



Potenciais interações medicamentosas em pacientes diabéticos e/ou hipertensos: a população idosa como grupo de risco

Potential drug interactions in diabetic and or hypertensive patients:
the elderly population as a risk group

Posibles interacciones farmacológicas en pacientes diabéticos y/o hipertensos:
la población anciana como grupo de riesgo

Monalisa Silva Matos¹, Paulo Monteiro Araujo¹, Talissa Brenda de Castro Lopes¹, Susan Catherine Lima Lemos¹, Marcília Pinheiro da Costa¹, Marcia dos Santos Rizzo^{1*}.

RESUMO

Objetivo: Estimar as interações medicamentosas potenciais (IMPs) a partir de prescrições médicas para indivíduos maiores de 18 anos, diagnosticados com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e/ou diabetes mellitus (DM), em uma unidade de pronto atendimento. **Métodos:** Estudo quantitativo, do tipo documental, descritivo e retrospectivo, realizado com auxílio da *Drug Interaction Checker* do *DrugBank* para avaliação e estratificação das IMPs. **Resultados:** 58,2% dos pacientes atendidos apresentavam 60 anos ou mais, com maior prevalência para a HAS. Foram encontradas 434 IMPs, sendo estas classificadas, de acordo com a gravidade, em alta (2,8%), moderada (51,6%) e baixa (45,6%). Destas, 43,3% possuíam efeito aditivo entre os fármacos envolvidos na IMP, 40,3% teriam o efeito terapêutico de um dos fármacos reduzido pelo outro, e em 15,9% ocorreria exposição aumentada a determinado medicamento. **Conclusão:** O conhecimento das IMPs na população idosa com HAS e/ou DM torna-se primordial para o sucesso de um protocolo farmacológico, uma vez que estes pacientes apresentam maior risco de deflagração de eventos adversos.

Palavras-chave: Polimedicação, Diabetes Mellitus, Hipertensão, Efeitos Adversos, Saúde Pública.

ABSTRACT

Objective: To estimate potential drug interactions based on medical prescriptions for individuals over 18 years of age, diagnosed with systemic arterial hypertension and/or diabetes mellitus, in an emergency care unit. **Methods:** Quantitative, documentary, descriptive and retrospective study, carried out with the help of DrugBank's Drug Interaction Checker to evaluate and stratify potential drug interactions. **Results:** 58.2% of patients treated were aged 60 or over, with a higher prevalence of systemic arterial hypertension. 434 potential drug interactions were found, which were classified, according to severity, as high (2.8%), moderate (51.6%) and low (45.6%). Of these, 43.3% had an additive effect between the drugs involved in the potential drug interaction, 40.3% would have the therapeutic effect of one of the drugs reduced by the other, and in 15.9% there would be increased exposure to a given drug. **Conclusion:** The knowledge of possible pharmacological interactions in the elderly population with systemic arterial hypertension and/or diabetes mellitus is essential for the success of a pharmacological protocol, as these patients have a greater risk of suffering adverse events.

Keywords: Polypharmacy, Diabetes Mellitus, Hypertension, Adverse Drug Reactions, Public Health.

¹ Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina – PI.

RESUMEN

Objetivo: Estimar posibles interacciones farmacológicas con base en prescripciones médicas de personas mayores de 18 años, diagnosticadas con hipertensión arterial sistémica y/o diabetes mellitus, en una unidad de atención de emergencia. **Métodos:** Estudio cuantitativo, documental, descriptivo y retrospectivo, realizado con ayuda del *Drug Interaction Checker* de *DrugBank* para evaluar y estratificar posibles interacciones medicamentosas. **Resultados:** El 58,2% de los pacientes atendidos tenían 60 años o más, con mayor prevalencia de hipertensión arterial sistémica. Se encontraron 434 posibles interacciones medicamentosas, las cuales se clasificaron, según su gravedad, en alta (2,8%), moderada (51,6%) y baja (45,6%). De ellos, el 43,3% tendría un efecto aditivo entre los fármacos implicados en la potencial interacción farmacológica, el 40,3% tendría el efecto terapéutico de uno de los fármacos reducido por el del otro y en el 15,9% habría una mayor exposición a un determinado fármaco. **Conclusión:** El conocimiento de las posibles interacciones farmacológicas en la población anciana con hipertensión arterial sistémica y/o diabetes mellitus es esencial para el éxito de un protocolo farmacológico, ya que estos pacientes tienen mayor riesgo de sufrir eventos adversos.

Palabras clave: Polifarmacia, Diabetes Mellitus, Hipertensión, Evento Adverso, Salud pública.

INTRODUÇÃO

As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) são um grupo de entidades nosológicas que mais ocasionam mortes no Brasil, equivalendo a 55% das notificações de óbito no ano de 2019 (FELICIANO SCC, et al., 2023). Entre as DCNT destacam-se a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o diabetes mellitus (DM), estando associadas a inúmeros fatores de risco, sejam eles intrínsecos (idade, sexo e raça) e/ou extrínsecos (estilo de vida) (GIMENES C, et al., 2016). A prevalência das DCNT no país entre 2013 e 2019 apresentou oscilações, ocorrendo elevação para o DM e diminuição na prevalência das Doenças do Aparelho Circulatório (DAC) geral entre os anos de 2008 e 2013, voltando a crescer em 2019 (SIMÕES TC, et al., 2021).

O Nordeste é uma das regiões brasileiras que apresenta menor proporção de indivíduos com HAS e DM autorreferida pela população de 18 anos de idade ou mais, com 19,4% e 5,4%, respectivamente. No estado do Maranhão, a prevalência estimada é que existam cerca de 349.128 indivíduos cadastrados no programa Hipertensão Arterial e Diabetes (HIPERDIA), com 74,2% apresentando HAS, 19,8% com HAS e DM, e 5,6% com DM. Quanto ao município de Caxias, o Ministério da Saúde estima que existam 20 mil pessoas com HAS e DM (SOEIRO VMS, et al., 2019).

A HAS e a DM estão geralmente associadas, não sendo raro encontrar pacientes que fazem o uso de anti-hipertensivos e antidiabéticos concomitantemente, possibilitando maior risco de interações medicamentosas potenciais (IMPs) e suas consequências (FLOR LS e CAMPOS MR, 2017).

Além disso, o envelhecimento populacional é um fenômeno natural que ocorre por diversos fatores, sendo relacionado a uma sobrecarga nos sistemas de saúde ao redor do globo. Este fenômeno relaciona-se também com o aumento na incidência de multimorbidade, promovendo o uso de um número maior de medicamentos para seu manejo.

Alguns medicamentos podem ser considerados inapropriados para idosos como, por exemplo, os enquadrados nos critérios Beers que, quando associados ou não a outros medicamentos, podem levar à ocorrência de reações adversas a medicamentos (RAMs) (XING XX, et al., 2019).

Fato corroborado quando se observou os resultados de uma meta-análise que sintetizou as RAMs e os eventos adversos a medicamentos (EAM), que seriam evitáveis, em diversos estabelecimentos de saúde e que, na maioria dos casos, encontravam-se em ambientes de atendimento especializado para idosos (HODKINSON A, et al., 2020).

Diante disso e sendo a polifarmácia um problema de saúde pública e econômico na população mundial, o uso exagerado de medicamentos, especialmente em pacientes envelhecidos e portadores de doenças

crônicas, predispõe ao maior risco de ocorrência de eventos adversos. A maioria dos fármacos são metabolizados pelo sistema de oxidases de função mista hepático, em especial o citocromo P450 (CYP450), e tais interações ocorrem quando essa enzima é utilizada por dois ou mais fármacos, seja por inibição reversível ou não do CYP450 (BOMBELLI A, et al., 2023; DEODHAR M, et al., 2020),

Este nível de complexidade fisiológica torna-se crítico na população de meia idade, uma vez que as RAMs e os EAMs estão diretamente relacionadas a uma deficiência na biotransformação e eliminação de fármacos (LEÃO DFL, et al, 2014; PINTO NBF, et al., 2014).

As interações entre fármacos são classificadas como sinérgicas, aditivas ou antagônicas, sendo esses termos muitas vezes mal utilizados, inclusive porque boa parte destas interações não são detectadas pelo clínico de forma observacional. Portanto, há uma grande complexidade de respostas pelos diversos sistemas orgânicos frente a polifarmácia, e isso pode ocasionar uma falha no tratamento ou ocorrência de RAMs, influenciando negativamente a segurança dos pacientes e aumentando os custos com os cuidados em saúde (BOMBELLI A, et al., 2023; HAUBEN M, 2023).

Ainda, a polifarmácia é um evento comum entre os indivíduos idosos, mas o resultado adverso advindo desta prática ainda não está claro. Em um estudo de revisão sistemática e de meta-análises correlacionando eventos adversos associados a polifarmácia em idosos verificou que esta hipótese não era unânime entre os vários estudos, pois apesar de existirem artigos que associavam positivamente essa relação, outros apresentaram resultados conflitantes, principalmente no contexto da multimorbidade e aumento do envelhecimento da população (DAVIES LE, et al., 2020). Apesar de ser difícil estabelecer a causalidade entre agravos e as IMPs, sua previsão e manejo pode contribuir na melhora efetiva da segurança do paciente (SECOLI SR, 2010).

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi caracterizar as possíveis IMPs a partir de prescrições médicas para indivíduos adultos e com diagnósticos de HAS e/ou DM atendidos em uma unidade de pronto atendimento (UPA), destacando a relação do indivíduo idoso e certos fatores de risco associados.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo quantitativo, do tipo documental, descritivo e retrospectivo. A pesquisa foi realizada com os dados de prontuários de uma UPA da cidade de Caxias (MA), sendo este estabelecimento de saúde classificado como de porte III. Além do município de Caxias, esta UPA também atende as cidades maranhenses de Aldeias Altas, São João do Sóter, Afonso Cunha, Buriti e Duque Bacelar.

A pesquisa foi realizada entre os meses de julho de 2016 a dezembro de 2018. Para o cálculo da amostra, segundo critério de Levine e colaboradores, considerou-se um erro amostral de 5% e nível de confiança de 95% (LEVINE DM, et al, 2000). Com base na estimativa amostral total para o período, selecionou-se 373 prontuários, segundo critérios de inclusão e exclusão.

Incluiu-se prontuários de indivíduos com idade acima de 18 anos, com diagnóstico clínico de DM e/ou HAS, e em tratamento farmacológico com dois ou mais fármacos. Os critérios de exclusão basearam-se no descarte dos prontuários que não contivessem todas as informações necessárias para a realização da pesquisa.

A coleta de dados concentrou-se nas seguintes informações contidas em um formulário próprio da UPA: idade, diagnóstico de HAS e/ou DM, município de domicílio; e os medicamentos prescritos. Considerou-se em situação de polifarmácia o indivíduo com prescrição de quatro ou mais medicamentos no mesmo espaço temporal, conforme o conceito estabelecido pela Organização Mundial de Saúde, e de pessoa idosa aquela com 60 anos completos ou mais (WHO, 2017).

Com a lista de medicações prescritas por paciente, utilizou-se o *DrugBank* por meio de sua ferramenta "*Drug Interaction Checker*" para avaliação das IMPs, sendo classificadas por esta base em três categorias de gravidade: *major*, *moderate* e *minor* (em tradução direta: maior, moderada e menor, respectivamente).

Ainda, o banco de dados *DrugBank* alerta para o fato de não ser encontradas interações entre dois medicamentos durante uma busca, haja vista que não significa, necessariamente, que não existam interações potenciais (WISHART DS, et al., 2018). Esta lista de medicações foi atualizada durante o mês de setembro de 2023.

As informações complementares foram tabuladas em software Excel®, em sua versão Microsoft 365®, e utilizado o programa JASP 0.17.3 para análise estatística por meio do cálculo de *odds ratios*, sendo complementado pelo teste exato de Fisher. Também foi realizado o teste U de Mann-Whitney e a construção da figura por esse software. Para todas as análises estáticas considerou-se significativo o valor de $p \leq 0,05$.

Esse estudo foi desenvolvido em concordância com a Resolução nº 466/2012, e suas Complementares, e pela Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), com aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí sob o parecer N° 2.563.662 e registrado na Plataforma Brasil sob o CAAE 85724418.1.0000.5214.

RESULTADOS

Foram incluídos 373 prontuários de pacientes atendidos durante dois anos e seis meses em uma UPA do município de Caxias, conforme critérios de inclusão e de exclusão pré-estabelecidos nos métodos. De acordo com a Tabela 1, a população estudada, em sua maioria, era composta por idosos (indivíduos com faixa etária acima dos 60 anos de idade) em 58,2% dos prontuários ($n = 217$), de sexo feminino (60,9% - $n = 227$), moradores do município de Caxias (88,5% - $n = 330$) e diagnosticados com HAS (66,8% - $n = 249$).

Tabela 1 - Caracterização das variáveis em relação a faixa etária de pacientes atendidos ($N = 373$) em uma UPA de Caxias (MA), no período de julho de 2016 a dezembro de 2018.

	Adulto (18 – 59 anos) n (%)	Idoso (60 anos ou mais) n (%)
Sexo		
Feminino	83 (22,2%)	144 (38,6%)
Masculino	73 (19,6%)	73 (19,6%)
Município de domicílio		
Caxias	137 (36,8%)	193 (51,9%)
Outras	19 (5,1%)	24 (6,5%)
Agravo observado		
HAS	109 (29,2%)	140 (37,5%)
DM	29 (7,8%)	23 (6,2%)
DM e HAS	18 (4,8%)	54 (14,5%)

Legenda: HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabetes mellitus; HAS e DM: Hipertensão arterial sistêmica e Diabetes mellitus; n: número de indivíduos.

Fonte: Matos MS, et al., 2024.

Na população estudada existia diferença estaticamente significativa na composição dos indivíduos em relação a faixa de idade e o sexo (OR 1,73, $p = 0,013$ (95% IC 1,11 - 2,71)). Ainda, também se observou associação entre a faixa idade e a presença de HAS e DM (OR 2,53, $p = 0,001$ (95% IC 1,39 – 4,82)). Vale destacar que indivíduos idosos tiveram maior probabilidade de serem internados (OR 5,45, $p = 0,0002$ (95% IC 1,58 - 29,05)).

Todavia não foi observada relação estatisticamente significativa entre a faixa de idade e a polifarmácia na população estudada, conforme demonstrado na **Tabela 2**.

Tabela 2 - Odd's ratio e teste exato de Fisher para variáveis em relação a faixa etária.

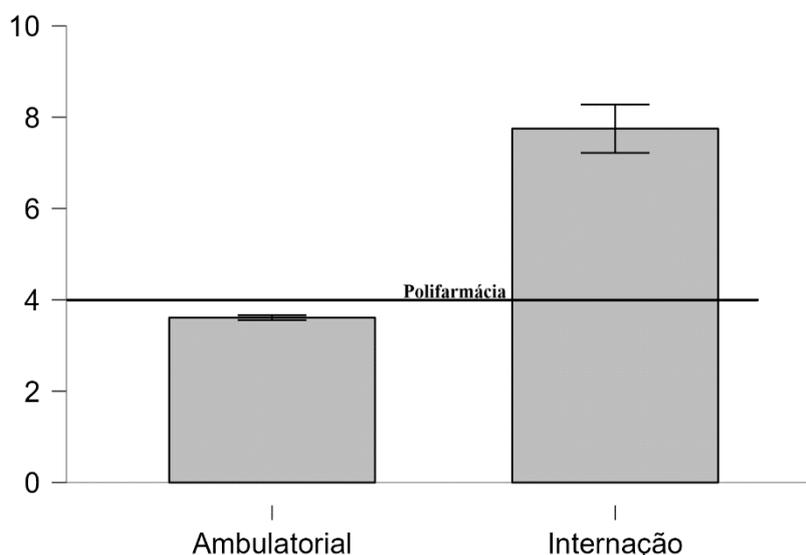
Internação			
	Não	Sim	Total
Adultos	153	3	156
Idosos	196	21	217
Total	349	24	373
OR 5,45, p = 0,0002 (95% IC 1,58 - 29,05)			
Sexo			
	Masculino	Feminino	Total
Adultos	73	83	156
Idosos	73	144	217
Total	146	227	373
OR 1,73, p= 0,013 (95% IC 1,11 - 2,71)			
Presença de HAS e DM			
	HAS ou DM	HAS e DM	Total
Adultos	138	18	156
Idosos	163	54	217
Total	301	72	373
OR 2,53, p = 0,001 (95% IC 1,39 – 4,82)			
Polifarmácia			
	Não	Sim	Total
Adultos	91	65	156
Idosos	104	113	217
Total	195	178	373
OR 1,52, p = 0,058 (95% IC 0,98 – 2,36)			

Legenda: HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabetes mellitus; HAS e DM: Hipertensão arterial sistêmica e Diabetes mellitus, IC: Intervalo de confiança, OR: *Odds Ratio*.

Fonte: Matos MS, et al., 2024.

Quanto a quantidade de medicamentos, a média por indivíduo foi de 3,61 medicamentos com desvio-padrão de 1,5 para o âmbito ambulatorial, e de 7,75 com desvio-padrão de 3,18 para os casos de internação, tendo a quantidade máxima de 14 e 15 medicamentos, e mínima de 2 e 3, respectivamente. Na Figura 1 é possível observar que existe diferença na quantidade de medicamentos utilizados durante a internação em comparação com as consultas ambulatoriais, sendo corroborado pelo teste U de Mann-Whitney $U=880$, $p<0,001$.

Figura 1 - Quantidade de medicamentos e desvio padrão para a população estudada durante consulta ambulatorial ou a internação na UPA de Caxias (MA).



Fonte: Matos MS, et al., 2024.

De acordo com a **Tabela 3**, foram encontradas 434 IMPs classificadas, de acordo com a gravidade, em alta para 2,8% dos eventos ($n = 12$), 51,6% como moderadas ($n = 224$), e em 45,6% como menores ($n = 198$). Destas IMPs, em 188 casos (43,3%) mostravam efeito aditivo entre os fármacos envolvidos, em 175 eventos (40,3%) o efeito terapêutico de um fármaco poderia ser reduzido pelo outro, em 69 (15,9%) havia a possibilidade de haver um aumento de exposição a determinado fármaco e, por fim, duas (0,5%) interações apresentavam mecanismo desconhecido.

As IMPs mais frequentemente observadas nas prescrições de pacientes atendidos na UPA de Caxias (MA) foram referentes ao uso concomitante de inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e de bloqueadores de receptores de angiotensina com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), o que poderia predispor esses pacientes ao desenvolvimento de um quadro clínico de disfunção renal e / ou aumento da pressão arterial. Porém, outra prescrição médica constante foi a do uso concomitante de diuréticos tiazídicos e de AINEs e, nesse caso, a associação medicamentosa poderia ter potencial de reduzir a eficácia diurética e com possível risco de nefrotoxicidade.

Tabela 3 - Interações medicamentosas potenciais e mecanismo em pacientes atendidos na UPA de Caxias (MA), no período de julho de 2016 até dezembro de 2018.

IMP encontrada	Mecanismo	N
Maior		
Dexametasona + Nifedipino/Escopolamina	Aumento do metabolismo por indução enzimática da CYP3A4 pela Dexametasona (Redução do efeito terapêutico)	7
Dipirona + Espironolactona	Maior risco de elevação dos níveis de potássio sérico (Efeito aditivo)	3
Clopidogrel + Sinvastatina	Diminuição do metabolismo por inibição enzimática da CYP2C8 pelo clopidogrel (Aumento de exposição a Sinvastatina)	1
Loxapina + Metoclopramida	Aumento do risco de efeitos extrapiramidais e discinesia tardia (Efeito aditivo)	1
Total		12
Moderada		
Dipirona + Diclofenaco/Hidroclorotiazida/Furosemida	Aumento do risco de nefrotoxicidade (Efeito aditivo)	75
Diclofenaco + Losartana/Captopril/Enalapril/Valsartana	Aumento do risco de insuficiência renal, hipercalemia e hipertensão (Efeito aditivo)	56
Tramadol + Dexametasona/Ranitidina/Diazepam	Diminuição do metabolismo por inibição da CYP3A4/2D6 (Aumento da exposição ao Tramadol)	22
Hidroclorotiazida + Diclofenaco; Furosemida + Hidrocortisona	Inibição do OAT3 pelo diclofenaco e furosemida (Aumento da exposição da Hidroclorotiazida/Hidrocortisona)	14
Insulina + Metoclopramida	Aumento do efeito da insulina, por retardamento da velocidade de trânsito gástrico (Aumento da exposição a insulina)	10
Bromazepam + Diazepam; Bromazepam + Tramadol; Metoclopramida + Diazepam/bromazepam	Fármacos depressores do CNS podem ter efeito aditivo ou sinérgico (Efeito aditivo)	8
Metoclopramida + Tramadol	Aumento do risco de síndrome serotoninérgica (Efeito aditivo)	7
Diclofenaco + Atenolol	Diminuição do efeito anti-hipertensivo do atenolol (Redução do efeito terapêutico)	6
Dipirona + Digoxina	A dipirona reduz a função renal, afetando a excreção da digoxina (Aumento de exposição)	4
Diclofenaco + Furosemida	AINEs reduzem a eficácia de diuréticos pela diminuição da resposta natriurética (Redução do efeito terapêutico)	4

IMP encontrada	Mecanismo	N
Hidroclorotiazida + Hidrocortisona	Fármacos que possuem o risco de desencadear distúrbios hidroeletrólíticos podem ter efeito aditivo (Efeito aditivo)	4
Insulina + Levofloxacina/Ciprofloxacina	As fluoroquinolonas podem aumentar a liberação da insulina pancreática (Aumento da exposição a insulina)	2
Morfina + Furosemida/Hidroclorotiazida	Opioides podem induzir a liberação de hormônio antidiurético, reduzindo a eficácia de diuréticos (Redução do efeito terapêutico)	2
Metoclopramida + Digoxina	Diminuição da concentração sérica da digoxina, por aumento da velocidade esvaziamento gástrico (Redução do efeito terapêutico)	2
Ciprofloxacina + Metronidazol	Diminuição do metabolismo por inibição enzimática da CYP3A5 pela ciprofloxacina (Aumento da exposição ao Metronidazol)	1
Clortalidona + Hidrocortisona	A Hidrocortisona pode aumentar o risco de desenvolvimento de hipocalcemia da clortalidona (Efeito aditivo)	1
Diclofenaco + Digoxina	Aumento da concentração sérica da digoxina, possivelmente por diminuição da secreção renal (Aumento de exposição)	1
Midazolam + Ranitidina	Aumento da concentração sérica, pelo do pH gástrico estomacal (Aumento de exposição)	1
Insulina + Ácido acetilsalicílico	Altas doses de salicilatos tem um efeito hipoglicemiante, potencializando o efeito da insulina (Aumento da exposição)	1
Clopidogrel + Diclofenaco	Aumento do risco de sangramentos (Efeito aditivo)	1
Midazolam + Fentanil	Aumento do risco de depressão respiratória (Efeito aditivo)	1
Levofloxacina + Hidrocortisona	Aumento do risco de tendinopatia (Mecanismo desconhecido)	1
Total		224
Menor		
Dipirona + Captopril/Losartana/Enalapril/Atenolol/Carvedilol/Valsartana/Telmisartana	Diminuição do efeito anti-hipertensivo pela capacidade hipertensiva da dipirona (Redução do efeito terapêutico)	154
Dexametasona + Diclofenaco	Fármacos que possuem o risco de desencadear irritação gastrointestinal podem ter efeito aditivo (Efeito aditivo)	26
Glibenclamida + Ranitidina	Diminuição do metabolismo por inibição enzimática da CYP2C9 pela ranitidina (Aumento da exposição ao Glibenclamida)	6
Hidroclorotiazida + Escopolamina	Anticolinérgicos podem aumentar a biodisponibilidade de diurético tiazídicos ou similares (Aumento de exposição da Hidroclorotiazida)	4
Captopril + Morfina	Fármacos que possuem o risco de desencadear hipotensão podem ter efeito aditivo (Efeito aditivo)	2
Digoxina + Sinvastatina	A coadministração desses medicamentos pode aumentar os níveis de digoxina (Mecanismo desconhecido)	1
Fentanil + Nifedipino	Fármacos que possuem o risco de desencadear bradicardia podem ter efeito aditivo (Efeito aditivo)	1
Heparina + Dipirona	Fármacos que possuem o risco de desencadear hipercalemia podem ter efeito aditivo (Efeito aditivo)	1

IMP encontrada	Mecanismo	N
Fentanil + Ranitidina	Redução de excreção por concorrência dos mesmos mecanismos de clearance renal (Aumento de exposição a ambas)	1
Amitriptilina + Diclofenaco	Aumento do risco de sangramento gastrointestinal, pela combinação de efeito antiplaquetário e inibição da recaptação de serotonina pelas plaquetas (Efeito aditivo)	1
Dipirona + Levofloxacina	A dipirona reduz a função renal, diminuindo a excreção do Levofloxacino (Aumento de exposição ao Levofloxacino)	1
Total		198
Total geral		434

Legenda: OTA3: Transportador de ânions orgânicos 3; AINE: Anti-inflamatórios não esteroides; CNS: Sistema Nervoso Central.

Fonte: Matos MS, et al., 2024.

DISCUSSÃO

Mais da metade da população (58,2%) estava incluída na faixa etária acima de 60 anos, com idade média de 61,85 anos, corroborando com outro estudo realizado com população de faixa etária semelhante (GIMENES C, et al., 2016). Ainda, 60,9% dos pacientes atendidos eram do sexo feminino, resultado este verificado em outros estudos, o que indica um comportamento de gênero mais preocupado com os cuidados com a saúde.

Por outro lado, grande parte dos pacientes do sexo masculino, culturalmente, costumam negar a possibilidade de adoecimento, sendo preconceituosos e arduos à prevenção de doenças e aos respectivos protocolos de tratamento e, conseqüentemente, protelando a procura por serviços de saúde (ESTEVES M, et al., 2017; LEVORATO CD, et al., 2014). Além disso, o sexo feminino possui maior expectativa de vida, da mesma forma que apresenta maior presença de multimorbidades que se interligam com o aumento da idade (GUIMARÃES RM e ANDRADE FCD, 2020), o que induz a prescrição para múltiplos tratamentos.

Quanto a localidade de residência dos pacientes, 88,47% eram moradores da própria cidade, achado semelhante ao trabalho de Cassettari SSR e de Mello ALSF (2017) realizado na cidade de Florianópolis (SC), cuja maior parte dos usuários das UPAs eram de indivíduos pertencentes ao mesmo distrito, e que geralmente as procuravam por atendimento em decorrência de sua proximidade.

Além disso, o paciente não leva em consideração apenas a localização do serviço de atendimento, mas que a UPA seja um local que satisfaça suas necessidades de saúde. Vale ressaltar que as UPAs são locais voltados ao atendimento de forma rápida e em situações de urgência, embora estas unidades estejam sendo bastante utilizadas para casos ambulatoriais que poderiam ser resolvidos pela atenção básica (OLIVEIRA SN, et al., 2015).

A maior prevalência de indivíduos por agravo observado foi de idosos portadores HAS, uma vez que, com o avanço da idade, a prevalência desta doença aumenta neste grupo de indivíduos. Além disso, hábitos comportamentais como tabagismo, obesidade e sedentarismo são considerados fatores de risco concorrentes nesta população (BUDREVICIUTE A, et al., 2020). O número de atendimentos a essa faixa etária é crescente e sugere a presença de diversos fatores, dentre os quais a maior vulnerabilidade a iatrogenias (TEIXEIRA JJM, et al, 2017), probabilidade de prolongado tempo de internação com o avanço da idade, associado a um maior risco de eventos adversos (LATHAM LP e ACKROYD-STOLARZ S, 2014).

No que concerne a quantidade de medicamentos consumidos por indivíduo, os valores foram próximos a realidade de Marin MJS, et al. (2008), na qual a média ficou em 2,9 medicamentos. Todavia, a comunidade estudada era advinda de uma Unidade de Saúde de Família (USF) que, apesar de sua maioria idosa, nem sempre consumia medicamentos. Por outro lado, um estudo realizado em um serviço de saúde comunitária,

ligado a um grupo hospitalar de Porto Alegre (RS), apresentou um valor mais elevado no consumo medicamentoso, com 3,2 medicamentos por indivíduo e DP de 2,5 (FLORES LM e MENGUE SS, 2005). Com base nesses dois anteriores estudos e nos resultados obtidos neste estudo, seria lícito concluir que o maior consumo medicamentoso entre idosos também apresenta interferência sociodemográfica.

Ainda, existe uma tendência de aumento no número de medicamentos consumidos relacionados com a idade e o nível de cuidado. O estudo de Flaherty observou essa relação, constatando um aumento na quantidade de medicamentos consumidos de 3,9 a 4,8, em âmbito ambulatorial, para 6,0 a 7,2 em idosos que estavam em cuidado domiciliar ou casas de cuidado (FLAHERTY JH, et al., 2000). Convém salientar que o uso de múltiplos medicamentos cresce junto com a expectativa de vida, principalmente em idosos com multimorbidade, aumentando o risco de efeitos adversos, bem como o de interações medicamentosas (WHO, 2017).

Neste contexto, os resultados obtidos em nosso estudo corroboram com tais informações, destacando que o limite para a polifarmácia foi notadamente ultrapassado para pacientes internados (quantidade máxima de 14 e 15 medicamentos), e que 52% dos pacientes idosos atendidos na UPA encontravam-se em regime de polifarmácia, um aumento de 74% no consumo de medicamentos em relação a população adulta em polifarmácia.

Associado a isso, com o recente estado de pandemia relacionado a COVID-19, a presença de multimorbidades foi associada ao desenvolvimento da forma grave desta doença, principalmente na população idosa e com doenças cardiometabólicas (MCQUEENIE R, et al., 2020). Indo além, a polifarmácia no contexto da COVID-19 foi associada ao risco de hospitalização e ao óbito, como observado em um estudo de coorte canadense realizado em pacientes adultos, o que representa um risco de maior vulnerabilidade para esta infecção por parte desses pacientes (SIROIS C, et al., 2022).

Diversos estudos abordam a complexidade na compreensão sobre as IMPs, sendo muitas delas não detectadas ou sub reconhecidas. Tais trabalhos embasam a construção de um conhecimento multidisciplinar que permita a tomada de decisões baseadas em evidências (OLIVEIRA SN, et al., 2023; PINTO NBF, et al., 2014), cujo objetivo seria o de minimizar riscos e danos relacionados aos medicamentos, promovendo maior segurança para o paciente e melhoria na efetividade do tratamento preconizado.

As IMPs são frequentemente encontradas, sendo seus resultados potencialmente negativos (diminuição da eficácia terapêutica, aumento da toxicidade) ou positivos (aumento da eficácia ou efeito corretivo sobre a reação adversa consequente ao uso de um deles). Mesmo assim, as IMPs são consideradas eventos evitáveis, passíveis de prevenção e de intervenção e, por isso, condutas de redução e adição de medicamentos durante o tratamento do paciente devem ser monitorados (HODKINSON A, et al., 2020; LEÃO DFL, et al., 2014; MOURA CS, et al., 2012).

Conforme disposto na Tabela 3, diversas IMPs foram encontradas nos prontuários analisados e que poderiam alterar o efeito de determinado fármaco, seja positivamente ou negativamente, sendo estas alterações de potência de efeito ou modulação a exposição causadas por variações metabólicas destes fármacos. Em alguns casos pode existir a necessidade de ajuste da terapia farmacológica como, por exemplo, inserindo medicamentos ou ajustando doses a fim de se evitar efeitos deletérios desta associação.

Vale salientar que as lacunas de conhecimento sobre as IMPs em conjuntura com o quadro clínico do paciente podem levar o profissional de saúde a uma decisão que não seria considerada otimizada, fato mais grave ainda nos casos dos medicamentos de baixo índice terapêutico. Destaca-se que, principalmente em idosos, a terapia medicamentosa pode ter um efeito paradoxal. Assim, a prescrição medicamentosa mais adequada ao paciente torna-se um grande desafio, uma vez que há a necessidade de se garantir a eficácia e a segurança de uma determinada terapia. Boa parte do manejo das IMPs deve ser associada a clínica do paciente, ocorrendo individualização do manejo, principalmente para as consideradas de menor gravidade. A interpretação do médico e/ou farmacêutico para a real significância das IMPs deve ser determinada e, com isso, promover a criação de um plano de intervenção, caso seja necessário (BOMBELLI A, et al., 2023; MALLETT L, et al., 2007).

Neste contexto, segundo alguns estudos de meta-análise e de revisão sistemática (DAVIES LE, et al., 2020; XING XX, et al., 2019), o uso da polifarmácia desnecessária, onde as reações adversas ocasionadas por um determinado fármaco são tratadas com a utilização de outro medicamento, possivelmente resultaria em uma interpretação errônea de um sinal ou sintoma como se fosse uma nova doença, ao invés de um efeito adverso da terapêutica adotada, que deveria ser suspensa ou alterada. Ao invés disso, prescreve-se um novo medicamento potencialmente evitável, levando a chamada “cascata de prescrição” (BOMBELLI A, et al., 2023).

Exemplificando, as IMPs encontradas nas prescrições de pacientes atendidos na UPA de Caxias (MA) poderiam predispor os indivíduos a determinadas RAMs, conforme mostrado na Tabela 3. Nesse caso, os pacientes com HAS poderiam potencialmente manifestar hipotensão postural e a hipercalemia, seguidas por alterações na função renal, enquanto nos pacientes com DM, uma dosagem inadequada das associações medicamentosas entre fármacos prescritos para controle da glicemia invariavelmente culminaria com um quadro de hipoglicemia. Embora os pacientes com HAS + DM possam estar sujeitos as reações adversas de hipotensão postural, arritmias cardíacas e hiperglicemia, mais da metade das associações medicamentosas prescritas para o controle da HAS + DM poderiam ter potencial de causar hipoglicemia. Assim, o uso concomitante de vários medicamentos acarreta impactos no âmbito clínico, diagnóstico, terapêutico e fármaco-econômico, podendo alterar a qualidade de vida do paciente e resultar em maior risco de hospitalização, taxa de mortalidade e custos com assistência médica, principalmente com relação ao manejo terapêutico de pacientes idosos (AL-MUSAWE L, et al., 2019; LIMA TAM, et al., 2016).

A conduta de individualização, caso-a-caso, torna-se ainda mais interessante com existência de ferramentas como o *DrugBank*, utilizada em nosso estudo. Essas ferramentas computacionais podem ser extremamente úteis pelo fato de promoverem o cruzamento de dados químicos e farmacológicos de uma determinada terapia. Porém, esses softwares dependem de atualização constante, da mesma forma que dependem da avaliação de uma equipe preferencialmente multidisciplinar. As IMPs devem ser manejadas antes da administração do medicamento com o intuito de aumentar a segurança da terapia e, caso necessário, o desenvolvimento de estratégias para evitá-las ou planos de intervenção. Esse conhecimento é essencial para pacientes, médicos e farmacêuticos, especialmente quando se fala de uma população cada vez mais envelhecida e fragilizada por tal processo (WISHART DS, et al., 2018; MALLET L, et al., 2007).

Vale salientar que a detecção de IMPs de forma manual é um processo custoso e sujeito mais facilmente a erros de interpretação. Assim, faz-se necessário uma evolução nas abordagens de modelagem e simulação, inclusive com a utilização de modelos baseados em inteligência artificial, a fim de identificar e otimizar regimes terapêuticos mais seguros e eficazes (NIU J et al., 2019; ZHANG Y, et al., 2023). A evolução desses modelos preditivos e sua retroalimentação com base nos dados obtidos pela farmacovigilância serão elementos essenciais para construção do conhecimento da terapia medicamentosa no século XXI.

Diante do exposto, a comunicação entre profissionais da equipe de saúde multidisciplinar é fundamental para a melhoria da qualidade no cuidado do paciente com HAS ou DM, manejando possíveis IMPs que possam reduzir a eficácia e segurança da terapia farmacológica. O acesso a medicamentos por políticas públicas promovidas pelo SUS melhora a qualidade de vida da população de maior vulnerabilidade social, porém, o conhecimento de potenciais eventos adversos é essencial para a segurança e adesão terapêutica.

CONCLUSÃO

O conhecimento das possíveis interações medicamentosas é primordial para o manejo seguro de uma terapia farmacológica, trazendo informações sobre possíveis eventos de ocorrência concomitante com os sinais e sintomas de determinada DCNT. Essa caracterização é ainda mais importante para o idoso, uma vez que, para a população estudada, foi possível associar essa faixa etária com a presença de HAS e DM e maior probabilidade de internação, além do consumo de maior quantidade de medicamentos. Essa maior exposição a IMPs deve ser manejada com atenção, e este estudo teve o intuito de prover subsídios para lançar luz a esses questionamentos frequentes na Farmacologia Clínica.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

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

REFERÊNCIAS

1. AL-MUSAWE L. et al. The association between polypharmacy and adverse health consequences in elderly type 2 diabetes mellitus patients; a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2019; 155: 107804.
2. BOMBELLI, A. et al. Two Years of Active Pharmacovigilance Surveillance and Therapeutic Reconciliation in Frail Populations: The MEAP 3.0 Study. *Journal of Clinical Medicine*, 2023; 12(23): 7447.
3. BUDREVICIUTE A. et al. Management and Prevention Strategies for Non-communicable Diseases (NCDs) and Their Risk Factors. *Frontiers in Public Health*, 2020; 8: 574111.
4. CASSETTARI SSR, MELLO ALSF. Demand and type of care provided in emergency services in the city of Florianópolis, Brazil. *Texto & contexto enfermagem*, 2017; 26(1): e3400015.
5. DAVIES LE, et al. Adverse Outcomes of Polypharmacy in Older People: Systematic Review of Reviews. *Journal of the American Medical Directors Association*, 2020; 21(2): 181–187.
6. DEODHAR M, et al. Mechanisms of CYP450 Inhibition: Understanding Drug-Drug Interactions Due to Mechanism-Based Inhibition in Clinical Practice. *Pharmaceutics*, 2020; 12(9): 846.
7. ESTEVES M, et al. Qualidade de vida de idosos hipertensos e diabéticos em um serviço ambulatorial. *Medicina (Ribeirão Preto)*, 2017; 50(1): 18–28.
8. FELICIANO SCC, et al. Association between Mortality from Chronic Noncommunicable Diseases and Human Development Index in Brazil between 1980 and 2019. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 2023; 120(4): e20211009.
9. FLAHERTY JH, et al. Polypharmacy and hospitalization among older home care patients. *The journals of gerontology: medical sciences*, 2000; 55(10): m554-m559.
10. FLOR LS, CAMPOS MR. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 2017; 20(1): 16-29.
11. FLORES LM, MENGUE SS. Uso de medicamentos por idosos em região do sul do Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 2005; 39(6): 924–929.
12. GIMENES C, et al. Profile of Hiperdia patients in the municipality of Barra Bonita, Sao Paulo state. *Fisioterapia em Movimento*, 2016; 29(4): 731–739.
13. GUIMARÃES RM, ANDRADE FCD. Expectativa de vida com e sem multimorbidade entre idosos brasileiros: Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Revista Brasileira de Estudos de População*, 2020; 37: 1-15.
14. HAUBEN M. Artificial Intelligence and Data Mining for the Pharmacovigilance of Drug–Drug Interactions. *Clinical Therapeutics*, 2023; 45(2): 117–133.
15. HODKINSON A, et al. Preventable medication harm across health care settings: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, 2020; 18: 313.
16. LATHAM LP, ACKROYD-STOLARZ S. Emergency department utilization by older adults: a descriptive study. *Canadian geriatrics journal*, 2014; 17(4): 118–125.
17. LEÃO DFL, et al. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições da atenção primária de Vitória da Conquista (BA), Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2014; 19(1): 311–318.
18. LEVINE DM, et al. Estatística - Teoria e Aplicações usando Microsoft® Excel em Português. Rio de Janeiro: LTC, 2000.
19. LEVORATO CD, et al. Fatores associados à procura por serviços de saúde numa perspectiva relacional de gênero. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2014; 19(4): 1263–1274.

20. LIMA TAM, et al. Análise de potenciais interações medicamentosas e reações adversas a anti-inflamatórios não esteroides em idosos. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 2016; 19(3): 533–544.
21. MALLET L, et al. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*, 2007; 370(9582): 185–191.
22. MARIN MJS, et al. Use of medicines by the elderly in a Family Health Program unit in Brazil. *Cadernos de saúde pública*, 2008 ;24(7): 1545–1555.
23. MAZZOLA PG, et al. Perfil e manejo de interações medicamentosas potenciais teóricas em prescrições de UTI. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, 2011; 2(2): 15–19.
24. MCQUEENIE R, et al. Multimorbidity, polypharmacy, and COVID-19 infection within the UK Biobank cohort. *PLOS ONE*, 2020; 15(8): e0251613.
25. MOURA CS, et al. Interação medicamentosa associada à reinternação hospitalar: estudo retrospectivo em um hospital geral. *Revista de Saúde Pública*, 2012; 46(6): 1082–1089.
26. NIU J, et al. Pharmacodynamic Drug–Drug Interactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2019; 105(6): 1395–1406.
27. OLIVEIRA MBM, et al. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes internados em unidade de terapia intensiva. *Brazilian Journal of Development*, 2023; 9(1): 4912–4929.
28. OLIVEIRA SN, et al. Emergency Care Units (UPA) 24h: the nurses' perception. *Texto & contexto enfermagem*, 2015; 24(1): 238–244.
29. PINTO NBF, et al. Interações medicamentosas em prescrições de idosos hipertensos: prevalência e significância clínica. *Revista Enfermagem UERJ*, 2014; 22(6): 735-741.
30. SECOLI SR. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 2010; 63(1): 136–140.
31. SIMÕES TC, et al. Prevalências de doenças crônicas e acesso aos serviços de saúde no Brasil: evidências de três inquéritos domiciliares. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2021; 26(9): 3991–4006.
32. SIROIS C, et al. Exploring the associations between polypharmacy and COVID-19-related hospitalisations and deaths: a population-based cohort study among older adults in Quebec, Canada. *BMJ Open*, 2022; 12(3) :e060295.
33. SOEIRO VMS, et al. Perfil dos pacientes acompanhados pelo SIS-HiperDia em um estado do nordeste brasileiro. *Archives of Health Sciences*, 2019; 26(1): 28-31.
34. TEIXEIRA JJM, et al. Perfil de internação de idosos. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, 2017: 15(1): 15–20.
35. WHO. Medication Without HarmWorld Health Organization. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIS-SDS-2017.6>. Acessado em:28 de agosto de 2023.
36. WISHART DS, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic acids research*, 2018; 46(D1): D1074–D1082.
37. XING XX, et al. Associations Between Potentially Inappropriate Medications and Adverse Health Outcomes in the Elderly: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Pharmacotherapy*, 2019; 53(10): 1005–1019.
38. ZHANG, Y. et al. Application of Artificial Intelligence in Drug–Drug Interactions Prediction: A Review. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 2023.