde: Lisboa.

34. Serviço Nacional de Saúde (2020). *Relatório Anual 2019 - Acesso a Cuidados de Saúde nos Estabelecimentos do SNS e Entidades Convencionadas*. Ministério da Saúde: Lisboa.

35. Sicouri, S., & Antzelevitch, C. (2018). Mechanisms underlying the actions of antidepressant and antipsychotic drugs that cause sudden cardiac arrest. *Arrhythmia & electrophysiology review*, 7(3), 199.

36. Tan, C. S. S., & Lee, S. W. H. (2021). Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: A systematic review. *British Journal of Clinical Phar-*

macology, 87(2), 352-374. <https://doi.org/10.1111/bcp.14404>.

37. Tannenbaum, C. & Sheehan, N. L. (2014). Understanding and preventing drug–drug and drug–gene interactions. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 7:4, 533-544, <https://doi.org/10.1586/17512433.2014.910111>.

38. Wang, B. (2008). Drug-Drug Interactions in Pharmaceutical Develop-

ment. In A. P. Li (Ed.) (pp. 2–5). John Wiley & Sons.

39. World Health Organization. (1972). *International Drug Monitoring: The Role of National Centers*. Technical Report Series No. 498, World Health Organization, Geneva.

40. World Health Organization. (2005). *WHO Drug Information*. Vol 19, 3-4. World Health Organization, Geneva.