

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Danila Félix Coutinho

**POLIFARMÁCIA E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS
NO DIABETES MELLITUS: LINHA DE BASE DO ESTUDO
LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-BRASIL)**

Belo Horizonte

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Danila Félix Coutinho

**POLIFARMÁCIA E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS
NO DIABETES MELLITUS: LINHA DE BASE DO ESTUDO
LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-BRASIL)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde do Adulto.

Orientador: Prof. Dra. Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz

Coorientadora: Profa. Dra. Roberta Carvalho de Figueiredo

Belo Horizonte

2018

C871p Coutinho, Danila Félix.
Polifarmácia e interações medicamentosas potenciais no Diabetes Mellitus [manuscrito]: linha de base do estudo longitudinal de saúde do adulto (ELSA-BRASIL) . / Danila Félix Coutinho. - - Belo Horizonte: 2018.
64f.: il.
Orientador: Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz.
Coorientador: Roberta Carvalho de Figueiredo.
Área de concentração: Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.
1. Diabetes Mellitus/diagnóstico. 2. Interações Medicamentosas. 3. Polimedicação. 4. Estudos Transversais. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Diniz, Maria de Fátima Haueisen Sander. II. Figueiredo, Roberta Carvalho de. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WK 810

Bibliotecária Responsável: Cibele de Lourdes Buldrini Filogônio Silva CRB-6/999

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitora de Pós-Graduação: Profa. Denise Maria Trombert de Oliveira

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Ado Jório de Vasconcelos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Luiz Armando Cunha de Marco

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Profa. Valéria Maria Augusto

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:
Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:
Profa. Suely Meireles Rezende

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto:

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Prof. Paulo Caramelli

Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade

Profa. Rosângela Teixeira

Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Profa. Suely Meireles Rezende

Mônica Maria Teixeira (Discente Titular)

Letícia Lemos Jardim (Discente Suplente)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO
ADULTO

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

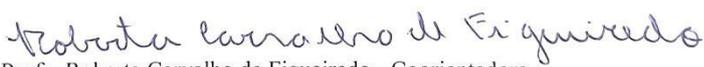
POLIFARMÁCIA E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS NO DIABETES MELLITUS: LINHA DE BASE DO ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-BRASIL)

DANILA FELIX COUTINHO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO.

Aprovada em 22 de março de 2018, pela banca constituída pelos membros:


Profa. Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz - Orientadora
UFMG


Profa. Roberta Carvalho de Figueiredo - Coorientadora
UFSJ


Profa. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua
UFMG


Profa. Luana Giatti Gonçalves
UFMG

Belo Horizonte, 22 de março de 2018.

Dedico este trabalho a Deus, por ser essencial em minha vida,

Autor de meu destino, meu guia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que permitiu que tudo isso acontecesse, não somente nestes anos de pós-graduação, mas que em todos os momentos foi e sempre será o maior mestre que alguém pode conhecer.

À Universidade Federal de Minas Gerais, aos funcionários e professores do Programa de Pós-graduação Saúde do Adulto.

Agradeço aos pesquisadores do ELSA-Brasil, pelo compartilhamento de conhecimentos ao longo dessa caminhada.

Agradeço aos participantes do ELSA-Brasil por contribuírem não só com o presente projeto, mas sim, com uma série de outros trabalhos.

Agradeço a minha orientadora Dra. Maria de Fátima que ama o que faz. Obrigada por permitir aprender e me direcionar ao caminho certo.

Agradeço a minha coorientadora Dra. Roberta pela sua brilhante competência, por todo apoio e ensinamentos compartilhados.

Aos meus pais e meus irmãos, com muito carinho, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

Ao meu noivo Diego, companheiro de todos os momentos, obrigada pela paciência, pelo apoio, pelo incentivo, pela força e principalmente pelo amor.

Aos amigos e colegas do Hospital das Clínicas/UFMG, pelo companheirismo diário e pelos esforços nas "trocas de plantão".

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

*Ninguém é tão ignorante que não tenha algo a ensinar
e nem tão sábio que não tenha algo a aprender.*

Blaise Pascal

RESUMO

Introdução: O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença muito prevalente no mundo. O seu tratamento é complexo e, frequentemente, se associa à utilização de múltiplos medicamentos devido às comorbidades associadas, e, conseqüentemente, o risco de interações medicamentosas (IM) cresce. **Objetivo:** Estimar a prevalência de polifarmácia e avaliar as interações medicamentosas potenciais entre participantes com diagnóstico de DM. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal que utilizou dados da linha de base do ELSA-Brasil realizada entre agosto de 2008 e dezembro de 2010. A população estudada compreendeu participantes com diagnóstico de diabetes (n=1.473), sendo excluídos cinco participantes para os quais não havia dados sobre uso de anti-hipertensivos (n total =1.468). Polifarmácia foi definida como uso de cinco ou mais medicamentos e todos os medicamentos foram codificados segundo a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC). Foram traçados os perfis de acordo com as características demográficas e socioeconômicas, hábitos de vida (tabagismo, uso de álcool e atividade física). As interações medicamentosas foram avaliadas segundo a sua gravidade, conforme a *drugs.com* em: leve, moderada ou grave. Foram descritas médias (desvio padrão), medianas (intervalos interquartis) ou proporções das características da população estudada e os testes do qui-quadrado e Exato de *Fisher* foram utilizados para avaliar se a polifarmácia diferia entre as categorias. Valor $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. As análises foram realizadas no software estatístico Stata™ versão 14.0. O estudo ELSA-Brasil foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa dos seis centros participantes. **Resultados:** Do total dos participantes do ELSA-Brasil (n=15.105), estudamos que 1.468 (9,7%) possuíam diagnóstico de DM e 601 estavam em polifarmácia. Entre aqueles que estavam em polifarmácia, à maioria era mulheres (54,6%), entre 55-64 anos (41,3%), com nível superior completo (42,6%) e cor da pele autorreferida predominantemente branca (45,9%) e o número médio de medicamentos consumidos foi de seis. A prevalência de hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade, doença cardiovascular e depressão, entre os que estavam em polifarmácia, foram de respectivamente, 90,4%, 75,9%, 44,8%, 11,8%, e 6,8%. Em relação aos grupos farmacológicos apresentados, os mais frequentes foram os medicamentos que atuam no sistema cardiovascular (95,8%) e em seguida, os que atuam no aparelho digestivo e metabolismo (94,5%). Entre os fármacos específicos para o tratamento do DM, observou-se que a biguanida é a classe de antidiabéticos mais utilizada (80,2%), seguida pelas sulfoniluréias (38,8%) e insulina (10%). Entre os participantes com DM e polifarmácia, o percentual de interações potenciais leves, moderadas

e graves foi de, respectivamente, 6,0%, 32,4% e 2,0%. Entre as IM graves, as mais frequentes foram à associação de insulina + metformina (23,1%) e insulina + inibidores da enzima conversora de angiotensina (17,6%). Conclusões: Este estudo, realizado com participantes com diagnóstico diabetes na linha de base de grande coorte brasileira, mostrou elevada prevalência de polifarmácia, bem como interações medicamentosas potenciais, em especial aquelas classificadas como moderadas. A polifarmácia pode, em parte, ser justificada pela alta frequência de comorbidades associadas ao diabetes.

Palavras Chave: Diabetes Mellitus, Polifarmácia, Interações Medicamentosas.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes Mellitus (DM) is a very prevalent disease in the world. Its treatment is complex and is often associated with the use of multiple medications due to associated comorbidities, and consequently the risk of drug interactions (MI) increases. **Objective:** To estimate the prevalence of polypharmacy and to evaluate potential drug interactions among participants with diagnosis of DM. **Methods:** This was a cross-sectional study using ELSA-Brazil baseline data from August 2008 to December 2010. The population studied comprised participants with diagnosis of diabetes ($n = 1,473$), and five participants were excluded from the study, because there were no data about antihypertensive use ($n = 1,468$ total). Polypharmacy was defined as use of five or more drugs and all drugs were coded according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification. The profiles were drawn according to the demographic and socioeconomic characteristics, life habits (smoking, alcohol use and physical activity). The drug interactions were evaluated according to their severity, according to drugs.com: mild, moderate or severe. Mean (standard deviation), median (interquartile ranges) or proportions of the characteristics of the population studied were described, and the chi-square and Fisher's Exact tests were used to assess whether polypharmacy differed between categories. P value <0.05 was considered statistically significant. The analyzes were performed in Stata™ software version 14.0. The ELSA-Brazil study was approved by the Research Ethics Committees of the six participating centers.

Results: Of the total ELSA-Brazil participants ($n = 15,105$), we studied 1,468 (9.7%) who had a diagnosis of DM and 601 were in polypharmacy. Among those who were polypharmacy, the majority were women (54.6%), 55-64 years old (41.3%), with a complete upper level (42.6%) and predominantly white self-reported skin color (45, 9%) and the average number of drugs consumed was six. The prevalence of hypertension, dyslipidemia, obesity, cardiovascular disease and depression among those who were in polypharmacy were 90.4%, 75.9%, 44.8%, 11.8% and 6.8, respectively. In relation to the pharmacological groups presented, the most frequent were the medications that act in the cardiovascular system (95.8%) and then those that work in the digestive system and metabolism (94.5%). Among the specific drugs for DM treatment, it was observed that biguanide is the most used class of antidiabetics (80.2%), followed by sulfonylureas (38.8%) and insulin (10%). Among participants with DM and polypharmacy, the percentage of mild, moderate and severe potential interactions was, respectively, 6.0%, 32.4% and 2.0%. Among severe MI, the most frequent were the association of insulin + metformin (23.1%) and insulin + angiotensin converting enzyme

inhibitors (17.6%). Conclusions: This study, conducted with participants with a previous diagnosis of DM in the baseline of a large Brazilian cohort, showed a high prevalence of polypharmacy, as well as potential drug interactions, especially those classified as moderate. Polypharmacy may, in part, be justified by the high frequency of comorbidities associated with DM.

Keywords: Diabetes mellitus, Polypharmacy, Drug Interactions.

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

ADA - *American Diabetes Association*

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATC - *Anatomical Therapeutic Chemical*

AVE - Acidente Vascular Encefálico

CID-10 - Classificação Internacional de Doenças

CIS-R - *Clinical Interview Schedule – Revised*

DAC - Doença Arterial Coronariana

DCNT - Doença Crônica Não Transmissível

DCV - Doenças Cardiovasculares

DEF - Dicionário de Especialidades Farmacêuticas

DM - Diabetes Mellitus

DM1- Diabetes Mellitus do tipo 1

DM2- Diabetes Mellitus do tipo 2

EASD - *European Association for The Study of Diabetes*

ECA - Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina

ELSA- Brasil - Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto

EM- Erros de Medicação

EUM - Estudos de Utilização de Medicamentos

HA - Hipertensão Arterial

HbA_{1c} - Hemoglobina glicada

HDL-c - Lipoproteína de Alta Densidade

HVE - Hipertrofia Ventricular Esquerda

IAM - Infarto Agudo do Miocárdio

IDF - *International Diabetes Federation*

IM - Interações Medicamentosas

IMC - Índice de Massa Corporal

IPAQ - Questionário Internacional de Atividade Física

LDL-c - Lipoproteína de Baixa Densidade

MET - *Metabolic Equivalent*

OMS - Organização Mundial de Saúde

PA - Pressão Arterial

PNAUM - Pesquisa Nacional de Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos

RAM - Reações Adversas a Medicamentos

TG - Triglicérides

SUMÁRIO

I CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	14
II ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	15
2.1 DIABETES MELLITUS: DEFINIÇÃO, PREVALÊNCIA, CLASSIFICAÇÃO E FATORES DE RISCO.....	15
2.1.1 Visão geral do tratamento.....	16
2.1.2 Controle metabólico, Complicações Crônicas e Comorbidades Associadas ao DM.....	17
2.2 MORBIDADES E UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS.....	18
2.2.1 Estudos de Utilização de Medicamentos.....	19
2.3.1. Polifarmácia apropriada.....	22
2.3.2 Polifarmácia Inapropriada e Consequências.....	22
2.4 POLIFARMÁCIA E DIABETES MELLITUS.....	23
2.4.1 Interações Medicamentosas e Polifarmácia no Diabetes Mellitus.....	25
III JUSTIFICATIVA.....	28
IV OBJETIVO.....	29
4.1 OBJETIVO GERAL.....	29
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
V MÉTODOS.....	30
5.1 DELINEAMENTO E POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	30
5.2 VARIÁVEIS DE ESTUDO.....	31
5.3 CONTROLE ADEQUADO DO DIABETES MELLITUS.....	34
5.4 USO DE CLASSES DE MEDICAMENTOS SEGUNDO AS DIRETRIZES DE TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS.....	35
5.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	35
5.6 ASPECTOS ÉTICOS.....	36
VI REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
VII ARTIGO CIENTÍFICO.....	42
VIII CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	58
ANEXO 1- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	59
ANEXO 2- APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG.....	63

I CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Este volume se refere à dissertação de mestrado desenvolvida no Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas a Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Este trabalho é parte integrante de um estudo maior, intitulado “Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto” (ELSA-Brasil). O ELSA-Brasil é um estudo prospectivo, multicêntrico, composto por 15.105 participantes, servidores públicos em universidades federais e centros de pesquisa, localizados em seis estados brasileiros: Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Bahia e Rio Grande do Sul. Os principais objetivos do ELSA – Brasil foram: investigar a incidência e a progressão do diabetes e das doenças cardiovasculares (DCV) e avaliar os fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e suas complicações, buscando compor um modelo causal que contemple suas inter-relações.

Esta dissertação avalia prevalência de polifarmácia e investiga as interações medicamentosas potenciais entre os participantes com diagnóstico médico de diabetes mellitus (DM) da linha de base do ELSA-Brasil.

Neste volume serão apresentados os antecedentes científicos sobre o tema; a justificativa, os objetivos, detalhamento da metodologia, artigo científico e as considerações finais.

II ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

2.1 DIABETES MELLITUS: DEFINIÇÃO, PREVALÊNCIA, CLASSIFICAÇÃO E FATORES DE RISCO

Por definição, o DM é o conjunto de desordens metabólicas resultado da resistência à ação da insulina em tecidos periféricos ou de problemas na sua produção pancreática, ou os dois, ocasionando, assim, a hiperglicemia, que é o marcador bioquímico da doença¹.

Diabetes mellitus é uma doença crônica não transmissível (DCNT), de alta complexidade e o número de acometidos tem crescido de forma exponencial em todo o mundo. Em 2016, estimou-se que cerca de 387 milhões de pessoas tinham DM e a expectativa para 2040 é que ultrapasse os 500 milhões^{1,2,3,4}. Diversos são os fatores que contribuem para o aumento da prevalência do DM, dentre eles estão o envelhecimento da população, mudanças do estilo de vida, aumento da urbanização e melhorias do tratamento que prolonga a sobrevivência dos pacientes¹. O aumento da prevalência do DM contribui de forma importante para o aumento dos custos em saúde. Nos Estados Unidos, o DM é responsável pelas maiores despesas com cuidados de saúde³ e, segundo a *International Diabetes Federation* (IDF), 12% das despesas globais com saúde se devem ao tratamento do DM e de suas complicações⁴. No Brasil, a IDF estimou que 22 bilhões de dólares foram gastos com cuidados em diabetes, somente em 2015⁵.

Existem vários tipos de DM. O DM 1 compreende 5 a 10% dos casos de diabetes e tem por característica a destruição das células beta pancreáticas, mediada pela autoimunidade levando a redução acentuada ou total perda da síntese de insulina. Os principais fatores de risco para o DM são ambientais, genéticos, infecções e histórico familiar^{2,6}.

No DM 2 há associação de resistência à insulina, caracterizada pela diminuição da habilidade da insulina de exercer suas funções fisiológicas, com a redução da sua secreção pelo pâncreas^{2,6}. Cerca de 90 a 95% dos casos de DM são do tipo 2 e o tratamento se caracteriza por uso de antidiabéticos orais e/ou insulina^{2,6}. É importante ressaltar que o DM 2 está associado diretamente com a obesidade, mas pode estar associada também, ao histórico familiar, idade superior a 45 anos, sedentarismo, má alimentação e diabetes gestacional prévio^{4,7}.

Além do DM1 e do DM2, o diabetes pode ser classificado como gestacional, que se desenvolve no segundo ou terceiro trimestre da gestação em mulheres sem diagnóstico prévio da doença e outros tipos específicos de diabetes, essa classificação compreende o diabetes causado por doenças pancreáticas, induzida por drogas e síndromes monogênicas².

De acordo com um estudo realizado por Beagley et al.(2014) e Schmidt et al.(2014), cerca de metade dos indivíduos com diabetes, não têm conhecimento de que apresentam essa morbidade. O mais preocupante é que a conscientização da população é baixa, especialmente nos países em desenvolvimento. É importante ressaltar a importância da detecção precoce do DM para a prevenção das suas complicações e a necessidade da produção de mais estudos relacionados aos malefícios do DM com diagnóstico tardio, para o incentivo para a detecção precoce e minimizar as chances de complicações do DM⁸.

2.1.1 Visão geral do tratamento

O objetivo principal do tratamento do DM é manter os níveis glicêmicos o mais próximo possível da normalidade. Com isso, o risco de complicações diminui consideravelmente, o que pode contribuir para aumentar a sobrevida e qualidade de vida. Entretanto, os alvos do tratamento do DM devem ser individualizados de acordo com a idade, comorbidades associadas, expectativa de vida e interesse do portador da doença em seu próprio controle.

A escolha do tratamento é dependente do tipo de DM. Indivíduos com DM 1 devem iniciar o tratamento com insulina associada com medidas não farmacológicas (atividades físicas e controle da alimentação)^{1,2,9}.

Em relação ao DM 2, dependendo dos valores glicêmicos, o tratamento pode se iniciar apenas com medidas não farmacológicas e/ou medicamentos antidiabéticos orais, já que na maioria das vezes, DM 2 está associado com a obesidade^{2,9}. Em longo prazo, nas hiperglicemias acentuadas e diante de mau controle glicêmico com os medicamentos orais, indivíduos com DM 2 também podem precisar de insulina para o seu tratamento^{1,2,9}.

2.1.2 Controle metabólico, Complicações Crônicas e Comorbidades Associadas ao DM

O controle metabólico adequado do DM está associado ao menor risco de complicações e a melhor qualidade de vida¹⁰. Um fator que contribui significativamente para o melhor controle metabólico da doença é o acesso aos cuidados de saúde de forma integral e contínua¹⁰. Além disso, a educação para o autocuidado é fundamental à compreensão e adesão ao tratamento adequado^{2,9,11}.

Os fatores de risco associados às complicações do DM devem ser avaliados no mínimo anualmente, incluindo os hábitos de vida (sedentarismo, tabagismo, consumo excessivo de álcool), histórico familiar de doenças crônicas e comorbidades como a Hipertensão Arterial (HA) e dislipidemia².

O controle metabólico no DM precisa ser avaliado de forma ampla, com o objetivo principal de reduzir o risco cardiovascular. Isso inclui, além de hábitos de vida saudáveis, o controle das glicemias e hemoglobina glicada (HbA_{1c}) de forma individualizada, controle da HA, dislipidemia e, muitas vezes, uso de anti-agregantes plaquetários⁹. Portanto, para atingir bom controle metabólico, muitos tipos de medicamentos podem ser necessários.

O objetivo do melhor controle metabólico possível é minimizar as chances do desenvolvimento das complicações decorrentes do DM. As complicações podem ser agudas ou de curto prazo, que não serão abordadas nesse texto, e complicações crônicas ou de longo prazo.

Em longo prazo, o DM pode levar a complicações micro e macrovasculares. Entre as microvasculares estão a retinopatia com potencial perda de visão, nefropatia levando à insuficiência renal, neuropatia periférica com risco de úlceras nos pés e amputações, neuropatia autonômica causando sintomas geniturinários, como a ocorrência de disfunção sexual^{2,12}.

Entre as complicações macrovasculares, indivíduos com DM têm risco aumentado de desenvolvimento de HA, aterosclerose coronariana com infarto agudo do miocárdio (IAM) e doença cerebrovascular^{2,12}.

As complicações crônicas decorrem, em parte, da hiperglicemia, mas também da dislipidemia, da HA, além da influência de fatores genéticos e de comportamentos relacionados à saúde². O impacto das complicações crônicas do DM, além dos custos já citados, pode ser relacionado à mortalidade atribuída à doença, que é maior pelas causas cardiovasculares, em pessoas de até 70 anos e em países de média e baixa renda¹². Em 2015, cerca de cinco milhões de mortes no mundo foram causadas pelo DM⁴.

Outro fator que pode agravar o estado geral em indivíduos com diabetes é a depressão. Até 20% dos pacientes com DM apresentam depressão. Uma relação bidirecional entre a depressão e o DM tem sido frequentemente mostrada, contribuindo de forma importante para o aumento dos gastos em saúde, pois, aumentam os riscos de hiperglicemia, resistência à insulina e complicações micro e macrovasculares^{13,14,15}. Sintomas depressivos têm sido associados à pior adesão ao tratamento, ao pior controle metabólico e ao maior risco de desenvolvimento de complicações do DM, de internação hospitalar, bem como ao maior risco de mortalidade^{16,17,18}. Duas metaanálises recentes de ensaios de tratamento controlados e aleatorizados para depressão em pacientes com DM 2 concluíram que a psicoterapia e o tratamento com antidepressivos foram eficazes tanto para depressão, quanto para o controle da glicemia. Porém, a amostra dessas duas metaanálises foi pequena e ainda não se tem uma conclusão definitiva sobre o tema^{13,19}.

2.2 MORBIDADES E UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Os medicamentos tornaram-se, no último século, um recurso terapêutico praticamente indispensável e, sem dúvida, um dos bens sociais de grande relevância para a humanidade em geral, que podem melhorar a expectativa e a qualidade de vida das pessoas²⁰.

O aumento do consumo de medicamentos no Brasil foi proporcional ao aumento das DCNT, uma vez que apresentam alta prevalência e os indivíduos acometidos por essas doenças os utilizam para seu controle, além de ter maior predisposição em desenvolver comorbidades associadas²¹. As DCNT foram responsáveis por 72% da mortalidade no país em 2016 e a população mais atingida é a de menor renda²¹.

É observado que o aumento da utilização de medicamentos para o tratamento de DCNT aumenta significativamente com a idade, o que pode também ser positivo, pois retrata o

aumento da expectativa de vida da população^{20,22,23,24,25}. No grupo de 80 anos ou mais, a prevalência de uso de medicamentos se aproxima de 90%^{20,22,23,24}.

Em um estudo realizado por Patel et al. em 95 participantes com DM, encontrou-se uma prevalência de 94% de síndrome metabólica e o maior consumo de medicamentos foi diretamente proporcional ao aumento das comorbidades associadas²⁵.

Balkhi et.al. observaram, em uma amostra de 17.237 adultos maiores de 18 anos, que indivíduos com diabetes, apresentavam probabilidade duas vezes maior de fazer uso de múltiplos medicamentos em relação aos indivíduos com HA²⁶.

O aumento no consumo de medicamentos pela população pode gerar danos à saúde, como quedas, comprometimento cognitivo, declínio funcional, falta de adesão, prescrição inapropriada, Interações Medicamentosas (IM), Reações Adversas a Medicamentos (RAM), maior hospitalização e até morte^{21,27,28}. Em um estudo realizado por Dhalwani. et al observou-se que as taxas de quedas foram 21% maiores em pessoas com uso acima de quatro medicamentos. Estudos observacionais associam os medicamentos usados concomitantemente com o aumento de RAM, que pode ser definida como a resposta inesperada de um medicamento que seja prejudicial, não intencional e que ocorre em doses normalmente utilizadas²⁹. É importante salientar que as RAM não são notificadas como deveriam, principalmente em idosos, grupo que apresenta RAM com maior gravidade em comparação aos jovens. A idade por si só não representa um fator de risco para RAM, mas um indicador para múltiplas comorbidades. Entretanto, neste grupo etário a farmacocinética pode estar alterada e o uso de muitos medicamentos, juntamente essa possível alteração, são as variáveis mais diretamente associadas as RAM²⁹.

2.2.1 Estudos de Utilização de Medicamentos

Com todos esses agravos relacionados ao uso de múltiplos medicamentos, os estudos de utilização de medicamento (EUM) são necessários para auxiliar no uso racional dos mesmos. Esses estudos fornecem informações sobre uso terapêutico, RAM, tendências do desenvolvimento de fármacos, uso de medicamentos em diversos níveis (municipal, estadual e outros países). Também avaliam o uso de medicamentos em populações de acordo com fatores sociodemográficos, econômicos e outras características. Os dados de utilização de

medicamentos podem ser usados para estimar a prevalência de doenças, os custos dos tratamentos, adequação de tratamento diante de múltiplas comorbidades^{30,31}.

É importante ressaltar a importância de EUM de maior abrangência no Brasil, pois estudos em instituições como hospitais, centros de saúde, clínicas e escolas, embora importantes para o desenvolvimento científico no país, na maioria das vezes não conseguem retratar de forma fidedigna o perfil de uso de medicamentos na população, que são importantes para guiar políticas públicas e novas pesquisas na área^{20, 22}. Para exemplificar, dois estudos brasileiros sobre utilização de medicamentos, Carvalho et al.(2012) e Silveira et al.(2014) foram realizados em idosos residentes nos municípios de São Paulo e Goiânia, respectivamente. Portanto, foram estudos centralizados nos seus respectivos municípios e realizados em um tipo de população específica, no caso idosos.

Porém, o interesse por estudos com abrangência nacional está crescendo no Brasil. Foi realizada recentemente, a Pesquisa Nacional de Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM). PNAUM, estudo transversal de base populacional realizada entre setembro de 2013 e fevereiro de 2014, com uma grande amostra probabilística de abrangência nacional, garantiu representatividade nas cinco regiões brasileiras, com estratificação por sexo e idade²⁴.

2.3 POLIFARMÁCIA: CONCEITOS

O termo polifarmácia foi citado na literatura pela primeira vez em 1959 no *New England Journal of Medicine*, e o seu significado vem do grego: *polus* (muitos) e farmácia vem da palavra *pharmakon* (droga), ou seja, polifarmácia pode ser definida como o uso de múltiplos medicamentos³². Na verdade, definir polifarmácia é um desafio conceitual, pois ainda não existe um consenso que padroniza o número de medicamentos usados^{21,33}. Para muitos autores, polifarmácia é definida como o uso de cinco ou mais medicamentos concomitantemente^{21,33,34,35,36}.

A prevalência da polifarmácia está aumentando significativamente no mundo e a sua prevalência em estudos brasileiros variam muito³⁰. Para exemplificar essa variação, um estudo realizado por Carvalho et al.(2012), que utilizou uma amostra de 1.115 idosos com idade superior a 65 anos, residentes no município de São Paulo, encontrou uma prevalência de polifarmácia de 36%¹⁷.

Em um dos estudos da PNAUM, realizado por Ramos et al.(2016), foram selecionados 41.433 idosos (acima de 60 anos) e foi encontrada uma prevalência de 18% de polifarmácia²⁴. Analisando mais especificamente a polifarmácia em relação às múltiplas comorbidades, a prevalência de polifarmácia foi de 3% entre os que referiram apenas uma comorbidade, 13% entre os idosos com duas comorbidades, 37% entre os com três comorbidades e 60% entre os que referiram pelo menos quatro comorbidades²⁴.

Em outro estudo realizado por Penaforte (2012), utilizou-se uma amostra de 235 pacientes com DM2 atendidos no centro de saúde e encontrou-se uma prevalência de cerca de 88% de polifarmácia. Porém, nesse estudo, polifarmácia foi definida pelo uso de dois ou mais medicamentos³⁷. Além das diferenças entre as populações analisadas quanto à idade, local, morbidades e profissão, existe a diferença do conceito polifarmácia, e isso faz com que ocorram restrições de comparações diretas entre os estudos³⁸.

Para que a polifarmácia seja compreendida, foram levantados alguns fatores associados ao uso de múltiplos medicamentos pela mesma pessoa, que são importantes conhecer como: idade avançada, múltiplas comorbidades, baixa escolaridade, sexo feminino, hospitalização recente, múltiplos prescritores e automedicação²¹.

No entanto, muitas vezes os estudos sobre o tema possuem algumas inconsistências²¹, porque a definição de polifarmácia e o delineamento dos trabalhos podem variar e as características das populações estudadas podem diferir quanto a se tratar de grupo susceptível a sofrer ou se beneficiar com a polifarmácia²¹. Vale ressaltar a necessidade de reunir informações sobre polifarmácia, para avaliar suas consequências e abordar questões relacionadas, tanto em nível individual, como coletivo²¹.

Além de tudo isso, as Diretrizes Terapêuticas atuais para diversas doenças crônicas, em geral, preconizam o uso de mais de um medicamento e têm o foco apenas na doença em questão, negligenciando a possibilidade do consumo de medicamentos diversos, necessários à abordagem de outros problemas de saúde^{21,34, 35,39}. Outra questão importante, é que o impacto do uso da polifarmácia guiada pelas Diretrizes Terapêuticas não foi, muitas vezes, avaliado em ensaios clínicos randomizados, quando esses são possíveis. Até o momento, na maioria das vezes, está limitado por dados observacionais ou sugestões do grupo de *experts* com nível de evidência não tão relevante para explicar um fenômeno tão complexo²¹.

2.3.1. Polifarmácia apropriada

A polifarmácia pode ser avaliada como apropriada, que proporciona benefícios ao paciente e a polifarmácia inadequada, onde o paciente recebe medicamentos que foram prescritos ou indicados de maneira inapropriada, causando malefícios³³.

Os possíveis benefícios da polifarmácia apropriada dizem respeito ao melhor controle das doenças de base, reduzindo sua morbimortalidade. Porém, para ser classificada como polifarmácia apropriada é necessário que a prescrição de múltiplos medicamentos seja baseada em evidências, na necessidade clínica do paciente e que as IM sejam consideradas^{35,39}.

Outro fator para atingir os benefícios da polifarmácia é a otimização do uso de medicamentos, que foca na individualidade do paciente, ou seja, é um tipo de abordagem centrada no indivíduo, com o objetivo de garantir os melhores resultados possíveis com o tratamento. Devem ser observadas as necessidades, preferências e valores individuais de cada paciente, ou seja, isso envolve a participação ativa do indivíduo que está disposto a cumprir o tratamento de forma correta³⁹.

2.3.2 Polifarmácia Inapropriada e Consequências

As particularidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos diferentes medicamentos nem sempre são levadas em consideração para a elaboração da prescrição e a abordagem centrada no indivíduo não acontece em muitos casos, podendo expor os usuários aos riscos gerados pela polifarmácia inapropriada³³, que pode ser definida como o uso de múltiplos medicamentos, porém apresentando erros de prescrição³⁹. O uso inapropriado de medicamentos e da polifarmácia inapropriada gera um custo de mais de US \$ 177 bilhões a cada ano aos Estados Unidos⁴⁰.

A polifarmácia inapropriada pode causar maior incidência e gravidade de RAM, IM, erros de medicação (EM), diminuição da adesão ao tratamento, diminuição da qualidade de vida, aumento de internações, risco de mortalidade e maiores custos^{32, 36, 41,42}.

Segundo Molokhia & Majeed (2017), por volta dos 65 anos de idade, cerca de oito dos 20 anos de vida em média restantes, podem ser vividos em uso de polifarmácia. Após os 75 anos,

mais da metade da expectativa de vida restante será com uso de polifarmácia. Um fator preocupante é que, quanto mais complexa é a prescrição, maior a probabilidade de erros de prescrição e RAM^{39,41}.

Estudos recentes mostram que 30% dos pacientes que receberam cinco ou mais medicamentos e 47% dos que receberam 10 ou mais, apresentaram erros de prescrição ou de monitoramento no período de 12 meses. Cada medicamento adicional aumentou o risco de ocorrer um erro em 16%⁴³.

É importante ressaltar que a polifarmácia inapropriada pode ocorrer em três situações, (1) Prescrição excessiva (mais drogas que o necessário), (2) Prescrição incorreta (prescrição incorreta de um medicamento necessário) e (3) Prescrição insuficiente (falha na prescrição de um medicamento clinicamente indicado)³⁹.

Em relação à polifarmácia inapropriada, na maioria das vezes é abordado o uso excessivo de medicamentos, porém, um estudo realizado por Kuijpers et al.(2008), comprovou alta prevalência de prescrição insuficiente. Dos pacientes que estavam em polifarmácia, 42,9% estavam em tratamento insuficiente comparando com 31% dos que não estavam em polifarmácia. Esse fato pode ser explicado pelo receio do prescritor em causar RAM, levando a ter mais cautela ao adicionar novos medicamentos ao tratamento⁴⁴.

2.4 POLIFARMÁCIA E DIABETES MELLITUS

O diabetes mellitus com frequência se associa a múltiplas complicações que exigem abordagem específica na tentativa de reduzir seu impacto e os riscos associados. Essas múltiplas complicações, levam a uma alta carga de medicamentos e consequente exposição maior a EM, que podem ser definidos como qualquer evento evitável que pode causar ou conduzir ao uso de medicação inadequada e que podem levar a RAM e IM, agravando a saúde do paciente⁴⁵. As principais classes de medicamentos envolvidas em EM são do trato digestivo e do metabolismo seguido pelas do sistema cardiovascular, que são as classes mais utilizadas pelas pessoas com DM^{28,45}.

Com o aumento da possibilidade de EM, a adesão do ao tratamento fica comprometida, muitas das vezes por receio dos pacientes. A adesão ao tratamento e a colaboração do paciente é fundamental para atingir o controle metabólico, o que se torna um desafio, pois, o

DM, que em grande parte atinge a população mais idosa, é uma doença muitas vezes silenciosa e a adesão ao tratamento diminui à medida que o número de medicamentos aumenta⁴⁶. A tendência desse quadro é piorar, já que a maior complexidade do tratamento do DM geralmente aumenta à medida que o tempo da doença avança⁴⁷. A falta de adesão é uma grande preocupação, pois aumenta a possibilidade de falha da comunicação entre médico e paciente, devido ao esquema terapêutico complicado²⁵.

Porém, existem estudos realizados por Grant et al.(2003) e Waheed et al.(2017) que não encontraram menor adesão em pacientes com DM e em polifarmácia^{48, 49}. Em muitos casos, a polifarmácia em pacientes com DM pode ser apropriada, pois eles possuem múltiplas comorbidades, o que aumenta a necessidade de otimização do tratamento^{35, 39}. Entre os benefícios da polifarmácia no DM estão o tratamento dos sintomas da doença, das comorbidades associadas, tratamento de distúrbios psiquiátricos (depressão, ansiedade, convulsões e distúrbios neurodegenerativos) e a promoção de IM desejáveis para auxiliarem no tratamento³².

Diversos estudos publicados se contradizem em relação aos benefícios da polifarmácia no tratamento do DM e suas comorbidades. Em um estudo realizado em pacientes com DM por Grant et al.(2003), chegou-se à conclusão que entre aqueles que estavam em polifarmácia e aderiram ao tratamento obteve-se melhor controle glicêmico, melhores níveis do colesterol total e da pressão arterial (PA)⁴⁸.

O estudo Steno-2 incluiu pessoas com DM2 e microalbuminúria para avaliar desfechos cardiovasculares compostos por morte por causa cardiovascular, IAM, acidente vascular encefálico (AVE) não fatal, revascularizações e amputações. De forma aleatória, realizou-se tratamento intensivo, que envolve polifarmácia, ou convencional, de forma a atingir objetivos terapêuticos bastante estritos na primeira modalidade, em relação aos níveis de HbA1c, lípidos, PA e microalbuminúria. Após 21 anos de seguimento, obtiveram-se resultados satisfatórios como poucas RAM graves, redução dos eventos micro e macrovasculares, mostrando a polifarmácia como uma alternativa interessante para reduzir as morbidades associadas e aumentar a expectativa de vida do paciente com DM⁵⁰.

Em contrapartida, num estudo realizado em pacientes com DM por Willey et al.(2006), o controle glicêmico não foi satisfatório naqueles tratados com múltiplos antidiabéticos orais: apenas 13% dos pacientes que receberam três ou mais medicamentos tiveram controle

glicêmico ótimo. Um ponto negativo relacionando polifarmácia e DM, citado por Bulgarelli do Nascimento et al.(2010) e Weinger et al.(2014) é que a polifarmácia pode representar fator estressante em pacientes com DM, devido à alta frequência de administração de medicamentos, facilitando assim o desenvolvimento da depressão^{38,52}. A polifarmácia no DM representa um desafio ao autocuidado, principalmente para os idosos, porque gera complexidade no tratamento e a necessidade de parada constante das atividades para fazer a administração de medicamentos, afetando assim a rotina do paciente^{43,51,52}.

As Diretrizes Terapêuticas elaboradas por diferentes sociedades médicas são fundamentais para o tratamento de DCNT como o DM. Entretanto, há um incentivo ao uso de múltiplos medicamentos para o tratamento de diferentes comorbidades²¹. É preciso prescrever levando em consideração as particularidades individuais fornecendo orientações sobre como priorizar as recomendações de tratamento, o que não ocorre, na maioria das vezes³⁹. Porém, segundo Yashkin et al.(2018), a adesão às diretrizes foi associada a um menor risco de morte quando se leva em conta a associação do DM com HA.

Nos últimos anos, as associações Americana e Europeia de Diabetes têm sugerido, em diretriz conjunta, maior individualização do tratamento do portador de DM, como exposto em tópico anterior⁹. Também na Grã-Bretanha, a Diretriz de 2015 do *National Institute for Health and Care Excellence* propõe que o tratamento do DM 2 seja centrado no paciente¹¹.

2.4.1 Interações Medicamentosas e Polifarmácia no Diabetes Mellitus

De acordo com ANVISA (2002), IM podem ser definidas como⁵⁴:

"Resposta farmacológica ou clínica a administração de uma combinação de medicamentos, diferente dos efeitos de dois agentes dados individualmente. O resultado final pode aumentar ou diminuir os efeitos de um ou dos dois princípios ativos, ou pode promover o aparecimento de um novo efeito que não ocorreu com um dos princípios ativos sozinho."

Essa interação pode ocorrer não só na presença de outro medicamento, mas podem ocorrer com alimentos, bebidas ou outros agentes químicos ambientais^{55,56}.

A verdadeira incidência de IM é desconhecida, pois muitos casos não são registrados e não geram danos significativos aos pacientes, ou não requerem atendimento hospitalar. Outro fator é que, muitas das vezes, internações hospitalares são registradas como RAM e não como

IM, subestimando os registros. Muitas IM são conhecidas, mas existem várias que são ignoradas e vários medicamentos são prescritos atualmente, sem se saber as suas interações e efeitos sobre a saúde do paciente. Por isso é importante que os profissionais tenham conhecimento prévio sobre as IM em potencial dos medicamentos mais corriqueiramente utilizados na prática clínica, com o objetivo de prevenir RAM em decorrência das IMs^{29,57}.

Estudo realizado por Triplitt (2006) mostra que 58% dos pacientes temem receber medicamentos que provoquem RAM, devido às suas IM. Essa preocupação é justificada, visto que vários medicamentos foram retirados do mercado devido a RAM oriundas de IM⁵⁵. Um estudo realizado por Varallo et al.(2013) verificou que aproximadamente 33,9% (um em cada três) dos pacientes hospitalizados que estavam em polifarmácia apresentavam risco em potencial de IM⁵⁸. O risco para RAM oriundas de polifarmácia é muito importante, pois, segundo Wojtczak et al.(2017), a combinação de dois medicamentos aumenta esse risco em 5,6%, enquanto a combinação de cinco medicamentos aumenta o risco em 50% e a combinação de oito ou mais medicamentos, em 100%⁵⁹.

As IM são classificadas de acordo com a *drugs.com*, classificação internacional que divide as IM de acordo com a sua escala de gravidade: - IM leves são aquelas que apresentam pequenas reações adversas e, geralmente, não requerem alteração na farmacoterapia; - IM moderadas são aquelas que podem resultar em exacerbação da condição do paciente e/ou requerem alteração na terapia; - IM graves são aquelas que colocam em risco a vida do paciente e/ou requerem intervenções médicas para minimizar ou prevenir eventos adversos graves⁶⁰.

Uma das grandes preocupações no DM são as comorbidades associadas e seus respectivos tratamentos, onde a polifarmácia se torna apropriada. Mesmo em pacientes que têm um bom autocuidado e que seguem o tratamento corretamente, estão sujeitos a IM indesejadas, o que pode resultar em RAM.

A hipoglicemia é a maior preocupação em pacientes com DM e ela pode ser uma RAM a partir de uma interação medicamentosa. Embora as diretrizes coloquem metas menos rigorosas para idosos, esse grupo geralmente recebe um esquema terapêutico com polifarmácia e, portanto, maior vulnerabilidade às hipoglicemias. Dados recentes relatados por Casagrande et al.(2017), indicam que a hipoglicemia superou a hiperglicemia, como causa de hospitalizações e cerca de 25% das internações por RAM em adultos de idade ≥ 65 anos nos Estados Unidos são devidas à insulina ou hipoglicemiantes orais. Foi observado também,

que os idosos possuíam mais comorbidades e, conseqüentemente, mais prescrições com polifarmácia que os mais novos, com esquema terapêutico mais agressivo. Isso sugere que as recomendações das diretrizes para um tratamento individualizado ainda não estão sendo seguidas apropriadamente^{57,61}.

III JUSTIFICATIVA

Mundialmente, o diabetes é considerado um grave problema de saúde pública devido a sua elevada carga de morbimortalidade. A ocorrência de comorbidades é frequente, o que contribui para a utilização de múltiplos medicamentos e para o risco aumentado de IM, o que pode gerar prejuízos à saúde. O ELSA-Brasil é uma coorte multicêntrica presente em seis instituições de ensino superior e pesquisa localizadas em seis capitais de estados brasileiros (Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Espírito Santo e Bahia) e oferece uma rica oportunidade para o desenvolvimento de estudos de utilização de medicamentos em diabetes. Estes estudos permitem avaliar o padrão de uso e sinais de uso irracional de medicamentos e identificar fatores que possam comprometer a segurança e efetividade dos medicamentos, os quais geralmente não são observados em estudos pré-comercialização. Trata-se de assunto relevante, ainda pouco estudado no nosso país, especialmente, numa população de regiões diferentes.

IV OBJETIVO

4.1 OBJETIVO GERAL

Estimar a prevalência de polifarmácia e descrever as interações medicamentosas potenciais entre participantes com diagnóstico de DM na linha de base do estudo ELSA-Brasil.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Caracterizar a população estudada e investigar a frequência de polifarmácia, de comorbidades associadas e controle ótimo do DM.

Investigar, entre os participantes em polifarmácia, quais as classes de medicamentos usados constam nas recomendações das diretrizes terapêuticas do DM para controle glicêmico, da HA, dislipidemia e DCV.

Estimar a prevalência de interações medicamentosas potenciais entre os participantes com e sem polifarmácia.

Descrever as interações medicamentosas potenciais mais frequentes, entre os participantes em polifarmácia, segundo a gravidade.

V MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO E POPULAÇÃO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal que utilizou dados da linha de base do ELSA-Brasil realizada entre agosto de 2008 e dezembro de 2010. O ELSA-Brasil é uma coorte multicêntrica composta por 15.105 voluntários, servidores públicos ativos ou aposentados com idade entre 35 e 74 anos de seis instituições de ensino superior e pesquisa localizadas em seis capitais de estados brasileiros (Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Espírito Santo e Bahia)⁶².

A coleta de dados da linha de base do ELSA-Brasil foi realizada em duas fases. A primeira incluiu a assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (ANEXO 1) e a realização de uma primeira entrevista. A segunda fase incluiu entrevistas, exames clínicos, laboratoriais e medidas antropométricas. Todas as medidas e avaliações foram realizadas por profissionais treinados e certificados conforme protocolos pré-estabelecidos. Maiores detalhes sobre o delineamento do estudo, processo de recrutamento, critérios de seleção e outras informações podem ser encontradas em estudo anterior⁶². Detalhes do perfil da coorte foram apresentados por Schmidt et al. em publicação prévia (2014)⁶².

Foram inseridos no presente estudo os participantes da linha de base com diagnóstico de diabetes (n= 1.473). O diagnóstico de diabetes foi definido por: diagnóstico médico autorreferido de diabetes e/ou uso de medicamentos antidiabéticos no momento da entrevista.

Porém, foram excluídos cinco participantes que não tinham informações sobre o uso de medicamentos anti-hipertensivos (amostra final=1.468).

5.2 VARIÁVEIS DE ESTUDO

Uso de medicamentos

Todos os participantes foram orientados a levar ao Centro de Investigação do ELSA-Brasil todas as receitas, embalagens, bulas e/ou cartelas dos medicamentos usados nas últimas duas semanas. Foram registrados todos os medicamentos, prescritos ou não, usados regular ou esporadicamente, produzidos industrialmente ou por meio de formulações magistrais, sob qualquer forma de apresentação. Os nomes comerciais foram relacionados aos fármacos por meio de pareamento com produtos registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e com o Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF). No caso de formulações combinadas, cada fármaco que compunha a associação foi contado como um medicamento. Por fim, todos os medicamentos foram codificados segundo a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*⁶³. O uso de cada um dos fármacos registrados foi expresso como variável binária (sim/não).

Polifarmácia

Polifarmácia foi caracterizada pelo uso de cinco ou mais medicamentos utilizados de forma regular, comercializados sob prescrição ou de venda livre^{21, 33, 34, 35, 36}.

Interações Medicamentosas (IM)

A análise das IM foi feita através da base de dados *Drugs.com*, que se trata de uma base de dados norte-americana, de acesso livre, com dados de mais de 24.000 medicamentos, para uso tanto por profissionais da saúde, quanto para usuários leigos. Os medicamentos reportados pelos participantes foram pareados, e, com isso, obteve-se uma lista com as IM encontradas. De acordo com o site *Drugs.com*, as IM são classificadas em “graves”, “moderadas” e “leves”, que são definidas da seguinte maneira: (1) “graves” – pode oferecer risco de morte e/ou requerer intervenção médica urgente para minimizar eventos adversos graves; (2) “moderadas” – pode resultar em exacerbação das condições clínicas do paciente e/ou requer troca de terapia; (3) “leves” – IM com efeitos clínicos limitados, podendo sua manifestação incluir aumento da frequência ou gravidade dos eventos adversos, mas não requerem alterações importantes na terapia.

Características demográficas e socioeconômicas

Foram incluídas as seguintes variáveis:

- Sexo; feminino e masculino.
- Idade: agrupadas em: 35-44 anos, 45-54 anos, 55-64 anos e 65-74 anos.
- Raça/cor autorreferida: branca, parda, preta e outras (onde foram agrupadas as raças amarela e indígena).
- Escolaridade: Superior completo, médio completo, fundamental (onde foram agrupados aqueles que possuíam ensino fundamental completo e incompleto).

Comportamentos relacionados à saúde

Os participantes foram classificados quanto ao tabagismo (sim/não) e a atividade física no lazer (ativos e pouco ativos), consumo de bebida alcoólica (sim/não).

Os participantes que relataram ter fumado pelo menos 100 cigarros ou cinco maços ao longo da vida e ainda fumavam foram considerados fumantes; os que já não fumavam a época da entrevista foram classificados como ex-fumantes; aqueles que fumaram menos de 100 cigarros durante toda a vida ou que nunca haviam fumado foram incluídos na categoria “nunca fumou”.

A atividade física foi mensurada por meio da dimensão de atividade física no lazer utilizando o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), validado em diversos países, incluindo no Brasil⁶⁴. Foram classificados no grupo de atividade física fraca os participantes que não realizavam atividade física no momento da entrevista ou que não atenderam aos critérios para serem incluídos nas outras categorias. No grupo de atividade física moderada foram incluídos aqueles que realizaram atividade física de intensidade vigorosa em, pelo menos, três dias da semana durante 20 minutos/dia ou em pelo menos cinco dias da semana durante 30 minutos/dia com intensidade moderada e/ou caminhada ou a combinação de caminhada e atividade física moderada ou vigorosa em pelo menos cinco dias da semana (≥ 600 MET-min/semana - < 1500 MET-min/semana).

No grupo de atividade física forte foram incluídos aqueles indivíduos que realizaram atividade física vigorosa em três dias da semana (≥ 1500 MET-min/semana) ou a combinação

de caminhada e atividade física moderada ou vigorosa (3000 MET-min/semana) em sete dias da semana^{64, 65}. Uma variável foi criada e categorizada em ativos e pouco ativos, seguindo as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), que recomenda, pelo menos, 150 minutos por semana de atividade física de intensidade moderada ou mais de 75 minutos, se vigorosa^{64, 65}.

O consumo de álcool entre os participantes foi aferido a partir do Questionário de Frequência Alimentar (QFA) semiquantitativo, estruturado com perguntas fechadas. As perguntas incluíram o tipo de bebida alcoólica, quantidade e consumo diário, semanal e anual de bebidas (Schmidt et al.2014). No presente estudo, a variável consumo atual de bebidas foi subdividida em sim/não.

Comorbidades

Hipertensão arterial: definida pelo uso de medicamentos para o controle da PA ou diagnóstico médico autorreferido de hipertensão.

Dislipidemia: definida a partir do uso de hipolipemiantes e/ou diagnóstico médico autorreferido de dislipidemia.

Depressão: variável construída a partir da somatória de todos os tipos e gravidade de episódios depressivos (episódio depressivo leve com e sem sintomas somáticos, episódio depressivo moderado com e sem sintomas somáticos e episódio depressivo grave), determinada pela avaliação das respostas a vários itens do *Clinical Interview Schedule – Revised* (CIS-R), adaptado ao português, e aplicação de algoritmos com base nos critérios da décima revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) para a pesquisa e diagnóstico. Cada sintoma foi considerado clinicamente relevante, se a pontuação atingisse um score de dois ou mais na seção depressão⁶⁶.

Obesidade: As medidas antropométricas foram aferidas usando técnicas e equipamentos padronizados. O Índice de massa corporal (IMC) foi determinado por medidas objetivas de peso e altura (quilogramas por metro quadrado) e a obesidade foi definida pelo $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ^{64,65}.

Doença cardiovascular: variável construída a partir das informações do auto relato de AVE, insuficiência cardíaca ou IAM. O IAM também foi considerado a partir das alterações

eletrocardiográficas específicas segundo o eletrocardiograma realizado na visita ao centro de pesquisa^{64,65}.

Parâmetros Laboratoriais

As amostras de sangue para exames laboratoriais foram coletadas após jejum de 12 horas. Todos os participantes foram orientados a reagendar sua coleta caso apresentassem febre ou na vigência de qualquer doença aguda.

Todas as análises laboratoriais foram feitas em um único Centro de Investigação, na Universidade de São Paulo⁵⁸. Os exames bioquímicos foram analisados no equipamento ADVIA 1200, *Siemens (Deerfield, IL)*: colesterol total por ensaio enzimático colorimétrico; os triglicérides (TG) por ensaio com glicerol fosfato peroxidase segundo Trinder (enzimático colorimétrico); colesterol HDL (HDL-c) por ensaio enzimático colorimétrico homogêneo sem precipitação. O colesterol LDL (LDL-c) foi obtido pelo cálculo de *Friedewald* quando o nível dos TG foi menor que 400mg/dL; caso contrário foi dosado o LDL-c direto, por ensaio enzimático colorimétrico homogêneo sem precipitação; A glicemia sérica foi obtida por método enzimático Hexoquinase; A HbA_{1c} foi dosada por Cromatografia de Alta Pressão-HPLC (Bio-RadLaboratories, Hercules, Califórnia), utilizando método certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program*.

5.3 CONTROLE ADEQUADO DO DIABETES MELLITUS

O controle adequado dos participantes com DM foi definido de acordo com os seguintes parâmetros:

Controle glicêmico:

A variável HbA_{1c} foi categorizada da seguinte maneira: HbA_{1c} ≤ 7,0% - bom controle; HbA_{1c} > 7,0 e < 8,0% - controle glicêmico razoável; HbA_{1c} ≥ 8,0% - controle glicêmico ruim.

Controle adequado dos lípides:

Colesterol total <200 mg/dL, TG <150mg/dL, LDL-c<100mg/dL, HDL-c>50mg/dL para mulheres ou >40mg/dL, para os homens)².

Pressão arterial controlada:

Pressão sistólica \leq 140 mmHg e diastólica \leq 90mmHg².

Controle ótimo do DM:

HbA_{1c} \leq 7,0% PA: Pressão sistólica <140mmHg e diastólica < 90mmHg e perfil lipídico (Colesterol total <200 mg/dL, TG <150mg/dL, LDL-c<100mg/dL, HDL-c>50mg/dL para mulheres ou >40mg/dL, para os homens).

5.4 USO DE CLASSES DE MEDICAMENTOS SEGUNDO AS DIRETRIZES DE TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS

As classes de medicamentos que constam nas diretrizes da *American Diabetes Association* (ADA) e *European Association for The Study of Diabetes* (EASD) para controle da glicemia, HA, dislipidemia e DCV foram classificadas como recomendadas. As demais classes, como não recomendadas^{2,9}.

5.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As variáveis categóricas foram descritas em proporções e as variáveis contínuas por meio de média e desvio padrão, ou mediana e intervalo interquartil. Dependendo da normalidade da distribuição dos dados, segundo o *kurtosis* e teste de *Shapiro-Wilk*.

Os testes do qui-quadrado e Exato de *Fisher* foram utilizados para avaliar se a polifarmácia diferiu segundo as variáveis de interesse no estudo. Valor $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

As análises foram realizadas no software estatístico Stata™ versão 14.0.

5.6 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo ELSA-Brasil foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa dos seis centros participantes (COEP/UFMG, ETIC186/06) e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da realização de entrevistas, exames e medidas (ANEXO 2).

VI REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MILECH, A. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016). **São Paulo**, 2016. Disponível em: < <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>>. Acesso em: 30 nov. 2017.
2. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al. Standards of medical care in diabetes—2017 abridged for primary care providers. **Clinical Diabetes**, v. 35, n. 1, p. 5-26, 2017. Disponível em: < http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.Supplement_1.DC1/DC_40_S1_final.pdf>. Acesso em: 30 nov. 2017.
3. ABAJOBIR, A.A. et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, v. 390, n. 10100, p. 1260-1344, 2017.
4. IDF, Diabetes Atlas Group. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2013. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 109, n. 3, p. 461, 2015.
5. VIGITEL, Brasil. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. **SVS/Ministério da Saúde e NUPENS/Universidade de São Paulo**, 2011.
6. COSTA, A. A.; NETO, J. S. A. Tratamento com insulina. **Manual de Diabetes: Educação, alimentação, medicação e atividades físicas**. 5 ed. São Paulo: Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda. p. 80-82, 2009.
7. OLIVEIRA, J. E. P. de; MILECH, A. Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar. São Paulo: Atheneu, p. 39, 2004.

8. BEAGLEY, J. et al. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 103, n. 2, p. 150-160, 2014.
9. INZUCCHI, S. E. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. **Diabetes Care**, v. 38, n. 1, p. 140-149, 2015.
10. CORRÊA, K. et al. Quality of life and characteristics of diabetic patients. **Ciência & Saúde Coletiva**, São Paulo, v. 22, n. 3, p. 921-930, 2017.
11. INTERNAL CLINICAL GUIDELINES TEAM. Type 2 Diabetes in Adults: Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 Dec. (NICE Guideline, n. 28.). Disponível em: < <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>>. Acesso em: 30 nov. 2017.
12. WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Global report on diabetes**. World Health Organization, 2016. Disponível em: < http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=72F5CDAE453E0CBA65CE771F201DC935?sequence=1>. Acesso em: 30 nov. 2017.
13. SEMENKOVICH, K. et al. Depression in type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact, and treatment. **Drugs**, v. 75, n. 6, p. 577-587, 2015.
14. MOREIRA, R. O. et al. Diabetes mellitus e depressão: uma revisão sistemática. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, Rio de Janeiro, v. 47, n. 1, p. 19-29, 2003.
15. COLLINS, M. M.; CORCORAN, P.; PERRY, I. J. Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes. **Diabetic Medicine**, v. 26, n. 2, p. 153-161, 2009.
16. DAVÌ, G.; PATRONO, C. Platelet activation and atherothrombosis. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 24, p. 2482-2494, 2007.
17. PEREIRA, R. A relação entre Dislipidemia e Diabetes Mellitus tipo 2. **Cadernos UniFOA**, Volta Redonda, v. 6, n. 17, p. 89-94, 2017.
18. GARBER, A. J. et al. Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2017 executive summary. **Endocrine Practice**, v. 23, n. 2, p. 207-238, 2017.
19. NOUWEN, A.; LLOYD, C. E.; POWWER, F. Depression and Type 2 diabetes over the lifespan: A Meta-Analysis. **Diabetes Care**, v. 32, n. 5, p. e56-e56, 2009.

20. MENGUE, S. S. et al. Perfil sociodemográfico dos usuários de medicamentos no Brasil: resultados da PNAUM 2014. **Revista de Saúde Pública**. v.50, supl. 2 , p. 1s-11s, 2016.
21. MORTAZAVI, S. S. et al. Defining polypharmacy in the elderly: a systematic review protocol. **BMJ Open**, v. 6, n. 3, p. e010989, 2016.
22. MENGUE, S. S. et al. Acesso a medicamentos para doenças crônicas no Brasil: uma abordagem multidimensional. **Revista de Saúde Pública**. Vol. 50, supl. 2 (2016), p. 1s-13s, 2016.
23. CARVALHO, M.F.C. et al. Polifarmácia entre idosos do Município de São Paulo- Estudo SABE. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 15, n. 4, p. 817-827, 2012.
24. RAMOS, L. R. et al. Polypharmacy and Polymorbidity in Older Adults in Brazil: a public health challenge. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, p. 9s, 2016.
25. PATEL, P. J. et al. Multimorbidity and polypharmacy in diabetic patients with NAFLD: Implications for disease severity and management. **Medicine**, v. 96, n. 26, p.01-08, 2017.
26. BALKHI, B. et al. Prevalence and Factors Associated With Polypharmacy Use Among Adult Patients in Saudi Arabia. **Journal of Patient Safety**,n.p, 2017.
27. DHALWANI, N. N. et al. Association between polypharmacy and falls in older adults: a longitudinal study from England. **BMJ open**, v. 7, n. 10, p. e016358, 2017.
28. MCCRACKEN, R. et al. Associations between polypharmacy and treatment intensity for hypertension and diabetes: a cross-sectional study of nursing home patients in British Columbia, Canada. **BMJ open**, v. 7, n. 8, p. e017430, 2017.
29. SECOLI, S. R. et al. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 63, n. 1, p. 136-140, 2010. Disponível em:<<http://www.producao.usp.br/handle/BDPI/3980>>. Acesso em: 01 de dez. 2017.
30. CASTRO, C. G. S. O. Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas. Rio de Janeiro: Fiocruz, p. 92. 2000. Disponível em:<<https://static.scielo.org/scielobooks/zq6vb/pdf/castro-9788575412657.pdf>>. Acesso em: 01 dez.2017
31. GAMA, H. Estudos de Utilização de Medicamentos. **Arquivos de Medicina**, v. 22, n. 2-3, p. 69-74, 2008.
32. WERDER, S. F.; PRESKORN, S. H. Managing polypharmacy: Walking the fine line between help and harm. **Current Psychiatry Online**, v. 2, n. 2, p. 24-36, 2003.

33. DUERDEN, M.; AVERY, T.; PAYNE, R. Polypharmacy and medicines optimisation. **Making it Safe and Sound (King's Fund, London)**. 2013. Disponível em:<https://www.kingsfund.org.uk/sites/default/files/field/field_publication_file/polypharmacy-and-medicines-optimisation-kingsfund-nov13.pdf>. Acesso em: 10 dez.2017.
34. SILVEIRA, E. A.; DALASTRA, L.; PAGOTTO, V. Polifarmácia, doenças crônicas e marcadores nutricionais em idosos. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, Goiânia, v. 17, n. 4, p. 818-829, 2014.
35. WISE, J. Polypharmacy: a necessary evil. **BMJ**, v. 347, n. 17033, p. 28, 2013.
36. BAUER, S.; NAUCK, M. A. Polypharmacy in people with Type 1 and Type 2 diabetes is justified by current guidelines—a comprehensive assessment of drug prescriptions in patients needing inpatient treatment for diabetes associated problems. **Diabetic Medicine**, v. 31, n. 9, p. 1078-1085, 2014.
37. PENAFORTE, K.L. Polifarmácia e adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com diabetes tipo 2 atendidos na rede pública de saúde no município de Fortaleza, Ceará. 2012. Tese de Doutorado)
38. NASCIMENTO, R C. R.M. et al. Polypharmacy: a challenge for the primary health care of the Brazilian Unified Health System. **Revista de Saúde Pública**, Belo Horizonte, v. 51, p. 19s, 2017.
39. CADOGAN, C. A.; RYAN, C.; HUGHES, C. M. Appropriate polypharmacy and medicine safety: when many is not too many. **Drug Safety**, v. 39, n. 2, p. 109-116, 2016.
40. IE, K. et al. Physician Factors Associated with Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medication Use. **The Journal of the American Board of Family Medicine**, v. 30, n. 4, p. 528-536, 2017.
41. MOLOKHIA, M.; MAJEED, A. Current and future perspectives on the management of polypharmacy. **BMC Family Practice**, v. 18, n. 1, p. 70, 2017.
42. ROLLAND, Y.; MORLEY, J. E. Frailty and polypharmacy. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, v. 20, n. 6, p. 645-646, 2016.
43. BULGARELLI DO NASCIMENTO, A.et al. A relação entre polifarmácia, complicações crônicas e depressão em portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v.44, n.1, p.40-46, 2010.
44. KUIJPERS, M.A.J. et al. Relationship between polypharmacy and under prescribing. **British journal of clinical pharmacology**, v. 65, n. 1, p. 130-133, 2008.

45. BREUKER et al., Cyril et al. Patients with diabetes are at high risk of serious medication errors at hospital: Interest of clinical pharmacist intervention to improve healthcare. **European Journal of Internal Medicine**, v. 38, p. 38-45, 2017.
46. LIPSKA, K.J. et al. Polypharmacy in the aging patient: a review of glycemic control in older adults with type 2 diabetes. **JAMA**, v. 315, n. 10, p. 1034-1045, 2016.
47. FORBES, A.; MURRELLS, T.; SINCLAIR, A. J. Examining factors associated with excess mortality in older people (age \geq 70 years) with diabetes—a 10year cohort study of older people with and without diabetes. **Diabetic Medicine**, v. 34, n. 3, p. 387-395, 2017.
48. GRANT, R. W. et al. Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 26, n. 5, p. 1408-1412, 2003.
49. WAHEED, S.; JAMAL, M.; AMIN, F. POLYPHARMACY AND MEDICATION COMPLIANCE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 8, n. 5, p. 2298, 2017.
50. GÆDE, P. et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type two diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. **Diabetologia**, v. 59, n. 11, p. 2298-2307, 2016.
51. WILLEY, C. J. et al. Polypharmacy with oral antidiabetic agents: an indicator of poor glycemic control. **American Journal of Managed Care**, v. 12, n. 8, p. 435, 2006.
52. WEINGER, K. et al. Diabetes self-care and the older adult. **Western Journal of Nursing Research**, v. 36, n. 9, p. 1272-1298, 2014.
53. YASHKIN, A.P. et al. Mortality and macrovascular risk in elderly with hypertension and diabetes: effect of intensive drug therapy. **American Journal of Hypertension**, v. 31, n. 2, p. 220-227, 2017.
54. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)2002. TRIPLITT, C. Drug interactions of medications commonly used in diabetes. **Diabetes Spectrum**, v. 19, n. 4, p. 202-211, 2006.
55. HOEFLER, R. Interações medicamentosas. In: BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos**. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2008: rename 2006. Brasília: Ministério da Saúde, p. 30-33, 2008.
56. CASAGRANDE, S. et al. Intensive glycemic control in younger and older US adults with type 2 diabetes. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 31, n. 8, p. 1299-1304, 2017.

57. VARALLO, F R et al. Potenciais interações medicamentosas responsáveis por internações hospitalares. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 1, p. 79-85, 2013.
58. WOJTCZAK, D et al. Pros and cons of polypharmacy in elderly patients with diabetes. **Clinical Diabetology**, v. 6, n. 1, p. 34-38, 2017.
59. Drugs.com. Disponível em: <<https://www.drugs.com/history/parecoxib.html>>. Acesso em: 01 out. 2017.
60. LEWIS, J. D. et al. Validation studies of the health improvement network (THIN) database for pharmacoepidemiology research. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 16, n. 4, p. 393-401, 2007.
61. SCHMIDT, M. I. et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia—the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). **Diabetology & Metabolic Syndrome**, Rio Grande do Sul, v. 6, n. 1, p. 01-09, 2014.
62. WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology. ATC Index with DDDs. ATC/DDD Index 2010. Disponível em:<https://www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acesso em:10 dez.2017..
63. WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Global strategy on diet, physical activity and health. 2004. Disponível em:<<http://books.scielo.org/id/zq6vb>>. Acesso em: 12 out. 2017.
64. CRAIG, C. L. et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 35, n. 8, p. 1381-1395, 2003.
65. NUNES, M. A. A. et al. Adaptação transcultural do CIS-R (Clinical Interview Schedule-Revised version) para o português no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA). **Revista HCPA**. v. 31, n. 4 , p. 487-490, 2011.

VII ARTIGO CIENTÍFICO

POLIFARMÁCIA E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS NO DIABETES MELLITUS: LINHA DE BASE DO ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA- BRASIL)

POLYPHARMACY, POTENTIAL DRUGS INTERACTIONS
AND DIABETES MELLITUS: BASELINE OF THE
BRAZILIAN LONGITUDINAL STUDY OF ADULT
HEALTH (ELSA-BRASIL)

POLIFARMACIA E INTERACCIONES
MEDICAMENTOSAS POTENCIALES NO DIABETES
MELLITUS: LÍNEA DE BASE DEL ESTUDIO
LONGITUDINAL DE SALUD DEL ADULTO (ELSA-
BRASIL)

Resumo:

Diabetes Mellitus (DM) exige tratamento complexo e, frequentemente, associado à polifarmácia e, com isso, o risco de interações medicamentosas (IM) cresce. Esse estudo transversal utilizou dados da linha de base do ELSA-Brasil e a população estudada incluiu participantes com diagnóstico DM. O objetivo foi estimar a prevalência de polifarmácia (uso de cinco ou mais medicamentos) e avaliar as IM potenciais. Do total dos participantes do ELSA-Brasil (n=15.105), 1.468 (9,7%) possuíam diagnóstico de DM e 601 estavam em polifarmácia. Entre estes, a maioria eram mulheres (54,6%), entre 55-64 anos (41,3%), com nível superior completo (42,6%) e cor da pele autorreferida predominantemente branca (45,9%) e o número médio de medicamentos consumidos foi de seis. As prevalências de hipertensão arterial e dislipidemia foram de, respectivamente, 90,4% e 75,9%. Em relação aos grupos farmacológicos utilizados, os mais frequentes foram os medicamentos que atuam no sistema cardiovascular (95,8%). Entre os fármacos específicos para o tratamento do DM, observou-se que a biguanida foi a classe de antidiabéticos mais utilizada (80,2%). Entre os participantes com DM e polifarmácia, o percentual de IM leves, moderadas e graves foi de, respectivamente, 6,0%, 32,4% e 2,0%. A IM moderada mais frequente foi a associação de insulina + metformina (23,1%). Os dados apresentados mostraram elevada prevalência de polifarmácia, bem como IM potenciais, em especial aquelas classificadas como moderadas. A polifarmácia pode, em parte, ser justificada pela alta frequência de comorbidades associadas ao DM.

Diabetes Mellitus; Polimedicação; Interações de Medicamentos

Danila Félix Coutinho¹

Roberta Carvalho de Figueiredo²

Maria de Fátima Haueisen

Sander Diniz³

Correspondência:

D.F.Coutinho

Faculdade de Medicina, Universidade Federal
de Minas Gerais

Av. Prof. Alfredo Balena, 190 - Santa Efigênia,
Belo Horizonte - MG, 30130-100

danila.felix@hotmail.com

^{1 3} Universidade Federal de Minas Gerais, Belo
Horizonte, Brasil.

² Universidade Federal de São João Del Rei,
Divinópolis, Brasil.

Introdução:

O diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica não transmissível (DCNT), de alta complexidade e o número de acometidos tem crescido de forma exponencial em todo o mundo. Em 2016, estimou-se a prevalência de cerca de 387 milhões de pessoas com DM e a expectativa para 2040 é que ultrapasse 500 milhões^{2,3,4,5}.

Em longo prazo, o DM pode levar a múltiplas complicações, para evita-las é importante manter os níveis glicêmicos mais próximos da normalidade. As Diretrizes Terapêuticas, que são elaboradas por diferentes sociedades médicas, orientam o consumo de múltiplos medicamentos necessários para se obter esse controle glicêmico, porém não focam na individualidade do indivíduo e as comorbidades são tratadas de forma isolada⁶.

O uso de múltiplos medicamentos é a definição de polifarmácia¹. A polifarmácia tem sido cada vez mais frequente, especialmente com o envelhecimento da população e desenvolvimento de várias comorbidades¹.

A polifarmácia pode trazer benefícios no tratamento do DM, como melhor controle glicêmico, das comorbidades associadas e inclusive, maior sobrevida^{6,7,8}. Em contrapartida, a polifarmácia quando não apropriada, pode, além de não melhorar o controle glicêmico, ser prejudicial ao indivíduo, levando a maior incidência e gravidade de reações adversas a medicamentos (RAM), interações medicamentosas (IM), erros de medicação, diminuição da adesão ao tratamento, diminuição da qualidade de vida, aumento de internações, risco de mortalidade e maior custo^{7,8,9,10,11}.

Os estudos de utilização de medicamentos visam avaliar o padrão de uso, sinais de uso irracional dos mesmos e identificar fatores que possam comprometer a segurança e efetividade dos medicamentos, os quais geralmente não são observados em estudos pré-comercialização. Esses estudos fornecem informações sobre uso terapêutico, RAM, tendências do desenvolvimento de fármacos, uso de medicamentos em diversos níveis (municipal, estadual e outros países). Também avaliam o uso de medicamentos em populações de acordo com fatores sociodemográficos, econômicos e outras características. Vários desses aspectos são fundamentais para a assistência à pessoa com diabetes.

Este estudo tem por objetivo estimar a prevalência de polifarmácia e avaliar as interações medicamentosas potenciais entre participantes com diagnóstico de DM na linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). O ELSA-Brasil oferece rica oportunidade para o desenvolvimento de estudos de utilização de medicamentos em diabetes. Trata-se de assunto relevante, ainda pouco estudado no nosso país, especialmente, numa população de diferentes regiões.

Metodologia

Delineamento e população do estudo

Trata-se de um estudo transversal que utilizou dados da linha de base do ELSA-Brasil realizada entre agosto de 2008 e dezembro de 2010, com 1.468 participantes com diagnóstico de DM. O ELSA-Brasil é uma coorte multicêntrica composta por 15.105 voluntários, servidores públicos ativos ou aposentados com idade entre 35 e 74 anos de seis instituições de ensino superior e pesquisa localizadas em seis capitais de estados brasileiros (Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Espírito Santo e Bahia)¹².

A coleta de dados da linha de base do ELSA-Brasil foi realizada em duas fases. A primeira incluiu a assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) e a realização de uma primeira entrevista. A segunda fase incluiu entrevistas, exames clínicos, laboratoriais e medidas antropométricas. Todas as medidas e avaliações foram realizadas por profissionais treinados e certificados conforme protocolos pré-estabelecidos¹². O estudo ELSA-Brasil foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa dos seis centros participantes e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da realização de entrevistas, exames e medidas¹².

O diagnóstico de diabetes foi definido pelo diagnóstico médico autorreferido de diabetes e/ou uso de medicamentos antidiabéticos no momento da entrevista (n= 1.473).

Foram excluídos participantes que não tinham informações sobre o uso de medicamentos anti-hipertensivos (amostra final=1.468).

Todos os participantes foram orientados a levar ao Centro de Investigação do ELSA-Brasil todas as receitas, embalagens, bulas e/ou cartelas dos medicamentos usados nas últimas duas semanas. Os medicamentos foram então classificados de acordo com a *Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC)*¹³ e, na identificação da composição, os nomes comerciais foram relacionados aos fármacos por meio de pareamento com produtos registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e com o Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF).

Variáveis do estudo:

Polifarmácia foi definida pelo uso de cinco ou mais medicamentos concomitantemente^{1, 8,14,15,16}. As interações medicamentosas potenciais foram classificadas de acordo com a base de dados *Drugs.com*, pareando-se todos os medicamentos e agrupando em “graves”, “moderadas” e “leves”¹⁷.

As classes de medicamentos que constam nas diretrizes da *American Diabetes Association (ADA)* e/ou *European Association for the Study of Diabetes (EASD)* para

controle glicêmico, da hipertensão arterial, dislipidemia e doenças cardiovasculares foram classificadas como recomendadas. As demais classes como não recomendadas^{3,18}.

Covariáveis

Sexo (feminino e masculino), idade (agrupada em 35-44 anos, 45-54 anos, 55-64 anos e 65-74 anos), raça/cor autorreferida (branca, parda, preta e outras), escolaridade (superior completo, médio completo, fundamental) foram as variáveis selecionadas para a descrição sociodemográfica da população estudada.

As variáveis relacionadas a comportamentos relacionados à saúde que caracterizaram a população de estudo foram: tabagismo (sim/não), consumo de bebida alcóolica (sim/não) e atividade física (sim/não). A atividade física no lazer foi avaliada através do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) versão modificada e classificada como abaixo de 150 minutos/semana- respectivamente, de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde¹⁹.

A pressão arterial sistólica e a diastólica representa a média de duas medidas da pressão arterial no momento da avaliação, aferição realizada pelo aparelho oscilométrico (Omron HEM 705CPINT). As comorbidades estudadas foram a hipertensão arterial (uso de medicamentos para o controle da pressão arterial ou diagnóstico médico autorreferido de hipertensão), dislipidemia (uso de hipolipemiantes e/ou diagnóstico médico autorreferido de dislipidemia), depressão (variável construída a partir da somatória de todos os tipos e gravidade de episódios depressivos determinada pelo *Clinical Interview Schedule – Revised-CIS-R*)²⁰, obesidade (índice de massa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ¹²) e doença cardiovascular (autorelato de acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca ou infarto agudo do miocárdio).

Exames laboratoriais e critérios para controle adequado do diabetes

As amostras de sangue para exames laboratoriais foram coletadas após jejum de 12 horas. Glicemia em jejum, triglicérides (TG), colesterol total e colesterol HDL (HDL-c) foram determinados pelo método enzimático colorimétrico (ADVIA 1200 *Siemens*[®] (*Deerfiel*, IL) e a hemoglobina glicada (HbA_{1c}), através da cromatografia líquida de alta pressão (*Bio-Rad Laboratories, Hercules*, CA, USA). O colesterol LDL (LDL-c) foi aferido pela equação de *Friedewald* quando os níveis de TG estavam menores ou igual a 400mg/dL. Caso contrário, foi medido pelo método colorimétrico enzimático homogêneo, sem precipitação (ADVIA 1200 *Siemens*[®]).

O controle adequado dos participantes com DM foi definido de acordo com os seguintes parâmetros: - controle glicêmico (HbA_{1c} foi categorizada da seguinte maneira: $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ - bom controle; $HbA_{1c} > 7,0$ e $< 8,0\%$ - controle glicêmico razoável; $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ - controle glicêmico ruim), controle adequado dos lípidos (colesterol total < 200 mg/dL, TG < 150 mg/dL, LDL-c < 100 mg/dL, HDL-c > 50 mg/dL para mulheres ou > 40 mg/dL, para os homens²), pressão arterial controlada (Pressão sistólica ≤ 140 mmHg e diastólica ≤ 90 mmHg²).

A variável controle ótimo foi definida como o controle glicêmico adequado ($HbA_{1c} \leq 7,0\%$), assim como da pressão arterial e dos lípidos.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram descritas em proporções e as variáveis contínuas por meio de média e desvio padrão (dp), ou mediana e intervalo interquartil, dependendo da normalidade da distribuição dos dados, segundo o *kurtosis* e teste de *Shapiro-Wilk*. Os testes do qui-quadrado e Exato de *Fisher* foram utilizados para avaliar se a polifarmácia diferiu segundo as variáveis de interesse no estudo. Valor $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. As análises foram realizadas no software estatístico StataTM versão 14.0.

Resultados

Na linha de base do ELSA-Brasil (2008-2010), a prevalência de polifarmácia entre os participantes com diagnóstico de DM foi de 40,9% ($n=601$). Entre aqueles que estavam em polifarmácia, a média de idade foi de 59,8 anos ($dp=8,3$), a maioria eram mulheres (54,6%), com nível superior completo (42,6%) e de cor da pele autorreferida branca (45,9%). Em relação aos hábitos de vida, o consumo de álcool e o tabagismo foram mais frequentes no grupo sem polifarmácia em comparação ao grupo com polifarmácia, 59,6% e 14,2% respectivamente. Com exceção de depressão, todas as demais comorbidades foram significativamente mais prevalentes entre os indivíduos em polifarmácia em comparação com aqueles que não estavam em polifarmácia. O controle ótimo do DM foi menos frequente entre os participantes com polifarmácia (Tabela 1). Quanto à atividade física, não houve diferença entre os grupos, com cerca de 80% participantes com e sem polifarmácia pouco ativos fisicamente. A HbA_{1c} , não diferiu significativamente entre os grupos analisados, porém observou-se uma tendência de ser mais elevada no grupo em polifarmácia.

Tabela 1 - Caracterização dos participantes com diagnóstico de diabetes, com e sem polifarmácia, da linha de base do ELSA-Brasil (2008-2010).

Características	População com DM † n= 1468(100%)	DM sem Polifarmácia n= 867(59,1%)	DM com Polifarmácia§ n=601(40,9%)	Valor de p*
Sexo				0,00
Masculino	776 (52,9)	503 (58,0)	273 (45,4)	
Feminino	692 (47,1)	364 (42,0)	328 (54,6)	
Idade (anos)				0,00
35-44	99 (6,7)	73 (8,4)	26 (4,3)	
45-54	438 (29,8)	301 (34,7)	137 (22,8)	
55-64	603 (41,1)	355 (41,0)	248 (41,3)	
65-74	328 (22,4)	138 (15,9)	190 (31,6)	
Escolaridade				0,07
Fundamental (completo e incompleto)	336 (22,9)	202 (23,3)	134 (22,3)	
Ensino médio completo	557 (37,9)	346 (39,9)	211 (35,1)	
Superior completo	575(39,2)	319 (36,8)	256 (42,6)	
Cor da pele/Raça				0,23
Preta	356 (24,2)	212 (24,4)	144 (24,0)	
Parda	405 (27,6)	252 (29,1)	153 (25,5)	
Branca	631 (43,0)	355 (41,0)	276 (45,9)	
Outras	76 (5,2)	48 (5,5)	28 (4,6)	
Tabagismo				0,004
Não	1290 (87,9)	744 (85,8)	546 (90,9)	
Sim	178 (12,1)	123 (14,2)	55 (9,1)	
Consumo de bebida alcoólica				0,001
Não	644 (43,9)	350 (40,4)	294 (48,9)	
Sim	824 (56,1)	517(59,6)	307 (51,1)	
Atividade Física**				0,95
Sim	282 (19,2)	167 (19,3)	115 (19,1)	
Não	1186 (80,8)	700 (80,7)	486 (80,9)	
"Controle ótimo"				0,000
Sim	251 (17,1)	190 (21,9)	61 (10,2)	
Não	1217 (82,9)	677 (78,1)	540 (89,8)	
Hemoglobina glicada (%)	6,5 (5,7 -7,8) [∞]	6,4 (5,7-7,9) [∞]	6,6 (5,8 -7,8) [∞]	0,96
Comorbidades Associadas				
Hipertensão Arterial	1048 (71,4)	505 (58,3)	543 (90,4)	0,000
Dislipidemia	889 (60,6)	433 (49,9)	456 (75,9)	0,000
Doença cardiovascular	109 (7,4)	38 (4,4)	71 (11,8)	0,000
Obesidade	585 (39,9)	316 (36,4)	269 (44,8)	0,001
Depressão	87 (5,9)	46 (5,3)	41 (6,8)	0,226

† DM - diabetes mellitus; § DM com Polifarmácia- Diabetes mellitus e uso concomitante de cinco ou mais medicamentos; * Valor p se refere aos participantes com diagnóstico de diabetes, com e sem polifarmácia; [∞] Mediana (intervalo interquartil); **Atividade Física: atividade física moderada, se acima ou abaixo de 150 minutos/semana- respectivamente, de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS); "Controle ótimo: hemoglobina glicada, pressão arterial, perfil lipídico dentro das metas preconizadas pela American Diabetes Association 2017/ADA and European Association for the Study of Diabetes 2015.

Com relação ao uso de medicamentos, observou-se que no grupo que estava sem polifarmácia, os participantes usavam, em média, dois medicamentos diferentes concomitantemente. No grupo que estava em polifarmácia, o número médio de medicamentos foi de seis, variando de no mínimo cinco, ao máximo de vinte e um medicamentos usados concomitantemente. Analisando o consumo de medicamentos em relação às comorbidades que são mais frequentes entre os indivíduos com DM, observou-se de acordo com a Figura 1, que entre os participantes que estavam em polifarmácia, havia uma predominância de três ou mais comorbidades associadas. Observou-se também, que quanto maior o número de comorbidades, maior o consumo de medicamentos.

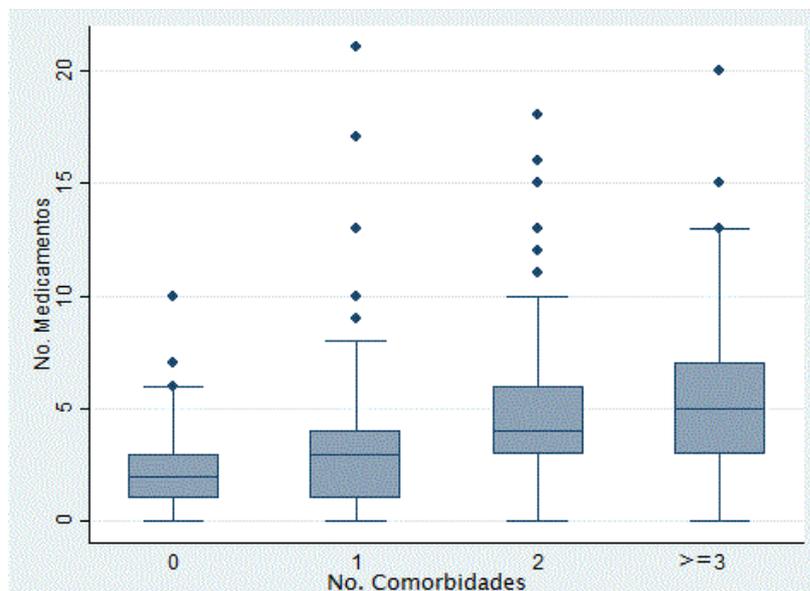


Figura 1: Relação número de comorbidades e uso de medicamentos entre os participantes com DM.

Quanto aos grupos farmacológicos apresentados na Tabela 2, a classe de medicamentos mais utilizada entre os indivíduos em polifarmácia e que é recomendada pelas diretrizes terapêuticas, foi a de medicamentos que atuam no sistema cardiovascular (95,8%), seguida pela classe aparelho digestivo e metabolismo (94,5%) (Tabela 2). Entre as classes de medicamentos mais utilizadas, observou-se inclusive número elevado das que não são recomendados nas diretrizes terapêuticas, destacando-se os medicamentos que pertencem à classe sistema nervoso central (25,8%), preparações hormonais sistêmicas (18,5%) e sistema musculoesquelético (14,3%).

Tabela 2: Distribuição da frequência de classes e uso recomendado[¥] dos medicamentos usados pelos participantes com diagnóstico de diabetes, com e sem polifarmácia (n=601). ELSA-Brasil(2008-2010).

Classes de Medicamentos [§]	Sem	Com	Uso recomendado pelas diretrizes ^{**}
	Polifarmácia n=867(59,1%)	Polifarmácia n=601(40,9%)	
A - Aparelho digestivo e metabolismo^{**}	634(73,1)	568(94,5)	
Biguanida	517 (59,6)	482 (80,2)	Sim
Sulfonilureias	197 (22,7)	233 (38,8)	Sim
Insulina	29 (3,3)	60 (10,0)	Sim
Tiazolidinedionas	5 (0,6)	46 (7,7)	Sim
Vitaminas	22 (2,5)	74 (12,3)	Não
Outros ^α	13 (1,5)	11 (1,8)	Não
B- Sangue e órgãos hematopoiéticos^{**}	119 (18,8)	334 (55,6)	
Ácido acetil salicílico	109 (12,6)	297 (49,4)	Sim
Outros ^μ	10 (1,2)	37 (6,1)	Não
C- Sistema Cardiovascular^{**}	483 (55,7)	576 (95,8)	
Anti-hipertensivos			
Inibidores da ECA ^{¶¶}	204 (23,5)	223 (37,1)	Sim
Antagonistas da angiotensina ii	91 (10,5)	209 (34,8)	Sim
Tiazidas	87 (10,0)	207 (34,4)	Sim
Derivados de dihidropiridina	61 (7,0)	169 (28,1)	Sim
Agentes beta bloqueadores	62 (7,2)	249 (41,4)	Sim
Hipolipemiantes			
Inibidores de HMG-CoA redutase ^{¶¶}	153(17,7)	339 (56,4)	Sim
Outros ^β	101 (20,8)	257 (42,8)	Sim
D-Medicamentos dermatológicos	12 (1,4)	42 (7,0)	Não
G- Aparelho genito-urinário e hormônios sexuais	21 (2,4)	53 (8,8)	Não
H- Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormôniossexuais e insulinas	51 (5,9)	111(18,5)	Não
J- Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico	4 (0,5)	13 (2,2)	Não
L- Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	2 (0,2)	13 (2,2)	Não
M-Sistema musculo-esquelético	22 (2,5)	86 (14,3)	Não
N- Sistema nervoso	67 (7,7)	155 (25,8)	
Inibidores seletivos da recaptção de serotonina	28 (3,2)	62 (10,3)	Não
Benzodiazepínicos	10 (1,2)	56 (9,3)	Não
Outros ^γ	29 (3,4)	37 (6,1)	Não
P-Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes	0 (0,0)	5 (0,8)	Não
R-Aparelho respiratório	4 (0,5)	14 (2,3)	Não
S-Órgãos dos sentidos	6 (0,7)	40 (6,7)	Não

[¥]Diretrizes da *American Diabetes Association (ADA)2017/ADA and European Association for the Study of Diabetes 2015*; [§]Classificação segundo a *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*; ^{**}Constam nas diretrizes- medicamentos necessários ao controle da glicemia e/ou manejo da hipertensão arterial, dislipidemia, ou antiplaquetários. ^α"Inibidores da hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase"^{¶¶} Inibidores da ECA- inibidores da enzima conversora de angiotensina; [¶] Somatório dos valores percentuais (%) superiores a 100%, pois uma parte dos participantes utiliza mais de um medicamento. ^αoutros classe a - peróxido de hidrogênio, ceftriaxona, policresuleno, neomicina, miconazol, tetraciclina, metronidazol, clotrimazol, doxiciclina, triancinolona acetona, dexametasona, hidrocortisona, mebeverina, trimebutina, papaverina, dimeticona, pinaverio, mucato de isometepto, simeticona, atropina, homatropina, sulfato de hiosciamina, bromoprida, metoclopramida, domperidona, ácido ursodesoxicólico, silimarina, ornitina, lactulose, lactitol, macrogol, glicerina, glicerol, tegaserode, cloridrato de loperamida, prednisolona, prednisona, betametasona, dexametasona, budesonida, beclometasona, anfepramona, mazindol, sibutramina, orlistate, pancreatina, ácido cítrico, acarbose, repaglinida, exenatida e glutamina. ^μclasse b - cumarina, varfarina, femprocumona, clopidogrel, ticlopidina, triflusal, cilostazol, ferro, sulfato ferroso, hidroxocobalamina, cianocobalamina, alfaepoetina, dextrana, cloreto de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, cloreto de amônio, arginina. ^β classe c- digoxina, metildigoxina, benzocaina, citrato de cálcio, cloridrato de lidocaína, fosfato de cálcio dibásico, clindamicina, lidocaína, propafenona, amiodarona, nitroglicerina, propatilnitrito, isossorbida, creatina, adenosina, trimetazidina, ibuprofeno, metildopa, clonidina, moxonidina, rilmenidina, doxazosina, hidralazina, minoxidil, glicerofosfato de cálcio, clormadinona, clortalidona, indapamida, furosemida, bumetanida, piretanida, espironolactona, amilorida, triantereno, pentoxifilina, codergocrina, diosmina, troxerrutina, carvedilol, cloridrato de verapamil, diltiazem, alisquiro, ciprofibrato, bezafibrato, genfibrozila, fenofibrato, colestiramina, ezetimiba. ^γclasse n-. clomipramina, codeína, metadona, tramadol, ergotamina, diidroergocristina, sumatriptana, naratriptana, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, ácido valproico, divalproato de sódio, valproato de sódio, lamotrigina, topiramato, gabapentina, pregabalina, cloridrato de triexifenidil, biperideno, levodopa, amantadina, pramipexol, piribedil, selegilina, entacapon, clorpromazina, levomepromazina, flufenazina, trifluoperazina, periciazina, tioridazina, haloperidol, ziprasidona, pimozida, penfluridol, clozapina, olanzapina, quetiapina, sulpirida, amisulprida, carbonato de lítio, risperidona, hidroxicina, buspirona, flurazepam, flunitrazepam, estazolam, midazolam, zopiclona, zolpidem, imipramina.

Dentre os 601 participantes em polifarmácia, a frequência de, pelo menos, uma IM potencial foi de 34,4%. Em relação à gravidade, a prevalência de IM potenciais leves, moderadas e graves foi de, respectivamente, 6,0%, 32,4% e 2,0%. A IM mais frequentemente encontrada, tanto entre os participantes em polifarmácia (32,4%), como entre os sem (4,8%), foi a moderada. As prevalências de pelo menos uma IM, bem como daquelas específicas por gravidade, foram significativamente maiores entre os indivíduos em polifarmácia, em comparação aos sem polifarmácia (Tabela 3).

Tabela 3: Interações Medicamentosas potenciais entre participantes com diagnóstico de diabetes mellitus da linha de base do ELSA-Brasil (2008-2010).

Interações Medicamentosas	Total[∞] n= 1468(100%)	Com Polifarmácia[§] n=601(40,9%)	Sem Polifarmácia n= 867(59,1%)
Pelo menos uma interação de qualquer gravidade	250 (17,0%)	207 (34,4%)	43 (5,0%)
Leve	39 (2,7%)	36 (6,0%)	3 (0%)
Moderada	237 (16,1%)	195 (32,4%)	42 (4,8%)
Grave	12 (0,8%)	12 (2,0%)	0 (0%)

[∞]38 participantes apresentam mais de um tipo de interação medicamentosa. [§] Com Polifarmácia- uso concomitante de cinco ou mais medicamentos; [€] Somatório dos valores percentuais (%) superiores a 100%, porque uma parte dos participantes possui mais de um tipo de interação.

Na Tabela 4 são descritas as IM moderadas e graves mais frequentemente encontradas, bem como seu risco potencial.

Tabela 4: Interações medicamentosas potenciais moderadas e graves mais frequentes entre os participantes com diagnóstico de diabetes e polifarmácia. ELSA-Brasil (2008-2010).

Interações Medicamentosas	*n(%) 199(100%)	Risco Potencial**
Moderadas		
Insulina + inibidores da ECA ^o (enalapril ou captopril)	35 (17,6)	Aumento do risco de hipoglicemia.
Insulina+ hidroclorotiazida	18 (9,0)	Interferência no controle da glicose sanguínea e redução da eficácia da insulina.
Insulina + metformina	46 (23,1)	Aumenta o risco de hipoglicemia.
Propranolol +diclofenaco	10 (5,0)	Redução dos efeitos do propranolol.
Graves		
Antidepressivos (venlafaxina, paroxetina ou duloxetina) + lítio	4 (2,0)	Aumenta o risco da síndrome serotoninérgica
Fluconazol + sinvastatina	2 (1,0)	Aumento dos níveis sanguíneos de sinvastatina. Risco de danos ao fígado ou rabdomiólise.
Outras^o	84 (42,3)	

*n: número de indivíduos com interações leves/moderadas em polifarmácia.**Classificação de acordo com a base de dados da *drugs.com*.^oInibidores da ECA- inibidores da enzima conversora de angiotensina.^oOutras: Refere-se a outras interações medicamentosas que ocorreram com menor

Discussão

A frequência de polifarmácia entre os participantes com DM na linha de base do ELSA-Brasil foi elevada (40,9%). Esse dado é compatível com estudo brasileiro que mostrou que a polifarmácia foi quatro vezes maior entre indivíduos com diabetes em relação aos que não possuíam a doença ¹⁴. O DM é uma doença progressiva e a tendência é aumentar a necessidade de maior número de drogas à medida que o controle piora e que aumentam as complicações e comorbidades ²¹. O número médio e máximo de medicamentos utilizados pelos participantes em polifarmácia foi elevado, semelhante ao citado por Bauer & Nauck(2014) e por Patel et al.(2017).

Em relação ao sexo e a idade, nossos resultados foram como o esperado, pois, de acordo com diversos estudos, a polifarmácia está diretamente relacionada com o sexo feminino e ao aumento da idade^{8,14,23,24,25}. A faixa de idade predominante no grupo em estudo foi de 55-64anos, mas a polifarmácia foi significativamente mais frequente na faixa etária de 65-74 anos. Esse fato mostra que com o avanço da idade, o consumo de medicamentos cresce^{8,14,23,24}.

É importante ressaltar que a escolaridade predominante no grupo em polifarmácia foi o nível superior, o que entra em contradição com alguns estudos, onde a baixa escolaridade foi mais frequente^{15,25,26}. Ressalta-se, porém, que a escolaridade da coorte ELSA-Brasil é elevada, por se tratarem de servidores públicos federais que possuem incentivo a qualificação.

Analisando os comportamentos relacionados à saúde, o tabagismo foi significativamente diferente entre os grupos estudados, destacando-se a menor frequência de fumantes no grupo em polifarmácia. Esse comportamento pode estar relacionado a melhores cuidados com a saúde, em decorrência das múltiplas comorbidades. Esse resultado foi semelhante ao encontrado por Bueno et al.(2016), em que o número de fumantes foi menor em hipertensos em polifarmácia e também ao encontrado por Ramos et al.(2016), onde a minoria dos idosos com polimorbidades e polifarmácia era fumante. Sobre o uso de bebidas alcoólicas, observou-se maior consumo entre os que não estavam em polifarmácia, o que concorda com um estudo realizado por Melo(2016), onde se observou que, quanto menor a medicalização, menor o uso de bebidas alcoólicas²⁸. A inatividade física foi um grande problema encontrado na população estudada. Essa característica foi encontrada em um estudo realizado por Cavalcanti et al.(2017), onde a presença de multimorbidades está relacionada com inatividade física, porém não houve diferença entre os grupos estudados.

Em relação às comorbidades associadas ao DM, foi observada alta frequência e o perfil foi semelhante a estudo realizado por Adhikari, S. et al.(2017), onde a hipertensão e a dislipidemia foram as mais prevalentes. No presente estudo, como era esperado, observou-se que o aumento de comorbidades associadas foi diretamente proporcional ao aumento do consumo de medicamentos. Esse resultado foi encontrado também por Patel et al.(2017). No ELSA-Brasil, não houve diferença entre os grupo sem relação à HbA1c. Estudo realizado por Willey et al.(2006) observou que o controle glicêmico não foi satisfatório naqueles tratados com múltiplos antidiabéticos orais. Em população saudita, a polifarmácia foi associada com a HbA1c mais elevada²¹. Apenas 10,2% dos participantes em polifarmácia obtiveram controle glicêmico, dos lípides e pressão arterial ótimo, o que nos leva a acreditar que a polifarmácia não necessariamente está diretamente relacionada ao melhor controle da doença.

Os grupos anatômico-funcionais de medicamentos mais consumidos foram os relacionados ao Sistema Cardiovascular (95,8%), seguidos pelos relacionados ao Aparelho Digestivo e Metabolismo (94,5%). Esse resultado tem relação com as comorbidades mais prevalentes. No grupo de medicamentos do Sistema Cardiovascular estão incluídos anti-hipertensivos distintos, antiarrítmicos, atuantes na função cardíaca e hipolipemiantes, que são

utilizados no tratamento da hipertensão, dislipidemia e doenças cardiovasculares. O segundo grupo mais utilizado, Aparelho Digestivo e Metabolismo, inclui os antidiabéticos, resultado esperado para essa população. Esse perfil encontrado foi diferente do encontrado por Adhikari, S. et al.(2017), onde os antidiabéticos foram os medicamentos mais utilizados. Destaca-se que as classes de medicamentos mais utilizadas são recomendadas pelas diretrizes terapêuticas do DM, como também observado por Bauer & Nauck.(2014). É importante salientar que a adesão às diretrizes segundo Yashkin et al. (2018) estão diretamente relacionadas ao menor risco de morte, porém, observou-se a elevada utilização de medicamentos que não constam nessas Diretrizes, o que sugere o uso de polifarmácia inapropriada. Em contrapartida, foi citado por Mccracken et al.(2017), que em muitas vezes as internações hospitalares relacionadas a uso de medicamentos, estão relacionadas ao uso de medicamentos corriqueiramente utilizados no tratamento do DM e HA.

Com o aumento do consumo de medicamentos, aumenta os riscos de IMs. Entre as IM potenciais, observou-se alta prevalência no grupo em polifarmácia especialmente as IM moderadas. A maioria das IM potenciais moderadas compreendiam fármacos utilizados para tratar as comorbidades mais frequentemente associadas ao diabetes. É importante ressaltar que todas as IM potenciais graves, ocorreram no grupo que estava em polifarmácia³¹.

Neste estudo realizado com participantes com diagnóstico de DM na linha de base de grande coorte brasileira, a polifarmácia é um fenômeno frequente, principalmente pelo fato da alta frequência de comorbidades associadas ao DM. Porém, a maior preocupação, foi o uso desnecessário de medicamentos, seja pelo seu uso impróprio ou pelo risco que a polifarmácia pode causar, incluindo maiores custos do tratamento³⁶. O controle ótimo do diabetes no grupo em polifarmácia foi menos frequente do que entre os participantes sem polifarmácia. Esse fato chama a atenção para a criação de estratégias racionalizadoras, que permitam o uso consciente e seguro dos medicamentos, visto que a polifarmácia pode não contribuir para o melhor controle dos indivíduos com diabetes.

A principal vantagem deste estudo, é contribuir para o crescimento dos EUMs no Brasil, já que estudos abrangentes são escassos. Uma limitação é que, apesar do ELSA-Brasil ser abrangente e multicêntrico, não é representativo da população brasileira, pois a sua população é composta por servidores públicos federais, com alta escolaridade. Outra limitação é a utilização do site *drugs.com* para a classificação das interações medicamentosas. Por se tratar de banco de dados dos Estados Unidos, não se podem analisar medicamentos usados e prescritos somente no Brasil.

Conclusões

Neste estudo realizado com participantes com diagnóstico de DM na linha de base de grande coorte brasileira, a polifarmácia foi um fenômeno frequente. No grupo em polifarmácia, verificou-se uma alta prevalência de comorbidades associadas ao DM, sugerindo que polifarmácia pode, em parte, ser justificada pela alta frequência dessas comorbidades. É importante ressaltar a elevada utilização de medicamentos que não constam nas Diretrizes de tratamento do DM, tanto para o controle metabólico, quanto para a abordagem das comorbidades, o que sugere o uso de polifarmácia inapropriada, elevando os riscos de IM. Verificou-se elevada prevalência de IM potenciais, em especial, aquelas classificadas como moderadas entre os participantes em polifarmácia. Portanto, este estudo contribui para reforçar a importância da individualização do tratamento para o DM, com a utilização de medicamentos que realmente são necessários e o uso racional dos mesmos.

Referências Bibliográficas

1. WERDER, S. F.; PRESKORN, S. H. Managing polypharmacy: Walking the fine line between help and harm. **Current Psychiatry Online**, Kansas, v. 2, n. 2, p. 24-36, 2003.
2. MILECH, A. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016). **São Paulo**, 2016. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>>. Acesso em: 30 nov. 2017.
3. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al. Standards of medical care in diabetes—2017 abridged for primary care providers. **Clinical Diabetes**, v. 35, n. 1, p. 5-26, 2017. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.Supplement_1.DC1/DC_40_S1_final.pdf>. Acesso em: 30 nov. 2017.
4. ABAJOBIR, A.A. et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, v. 390, n. 10100, p. 1260-1344, 2017.
5. IDF, Diabetes Atlas Group. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2013. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 109, n. 3, p. 461-465, 2015.
6. CORRÊA, K. et al. Quality of life and characteristics of diabetic patients. **Ciência & Saúde Coletiva**, São Paulo, v. 22, n. 3, p. 921-930, 2017.

7. MOLOKHIA, M.; MAJEED, A. Current and future perspectives on the management of polypharmacy. **BMC Family Practice**, London, v. 18, n. 1, p. 01-09, 2017.
8. BAUER, S.; NAUCK, M. A. Polypharmacy in people with Type 1 and Type 2 diabetes is justified by current guidelines—a comprehensive assessment of drug prescriptions in patients needing inpatient treatment for diabetes associated problems. **Diabetic Medicine**, Germany, v. 31, n. 9, p. 1078-1085, 2014.
9. ROLLAND, Y.; MORLEY, J. E. Frailty and polypharmacy. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, Saint Louis, v. 20, n. 6, p. 645-646, 2016.
10. BULGARELLI DO NASCIMENTO, A. et al. A relação entre polifarmácia, complicações crônicas e depressão em portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v.44, n.1, p.40-46, 2010.
11. WEINGER, K.; BEVERLY, E. A.; SMALDONE, A. Diabetes self-care and the older adult. **Western Journal of Nursing Research**, New York, v. 36, n. 9, p. 1272-1298, 2014.
12. SCHMIDT, M. I. et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia—the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). **Diabetology & Metabolic Syndrome**, Rio Grande do Sul, v. 6, n. 1, p. 01-09, 2014.
13. WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology. ATC Index with DDDs. ATC/DDD Index 2010. Disponível em: <https://www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acesso em: 30 nov. 2017.
14. CARVALHO, M.F.C. et al. Polifarmácia entre idosos do Município de São Paulo—Estudo SABE. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 15, n. 4, p. 817-827, 2012.
15. ARAUJO DE ALMEIDA, N. et al. Prevalência e fatores associados à polifarmácia entre os idosos residentes na comunidade. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Cuiabá, v. 20, n. 1, p. 143-153, 2017.
16. CAVALCANTI, G. et al. Multimorbidity associated with polypharmacy and negative self-perception of health. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Coxilha, v. 20, n. 5, p. 634-642, 2017.
17. DRUGS.COM. Disponível em: <<https://www.drugs.com/history/parecoxib.html>>. Data de acesso: Acesso em: 15 nov. 2017.
18. INZUCCHI, S. E. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. **Diabetes Care**, v. 38, n. 1, p. 140-149, 2015.

19. WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Global strategy on diet, physical activity and health. 2004. Disponível em: < <http://books.scielo.org/id/zq6vb>>. Acesso em: 30 dez. 2017.
20. NUNES, M. A. A. et al. Adaptação transcultural do CIS-R (Clinical Interview Schedule-Revised version) para o português no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA). **Revista HCPA**. Porto Alegre. Vol. 31, n. 4 (2011), p. 487-490, 2011.
21. BADEDI, M. et al. Factors Associated with Long-Term Control of Type 2 Diabetes Mellitus. **Journal of Diabetes Research**, Saudi Arabia, v. 2016, p.01-08, 2016.
22. PATEL, P. J. et al. Multimorbidity and polypharmacy in diabetic patients with NAFLD: Implications for disease severity and management. **Medicine**, Australia, v. 96, n. 26, p.01-08, 2017.
23. PENAFORTE, K. L. Polifarmácia e adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com diabetes tipo 2 atendidos na rede pública de saúde no município de Fortaleza, Ceará. 2012. (Tese de Doutorado.).
24. LUTZ, B. H.; MIRANDA, V. I. A.; BERTOLDI, A. D. Inadequação do uso de medicamentos entre idosos em Pelotas, RS. **Revista Saúde Pública**, v. 51, p.1-12, 2017.
25. RAMOS, L. R. et al. Polypharmacy and Polymorbidity in Older Adults in Brazil: a public health challenge. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 50, p. 9s, 2016.
26. SANTOS, T. R. A. et al. Consumo de medicamentos por idosos, Goiânia, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, Goiânia, v. 47, n. 1, p. 94-103, 2013.
27. BUENO, D.R. et al. Association between physical activity levels and polypharmacy in hypertensive patients. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v. 49, n. 3, p. 240-247, 2016.
28. MELO D. A. O uso do álcool e a polifarmácia no idoso. 2016. 89 f. Dissertação (Programa *Stricto Sensu* em Gerontologia) - Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2016).
29. ADHIKARI, S. et al. Prevalance of Chronic Complications and Drug Utilization Pattern of Type II Diabetes Mellitus. **Mathews Journal of Diabetes & Obesity**. 2 (1): 006,p.01-08, 2017.
30. WILLEY, C. J. et al. Polypharmacy with oral antidiabetic agents: an indicator of poor glycemic control. **American Journal of Managed Care**, Kingston, v. 12, n. 8, p. 435-440, 2006.
31. DO PRADO, M. A. M. B.; FRANCISCO, P. M. S. B.; DE AZEVEDO BARROS, M. Diabetes em idosos: uso de medicamentos e risco de interação medicamentosa. **Ciência & Saúde Coletiva**, São Paulo, v. 21, n. 11, p. 3447-3458, 2016.

32. FLORES, L. M.; MENGUE, S. S. Uso de medicamentos por idosos em região do sul do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, Porto Alegre (RS), v. 39, n. 6, p. 924-929, 2005.
33. RIBEIRO, A. Q. et al. Inquérito sobre uso de medicamentos por idosos aposentados, Belo Horizonte, MG. **Revista de Saúde Pública**, Belo Horizonte, v. 42, n. 4, p. 724-732, 2008.
34. YASHKIN, A. P. et al. Mortality and macrovascular risk in elderly with hypertension and diabetes: effect of intensive drug therapy. **American Journal of Hypertension**, United States, v. 31, n. 2, p. 220-227, 2017.
35. MCCRACKEN, R. et al. Associations between polypharmacy and treatment intensity for hypertension and diabetes: a cross-sectional study of nursing home patients in British Columbia, Canada. **BMJ open**, Canadá, v. 7, n. 8, p. e017430, 2017.
36. GARCÍA, L. M. et al. Costo de la polifarmacia en el paciente con diabetes mellitus tipo 2. **Revista Médica de Chile**, Chile, v. 143, n. 5, p. 606-611, 2015.

VIII CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo realizado com participantes com diagnóstico de diabetes na linha de base de grande coorte brasileira, a polifarmácia foi um fenômeno frequente. A maior preocupação, é o uso desnecessário de medicamentos, seja pelo seu uso impróprio ou pelo risco que a polifarmácia pode causar.

Entre o grupo em polifarmácia, verificou-se uma alta prevalência de comorbidades associadas ao DM, sugerindo que polifarmácia pode, em parte, ser justificada por esse motivo.

As classes de medicamentos mais utilizadas foram do sistema cardiovascular e aparelho digestivo/metabolismo, o que já era esperado, pois nessas classes estão incluídos os antidiabéticos e medicamentos para controle de comorbidades mais prevalentes no DM. Porém, ressalta-se a elevada utilização de medicamentos que não constam nas Diretrizes de tratamento do DM, para o controle metabólico e das comorbidades, o que sugere o uso de polifarmácia inapropriada, elevando os riscos de interações medicamentosas.

Entre os participantes em polifarmácia, verificou-se elevada prevalência de interações medicamentosas potenciais, em especial, aquelas classificadas como moderadas. Esse fato reforça a relação entre polifarmácia e comorbidades associadas, chamando a atenção para a criação de estratégias racionalizadoras, que permitam o uso consciente e seguro dos medicamentos.

Portanto, este estudo contribui para reforçar a importância da individualização do tratamento para o DM na utilização de medicamentos que realmente são necessários e no uso racional dos mesmos.

ANEXO 1- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO – Elsa Brasil

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Apresentação do estudo:

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – Elsa Brasil – é uma pesquisa sobre doenças crônicas que acometem a população adulta, principalmente as doenças cardiovasculares e o diabetes. É um estudo pioneiro no Brasil por ser realizado em várias cidades e por acompanhar as pessoas estudadas por um longo período de tempo. Graças a pesquisas semelhantes desenvolvidas em outros países, hoje se sabe, por exemplo, da importância de cuidados à pressão arterial e à dieta para a prevenção dessas doenças.

Objetivos do estudo:

O Elsa Brasil investigará fatores que podem levar ao desenvolvimento dessas doenças, ou ao seu agravamento, visando sugerir medidas mais eficazes de prevenção ou tratamento. Os fatores investigados incluem aspectos relacionados aos hábitos de vida, família, trabalho, lazer e saúde em geral, inclusive fatores genéticos.

Instituições envolvidas no estudo:

O Elsa Brasil envolverá 15.000 funcionários de instituições públicas de ensino e pesquisa localizadas em seis estados brasileiros (BA, ES, MG, RJ, RS e SP) ¹. É coordenado por representantes de cada Centro de Investigação, do Ministério da Saúde e do Ministério da Ciência e Tecnologia, tendo sido aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa dos seis centros. Em Salvador, o estudo está sob a responsabilidade da Universidade Federal da Bahia, sob a coordenação do Instituto de Saúde Coletiva.

Participação no estudo:

O/A Sr./a é convidado/a a participar do Elsa Brasil, que envolve o acompanhamento dos participantes por pelo menos sete anos, com a realização de entrevistas, de exames e medidas que ocorrerão em várias etapas.

Inicialmente, o/a Sr./a fará a primeira parte da entrevista preferencialmente em sua unidade de trabalho e será agendado/a para comparecer ao Centro de Investigação Elsa (CI-BA), situado na Av. Araújo Pinho nº 513, Canela, em três momentos: o primeiro com duração de cerca de quatro horas pela manhã, e os outros dois à tarde, com duração prevista em uma hora cada. No CI-BA, o/a Sr/a.

fará a segunda parte da entrevista, realizará algumas medidas (peso, altura, circunferência de cintura, quadril e pescoço e pressão arterial), exame de urina de 12 horas noturnas, ultrassom do abdome e carótidas, ecocardiograma, eletrocardiograma, fotografia do fundo de olho e exames especializados de fisiologia cardiovascular (Variabilidade da Frequência Cardíaca e Velocidade da Onda do Pulso). Realizará também exames de sangue², para os quais, serão feitas duas coletas: a primeira quando chegar, em jejum de 12 horas, e a segunda, após duas horas da ingestão de uma bebida doce padrão (exceto os indivíduos com diabetes que receberão um lanche específico em substituição). O total de sangue coletado será aproximadamente de 65 ml, e não traz inconveniências para adultos. Apenas um leve desconforto pode ocorrer associado à picada da agulha. Algumas vezes pode haver sensação momentânea de tontura ou pequena reação local, mas esses efeitos são passageiros e não oferecem riscos. A maioria desses exames já faz parte da rotina médica e nenhum deles emite radiação.

Caso necessário, será solicitada sua liberação para participar da pesquisa em horário de trabalho.

A coleta de sangue segue rotinas padronizadas e será realizada, assim como os demais procedimentos, por pessoal capacitado e treinado para este fim, supervisionados por profissional qualificado que poderá orientá-lo no caso de dúvida, ou alguma outra eventualidade.

Após esta primeira etapa do estudo, o/a Sr/a. será periodicamente contatado/a por telefone, correspondência ou e-mail para acompanhar as modificações no seu estado de saúde e para obtenção de informações adicionais. Estão previstas novas visitas ao CI-BA a cada três anos. Por isso, é muito importante informar seu novo endereço e telefone em caso de mudança.

Para poder monitorar melhor sua situação de saúde, é essencial obter detalhes clínicos em registros de saúde. Assim, necessitamos obter informações da UFBA e de outras instituições do sistema de saúde, a respeito da ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza. Para isso é imprescindível que nos autorize por escrito o acesso às mesmas ao final deste documento. Infelizmente, sem essa autorização, não será possível sua participação no estudo, pois dela depende a confirmação de eventos clínicos.

Armazenamento de material biológico:

Serão armazenadas amostras de sangue, urina e ácido desoxirribonucleico (DNA) por um período de cinco anos, sem identificação nominal, de forma segura e em locais especialmente preparados para a conservação das mesmas. Assim como em outras pesquisas no país e no mundo, essas amostras são fundamentais para futuras análises que possam ampliar o conhecimento sobre as doenças em estudo, contribuindo para o avanço da ciência.

Análises adicionais, de caráter genético ou não, que não foram incluídas nos objetivos definidos no protocolo original da pesquisa, somente serão realizadas mediante a apresentação de projetos de pesquisa específicos, aprovados pelo Comitê Diretivo e pelos Comitês de Ética em Pesquisa de cada

uma das instituições envolvidas, incluindo a assinatura de novos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

Seus direitos como participante:

Sua participação é inteiramente voluntária, sendo fundamental que ocorra em todas as etapas do estudo. Entretanto, se quiser, poderá deixar de responder a qualquer pergunta durante a entrevista, recusar-se a fazer qualquer exame, solicitar a substituição do/a entrevistador/a, ou deixar de participar da pesquisa a qualquer momento.

Não será feito qualquer pagamento pela sua participação e todos os procedimentos realizados serão inteiramente gratuitos. Os participantes poderão ter acesso aos resultados das análises realizadas no estudo por meio de publicações científicas e do *website* oficial da pesquisa (www.elsa.org.br).

Os exames e medidas realizados no estudo não têm por objetivo fazer o diagnóstico médico de qualquer doença. Entretanto, como eles podem contribuir para o/a Sr/a. conhecer melhor sua saúde, os resultados destes exames e medidas lhe serão entregues e o/a Sr/a. será orientado a procurar as unidades da rede SUS ou outro serviço de saúde de sua preferência, quando eles indicarem alguma alteração em relação aos padrões considerados normais. Se durante a sua permanência no CI-BA forem identificados problemas que requeiram atenção de urgência/emergência, o/a Sr/a. será atendido/a no Hospital Universitário Professor Edgard Santos.

Todas as informações obtidas do/a Sr/a. serão confidenciais, identificadas por um número e sem menção ao seu nome. Elas serão utilizadas exclusivamente para fins de análise científica e serão guardadas com segurança - somente terão acesso a elas os pesquisadores envolvidos no projeto. Com a finalidade exclusiva de controle de qualidade, sua entrevista será gravada e poderá ser revista pela supervisão do projeto. A gravação será destruída posteriormente. Como nos demais aspectos do projeto, serão adotados procedimentos para garantir a confidencialidade das informações gravadas. Em nenhuma hipótese será permitido o acesso a informações individualizadas a qualquer pessoa, incluindo empregadores, superiores hierárquicos e seguradoras.

Uma cópia deste Termo de Consentimento lhe será entregue. Se houver perguntas ou necessidade de mais informações sobre o estudo, ou qualquer intercorrência, o/a Sr/a. pode procurar a Professora Estela Maria Leão de Aquino, Instituto de Saúde Coletiva, Rua Araújo Pinho, 513, Campus do Canela, telefone (71) 3283-7490 coordenadora do projeto no CI-BA.

O Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto de Saúde Coletiva pode ser contatado pelo seguinte telefone: (71) 3283-7418.

Sua assinatura abaixo significa que o/a Sr/a. leu e compreendeu todas as informações e concorda em participar da pesquisa Elsa Brasil.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome do/a participante:

Documento de Identidade:

Data de nascimento:

Endereço:
 Telefones para contato:

Declaro que compreendi as informações apresentadas neste documento e dei meu consentimento para participação no estudo.

Autorizo os pesquisadores do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – Elsa Brasil, a obter informações sobre a ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza em registros de saúde junto ao Serviço Médico Universitário Rubem Brasil Soares e a outras instituições de saúde públicas ou privadas, conforme indicar a situação específica.

No caso de hospitalização, autorizo, adicionalmente, que o/a representante do ELSA, devidamente credenciado/a, copie dados constantes na papeleta de internação, bem como resultados de exames realizados durante minha internação.

As informações obtidas somente poderão ser utilizadas para fins estatísticos e deverão ser mantidas sob proteção, codificadas e sem minha identificação nominal.

Assinatura _____

Declaro concordar que amostras de sangue sejam armazenadas para análises futuras sobre as doenças crônicas em estudo.

Sim Não

Assinatura _____

Local _____ Data ____/____/____

Nome do/a entrevistador/a:

Código do/a entrevistador/a no CI-MG.....

Assinatura: _____

ANEXO 2- APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

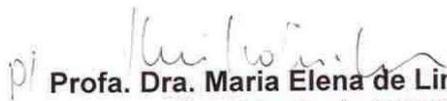
Parecer nº. ETIC 186/06

**Interesse: Prof. (a) Sandhi Maria Barreto
Depto. De Medicina Preventiva e Social
Faculdade de Medicina -UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 28 de junho de 2006 o projeto de pesquisa intitulado “**ELSA - Estudo longitudinal da saúde do adulto.**” bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


pi **Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia**
Presidente do COEP/UFMG