

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA**

TAYANE OLIVEIRA DOS SANTOS

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE IDOSOS INCLUÍDOS EM
UM SERVIÇO DE GERENCIAMENTO DA TERAPIA
MEDICAMENTOSA DA ATENÇÃO PRIMÁRIA**

Belo Horizonte

2018

TAYANE OLIVEIRA DOS SANTOS

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE IDOSOS INCLUÍDOS EM
UM SERVIÇO DE GERENCIAMENTO DA TERAPIA
MEDICAMENTOSA DA ATENÇÃO PRIMÁRIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestra em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Professora Dra. Djenane Ramalho de Oliveira – UFMG

Coorientadora: Professora Dra. Mariana Martins Gonzaga do Nascimento - UFMG

Belo Horizonte

2018

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo, agradeço a Deus! Mesmo diante de tantas adversidades, me permitiu realizar o sonho de ingressar e concluir o mestrado!

Minha mãe, minha grande incentivadora e exemplo de mulher batalhadora! Pelos valores e princípios que me ensinou, pela **introdução e enfoque** em continuidade dos meus estudos e que tanto me apoiou na reta final deste trabalho!

Ao meu marido e grande companheiro da vida, Bruno! Pela sua compreensão, respeito, tolerância e por ser sempre meu porto seguro! Sem seu apoio incondicional eu não teria concluído!

À minha co-orientadora Mariana, pelo exemplo de pessoa e profissional que é, por acreditar em mim e me guiar nos caminhos desta dissertação!

À minha orientadora, Djenane, por me ensinar muito mais que valores profissionais, me transmitindo também valores pessoais e humanísticos nesta caminhada que levarei por toda a vida!

À minha amiga Danielly, pelo incentivo em entrar e persistir no Mestrado, por me ouvir e me ajudar a encontrar a direção em vários momentos!

A todos os amigos de caminhada do PPGMAF, com carinho mais que especial para Úrsula! Dividimos muitas angústias e dúvidas nesse interim.

A todos os amigos que participaram dessa trajetória! Tamara pela amizade de anos! Amigos do Hospital Madre Teresa, pelo apoio e trocas de plantão!

*“Se vi mais longe foi por estar de pé
sobre ombros de gigantes.”*

Isaac Newton

RESUMO

A população brasileira está passando por alterações nas últimas décadas com aumento da proporção de idosos. Em geral, o envelhecimento é acompanhado do aumento de comorbidades e uso de múltiplos medicamentos, que pode levar à ocorrência de interações medicamentosas (IM). IM são consideradas eventos adversos evitáveis e podem apresentar desfechos graves e até fatais. Neste contexto, o objetivo do presente estudo foi estimar a prevalência de IM entre idosos inseridos em um serviço de Gerenciamento da Terapia Medicamentosa (GTM) do Município de Lagoa Santa, Minas Gerais (n=436) e fatores associados. Para definir as IM, variável dependente do estudo, foi utilizado o critério de Beers 2015 e em segundo momento, as IM propostas por Dumbreck para pacientes com diabetes, depressão e insuficiência cardíaca. Foram utilizadas como variáveis independentes: sexo, idade, número de problemas de saúde, número de medicamentos utilizados, índice de comorbidade de Charlson (ICC), diagnóstico de hipertensão, de diabetes, de insuficiência cardíaca, de transtorno depressivo, de arritmia e de doenças do sistema nervoso central (SNC). A análise dos fatores associados foi realizada por meio de análise univariada (qui-quadrado de Pearson) e multivariada (regressão logística). Foi adotado o nível de significância de 5% para todas as análises. 94,5% dos idosos usavam 2 medicamentos ou mais (n=408), condição para que ocorra IM e apresentavam em média 70,2±7,8 anos, 52,2% na faixa etária de 60 a 69 anos e 61,3% do sexo feminino. A prevalência de IM dos critérios de Beers foi de 4,9%. Após análise multivariada, doença do SNC, arritmia, número de medicamentos e sexo feminino foram positivamente associados com presença de IM. A prevalência das IM propostas por Dumbreck foi de 27,2%. Após análise multivariada, número de medicamentos, insuficiência cardíaca e ICC superior a 1 foram positivamente associados com presença de IM. Portanto, vale ressaltar a importância de uma abordagem holística e totalmente individualizada no gerenciamento da terapia medicamentosa dos pacientes idosos, tendo em vista as IM e minimizar consequentes eventos adversos.

Palavras-chave: Idoso, Atenção Primária à Saúde. Gerenciamento da Terapia Medicamentosa. Medicamento Potencialmente Inadequado. Interações Medicamentosas. Critério de Beers.

ABSTRACT

The Brazilian population is undergoing changes in the last decades with an increase in the proportion of elderly individuals. In general, aging is accompanied by increased comorbidities and use of multiple medications, which may lead to drug interactions (DI). DI are considered avoidable adverse events and may present severe and even fatal outcomes. In this context, the objective of the present study was to determine the prevalence of IM and among elderly people enrolled in a Medication Therapy Management (MTM) service in the municipality of Lagoa Santa, Minas Gerais (n = 436), associated factors and clinical consequences. Beers criteria (2015) was used to define DIs, which will be the depend variable in the study. The following were used as independent variables: sex, age, number of health problems, number of medications used, and Charlson's comorbidity index (CCI), diagnosis of hypertension, diabetes, heart failure, depressive disorder, arrhythmia, central nervous system (CNS) disease. The analysis of the associated factors was performed through univariate (Pearson's chi-square) and multivariate analysis (logistic regression). The significance level of 5% was adopted for all analyzes. 94.5% of the elderly used medications or more (n=408), condition for the occurrence of DI and had a mean of 70.2±7.8 years, 52.2% in the age range of 60 to 69 years and 61.3% were female. The prevalence of DI of the Beers criteria was 4.9%. After multivariate analysis, CNS disease, arrhythmia, number of medications and female gender were positively associated with IM presence. The prevalence of DI proposed by Dumbreck was 27.2%. After multivariate analysis, number of medications, heart failure and CCI greater than 1 were positively associated with IM presence. Therefore, it is worth emphasizing the importance of a holistic and totally individualized approach in the medication therapy management of the elderly patients, considering the DI and to minimize consequent adverse events.

Key words: Elderly. Primary Health Care. Medication Therapy Management. Potentially Inappropriate Medication. Drug Interactions. Beers Criteria.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Frequência das Interações medicamento-medicamento não-anti-infecciosos potencialmente clinicamente importantes que devem ser evitadas em idosos, conforme Critérios de Beers, 2015.....	30
Tabela 2 – Análises univariadas e multivariada dos fatores associados à presença de interações medicamento-medicamento de acordo com o critério de Beers, 2015. Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil, 2015-2016.	31
Tabela 3 – Frequência de interações medicamentosas propostas por Dumbreck <i>et al.</i> , (2015). Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil, 2015-2016.....	33
Tabela 4 – Análises univariadas e multivariada dos fatores associados à presença de interações medicamentosas potenciais graves do tipo medicamento-medicamento descritas no estudo de Dumbreck <i>et al.</i> , (2015). Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil, 2015-2016.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Atenção Farmacêutica
AGS	<i>American Geriatrics Society</i>
AINE	Antinflamatórios Não Esteroidais
AT2	Receptores de Angiotensina 2
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
CAF	Central de Abastecimento Farmacêutico
CEO	Centro de Especialidades Odontológicas
CNES	Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG
CP	Clinicamente Significativa Na Concentração Plasmática
DCTN	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DIP	Doenças Infecciosas e Parasitárias
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
GTM	Gerenciamento da Terapia Medicamentosa
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IC	Insuficiência Cardíaca
ICC	Índice de Comorbidade de Charlson
IECA	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
IM	Interações Medicamentosas
ISRS	Inibidores Seletivos da Receptação de Serotonina
MM	Medicamento-Medicamento
MPI	Medicamento Potencialmente Inadequado
NASF	Núcleo de Apoio a Saúde Da Família
NICE	<i>National Institute of Health and Care Excellence</i>
PAM	Pronto Atendimento Médico
PRM	Problemas Relacionados ao Uso de Medicamentos
SAD	Serviço de Assistência Domiciliar
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
UBS	Unidade Básica de Saúde
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
WHO / OMS	World Health Organization / Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
2.1 Transição demográfica e epidemiológica no Brasil	11
2.2 Alterações Farmacocinéticas e Farmacodinâmicas do Envelhecimento .	13
2.2.1 <i>Alterações Farmacocinéticas do Envelhecimento</i>	13
2.2.2 <i>Alterações Farmacodinâmicas do Envelhecimento</i>	166
2.3 Interações Medicamentosas	17
2.3.1 <i>Interações Medicamentosas: classificação e mecanismos</i>	17
2.3.2 <i>Interações Medicamentosas em populações geriátricas</i>	19
2.3.3 <i>Critério de Beers e Interações Medicamentosas</i>	20
2.3.4 <i>Interações Medicamentosas propostas por Dumbreck</i>	22
2.4 Atenção Farmacêutica e o Serviço de Gerenciamento da Terapia Medicamentosa	23
3 JUSTIFICATIVA	25
4 OBJETIVOS	26
4.1 Objetivo Geral	26
4.2 Objetivos Específicos	26
5 MÉTODOS	27
5.1 Tipo de Estudo	27
5.2 População e Local de Estudo	27
5.2.1 <i>O Serviço de GTM em Lagoa Santa</i>	28
5.3 Aspectos Éticos	28
5.4 Etapas do Estudo	29
5.4.1 <i>Coleta de Dados e Variáveis</i>	29
5.4.2 <i>Análise de dados</i>	30
6 RESULTADOS	32
6.1 Interações Medicamentosas do critério de Beers	32
6.1 Interações Medicamentosas citadas por Dumbreck	34
7 DISCUSSÃO	37
8 CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS	43
APÊNDICE	52
ANEXOS	54

1 INTRODUÇÃO

A transição demográfica vem sendo observada em diversos países no mundo, que se encontram em estágios diferentes e apresentam processos com características peculiares. No Brasil, o aumento da expectativa de vida e diminuição da fecundidade, determinantes neste processo de transição, foi verificado apenas a partir de 1960 (KALACHE *et al.*, 1987; CLOSS; SCHWANKE, 2012), e, atualmente, identifica-se um acelerado envelhecimento demográfico nacional sendo que projeções estimam que em 2030, a população idosa irá figurar com cerca de 41,5 milhões de indivíduos (ERVATTI *et al.*, 2015).

Com o aumento da expectativa de vida da população e crescente número de idosos, há também uma mudança do perfil de doenças, com aumento da prevalência das doenças crônico-degenerativas que envolvem uso contínuo de medicamentos (ARAÚJO *et al.*, 2010; NASCIMENTO *et al.*, 2016). É comum identificar entre a população idosa, portanto, o uso de múltiplos medicamentos, o que expõe o paciente aos riscos decorrentes do uso de medicamentos potencialmente inadequados e das interações medicamentosas (CARVALHO *et al.*, 2012; NASCIMENTO *et al.*, 2016).

Além disso, o envelhecimento é acompanhado de mudanças fisiológicas que influenciam na farmacocinética e na farmacodinâmica de grande parte dos fármacos que são utilizados com frequência por idosos. Estas alterações aumentam a frequência de eventos adversos associados ao uso de medicamentos e às interações entre eles (AYMANNIS *et al.*, 2010; CORSONELLO *et al.*, 2010; ONDER *et al.*, 2011; TRIFIRO; SPINA, 2011; JANSEN; BROUWERS, 2012; DAVIES; O'MAHONY, 2015).

Interações medicamentosas potencialmente graves que são consideradas eventos adversos evitáveis podem apresentar desfechos graves e até fatais (GUTHRIE B *et al.*, 2015; CADOGAN *et al.*, 2016). Evidenciando isso, Pedrós *et al.*, (2016) estimaram que uma em cada 30 admissões de pacientes idosos em setores de urgência hospitalar é relacionada a eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos, sendo que cerca de metade dessas são suspeitas de terem sido

ocasionadas por interações (PEDRÓS *et al.*, 2016). Em meta-análise, Dechanont *et al.*, (2014) identificaram que 1,1% das admissões hospitalares foram associadas com interações medicamentosas. Por outro lado, McDonnell; Jacobs, (2002) avaliou eventos adversos preveníveis em admissões hospitalares e identificou que aproximadamente 26% do total das admissões envolveram interações medicamentosas que poderiam ter sido reconhecidas precocemente pelos farmacêuticos e profissionais de saúde da atenção primária.

Neste contexto, o objetivo deste estudo é caracterizar as interações medicamentosas (IM) que devem ser evitadas em idosos inseridos em um serviço de gerenciamento da terapia medicamentosa (GTM) da atenção primária do município de Lagoa Santa, Minas Gerais.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Transição demográfica e epidemiológica no Brasil

No início do século XIX, já se verificava sinais da transição demográfica nas regiões sul e sudeste do Brasil, com discreta redução da fecundidade e significativa redução da mortalidade (PATARRA; FERREIRA, 1986; ERVATTI *et al.*, 2015). Mas sob o aspecto nacional, este processo é intensificado a partir da década de 1930, com o declínio considerável e progressivo da fecundidade até a década de 1960. Neste período, a taxa de fecundidade no Brasil caiu de 6,5 para 6 filhos por mulher em idade reprodutiva (CARVALHO, 1974; ERVATTI *et al.*, 2015) e, segundo o último censo do IBGE, em 2010 encontrava-se equivalente a 2 filhos por mulher em idade reprodutiva (IBGE, 2013; ERVATTI *et al.*, 2015).

No Brasil, assim como em outros países, a queda da fecundidade decorreu de mudanças sociais e econômicas que incluem crises políticas e econômicas, processo de urbanização, revolução industrial, circunstâncias que demandaram a inserção efetiva da mulher no mercado de trabalho com consequências inclusive no âmbito familiar. Em meio a estas alterações, vale ressaltar a introdução de métodos contraceptivos, com ênfase na pílula anticoncepcional na década de 1960 e a introdução de políticas voltadas para o planejamento familiar a partir de 1996 (VERAS *et al.*, 1987; NASRI, 2008; IBGE, 2013).

Concomitante à queda da fecundidade, verifica-se rápida redução na taxa bruta de mortalidade, que em apenas 20 anos (1940-1960) foi reduzida pela metade: no período 1921-1940, era de 24,8 óbitos para cada 1000 habitantes e reduziu para 9,8 em 1960 (ERVATTI *et al.*, 2015). Em 1980, a taxa de crescimento anual correspondia a menos de 2,5%, com taxa de natalidade de 31/1000 habitantes e mortalidade de 8/1000 habitantes (MONTEIRO, 2000). A expectativa de vida ao nascer também apresentava mudanças em meados do século XIX, em 1930-40 era de 41,3 anos e em 1960-70 alcançou 55,7 anos, a heterogeneidade entre as regiões fica ressaltada quando verifica-se que na região Sul do país, em 1960-70 a expectativa de vida ao nascer atingia 68,1 anos (CARVALHO, 1974).

Principalmente a partir de 1980, o Brasil enfrenta um período de acelerado envelhecimento demográfico. Em 1975, a população com idade igual ou superior a 60 anos representava 8,8% da população; em 2000, passa a representar 15,4%, (CARVALHO; RODRÍGUEZ-WONG, 2008) correspondendo a 14,2 milhões; e passa para 19,6 milhões, em 2010, com projeção de crescimento de 4% a cada dez anos, atingindo 41,5 milhões, em 2030 (ERVATTI *et al.*, 2015).

Acompanhando a transição demográfica, é evidenciada a transição epidemiológica com aumento na prevalência, morbidade e mortalidade de doenças crônicas não transmissíveis (DCTN) quando comparadas às doenças infecciosas e parasitárias (DIP). Observou-se de 1930 a 1990, diminuição considerável na representatividade dos óbitos decorrentes de DIP (de 45,7% para 6,3% do total de óbitos nacionais) e aumento na proporção de óbitos por DCTN, com destaque para as doenças do sistema circulatório (aumentou de 11,8% para 32,0%) (MONTEIRO, 2000). Esta redução nas DIP está relacionada com fatores como melhoria das condições sociais e econômicas, bem como das ações preventivas em saúde e evolução de tecnologias (MONTEIRO, 2000). Em 2007, 72% dos óbitos no Brasil foram atribuídos às doenças crônicas não transmissíveis (SCHMIDT *et al.*, 2011) que são consideradas as principais causas de morte no mundo, a maioria destes óbitos são atribuíveis a doenças do aparelho circulatório, neoplasias, *diabetes mellitus* e doenças respiratórias crônicas e mais de 60% destes óbitos ocorrem com pessoas com idade igual ou superior a 60 anos (BRASIL, 2011).

Como consequência destes processos de transição, que são interligados, verifica-se aumento progressivo na demanda e na complexidade dos serviços e produtos de saúde, principalmente na porta de entrada do sistema de saúde, a atenção primária, caracterizando a transição assistencial que requer políticas públicas voltadas para a saúde e o bem-estar dos indivíduos a partir da avaliação das projeções populacionais (MENDES *et al.*, 2012; ERVATTI *et al.*, 2015).

Nesta perspectiva, observa-se o aumento considerável na prevalência do uso de medicamentos e também no uso de múltiplos medicamentos (LIMA-COSTA; BARRETO, 2003; LOYOLA FILHO *et al.*, 2006; ARAÚJO *et al.*, 2010; CARVALHO *et al.*, 2012), que pode ser caracterizado como polifarmácia. A definição de

polifarmácia, por sua vez, pode considerar aspectos quantitativos (sendo o ponto de corte para sua definição variável entre autores), ou aspectos qualitativos relacionados às necessidades clínicas do paciente (GUTHRIE B *et al.*, 2015; CADOGAN *et al.*, 2016). O uso de múltiplos medicamentos entre idosos, por sua vez traz muitos desafios, uma vez que se observam alterações importantes na farmacodinâmica e farmacocinética de vários fármacos (JANSEN; BROUWERS, 2012).

2.2 Alterações Farmacocinéticas e Farmacodinâmicas do Envelhecimento

O envelhecimento é acompanhado de mudanças fisiológicas que influenciam na farmacocinética e na farmacodinâmica de diversos fármacos, contexto que reitera a importância de haver maior cautela na seleção do medicamento para a população idosa, além do monitoramento da terapêutica. Estas alterações podem estar relacionadas com redução do efeito esperado, ocasionando inefetividade dos fármacos. Todavia, estas alterações fisiológicas provocam, para grande parte dos fármacos, um aumento no seu efeito, potencializando os riscos associados ao uso dos medicamentos (AYMANNIS *et al.*, 2010; CORSONELLO *et al.*, 2010; ONDER *et al.*, 2011; TRIFIRO; SPINA, 2011; JANSEN; BROUWERS, 2012; DAVIES; O'MAHONY, 2015).

2.2.1 Alterações Farmacocinéticas do Envelhecimento

Para o medicamento administrado por via oral, a absorção dos fármacos pode ser influenciada pela redução na secreção ácida, com conseqüente aumento do pH gástrico, bem como pela redução do peristaltismo, aumento na velocidade de esvaziamento gástrico, redução da funcionalidade das microvilosidades intestinais e redução do fluxo sanguíneo esplâncnico (CORSONELLO *et al.*, 2010; SHI; KLOTZ, 2011). Entretanto, a absorção da maioria dos fármacos que transpõem o epitélio gastrointestinal por difusão não se encontra alterada nos idosos como ocorre com os fármacos cujo transporte é mediado por transportadores, como cálcio, ferro e vitaminas (TURNHEIM, 2003).

A via de administração transdérmica apresenta vantagens, como não depender da absorção gastrointestinal, evitar o metabolismo de primeira passagem, além de apresentar maior adesão ao tratamento. Sendo assim, esta é uma alternativa de via de administração, principalmente para idosos que, apesar das alterações relacionadas ao envelhecimento, como aumento na espessura do estrato córneo devido à redução da hidratação e na estrutura lipídica e de colágeno, não apresentam diferença significativa na absorção por sistemas transdérmicos de liberação de fármacos (KAESTLI *et al.*, 2008; CORSONELLO *et al.*, 2010).

Apesar de haver poucos estudos quanto à absorção de fármacos mediante administração por via inalatória, verifica-se que o tabagismo e algumas doenças, como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), comuns entre idosos, podem afetar a absorção de fármacos nos alvéolos. Além disso, a administração de medicamentos inalatórios exige técnica complexa que são de difícil compreensão e adesão entre idosos, sobretudo naqueles mais frágeis (ALLEN, 2008; CORSONELLO *et al.*, 2010).

As alterações relacionadas à idade incluem também alterações na distribuição de fármacos devido à redução progressiva na proporção de água e massa magra corporal, que é acompanhada de aumento relativo na proporção de gordura. Neste sentido, os fármacos hidrofílicos, como digitálicos, etanol, aminoglicosídeos, podem apresentar menor volume de distribuição, resultando em elevação dos níveis séricos mais rapidamente. Já fármacos lipofílicos, como benzodiazepínicos, amiodarona e morfina, tendem a apresentar aumento no seu volume de distribuição e prolongamento do tempo de meia-vida, levando os idosos a experimentarem efeitos mais duradouros destes fármacos e eventos adversos mais intensos (CORSONELLO *et al.*, 2010; SHI; KLOTZ, 2011; JANSEN; BROUWERS, 2012).

Ainda quanto à distribuição de fármacos, as concentrações séricas de albumina podem apresentar ligeira redução com o envelhecimento. Isto pode ser mais significativo para fármacos com índice terapêutico estreito, como, por exemplo, fenitoína e varfarina, que são compostos ácidos altamente ligados à albumina. Alterações na albumina plasmática representam um contexto que pode também potencializar a ocorrência de interações medicamentosas entre fármacos altamente

ligados às proteínas plasmáticas (CORSONELLO *et al.*, 2010; SHI; KLOTZ, 2011; JANSEN; BROUWERS, 2012). Já a glicoproteína-p, que atua como uma bomba de efluxo sobretudo na barreira hematoencefálica, pode apresentar diminuição em sua função, facilitando o acúmulo de substâncias no sistema nervoso central, como ocorre com os fármacos com ação anticolinérgica (SHI *et al.*, 2008; CORSONELLO *et al.*, 2010; LEON, DE, 2011).

A despeito da notável capacidade regenerativa do fígado, órgão importante no metabolismo de fármacos, com o envelhecimento, verifica-se uma diminuição do volume hepático e do fluxo sanguíneo hepático. Em adição, a quantidade total de enzimas metabolizadoras do citocromo P450 pode estar diminuída. Por outro lado, são alterações com implicações de baixa relevância para os pacientes que não possuem doenças hepáticas uma vez que a redução no *clearance* hepático não demanda ajuste de dose na maioria das vezes, requerendo apenas monitoramento da segurança dos medicamentos, principalmente para aqueles cujo metabolismo apresenta variações farmacogenéticas consideráveis, como varfarina (CORSONELLO *et al.*, 2010; SHI; KLOTZ, 2011; JANSEN; BROUWERS, 2012).

A partir de 30 anos de idade, a taxa de filtração glomerular começa a diminuir gradativamente em decorrência da perda de massa global e parênquima renal, e redução no fluxo sanguíneo glomerular (AYMANNS *et al.*, 2010; CORSONELLO *et al.*, 2010; SHI; KLOTZ, 2011; DAVIES; O'MAHONY, 2015). Por outro lado, a alta prevalência de polifarmácia e de comorbidades que podem afetar a função renal são fatores que dificultam a identificação das alterações renais relacionadas estritamente ao envelhecimento (AYMANNS *et al.*, 2010; CORSONELLO *et al.*, 2010). Entretanto, de maneira geral, essas alterações morfológicas provocam importantes alterações na excreção de fármacos com eliminação predominante renal, reiterando a importância de avaliar a presença de comprometimento renal, bem como suas oscilações, visando o ajuste de dose adequado (AYMANNS *et al.*, 2010; CORSONELLO *et al.*, 2010; SHI; KLOTZ, 2011; DAVIES; O'MAHONY, 2015).

2.2.2 Alterações Farmacodinâmicas do Envelhecimento

Os estudos farmacodinâmicos que avaliam as influências das alterações relacionadas ao envelhecimento apresentam limitações metodológicas muito mais significativas que os estudos farmacocinéticos, contexto que dificulta a generalização dos resultados para todos os pacientes idosos (CORSONELLO *et al.*, 2010; TRIFIRO; SPINA, 2011). Apesar disso, vale ressaltar alguns fármacos cujas alterações farmacodinâmicas podem influenciar sua efetividade e segurança entre idosos (MCLACHLAN *et al.*, 2011; TRIFIRO; SPINA, 2011; HUBBARD *et al.*, 2013).

De maneira geral, os idosos apresentam maior suscetibilidade aos efeitos dos medicamentos que agem no sistema nervoso central, o que pode ser explicado pelas alterações em receptores e perfil de neurotransmissores. Dessa forma, estes pacientes são mais propensos a apresentar sedação, comprometimento cognitivo, delírio e alucinações ao utilizar agentes com efeitos anticolinérgicos; distúrbios motores extrapiramidais, arritmias e hipotensão postural ao utilizarem antipsicóticos; e, principalmente, sedação no uso de agentes benzodiazepínicos, que estão associados a quedas e fraturas de quadril em idosos (CORSONELLO *et al.*, 2010; LEON, DE, 2011; TRIFIRO; SPINA, 2011; JANSEN; BROUWERS, 2012).

Quanto ao sistema cardiovascular, a resposta dos receptores beta encontra-se reduzida nos idosos sem haver, no entanto, redução no seu número. Isto ocasiona menor eficácia dos agentes betabloqueadores. Por outro lado, observa-se um aumento dos efeitos vasodilatador e inotrópico negativo do verapamil e diltiazem, de forma que os indivíduos idosos apresentam uma maior redução na pressão arterial e frequência cardíaca frente à utilização desses bloqueadores de canal de cálcio (CORSONELLO *et al.*, 2010; TRIFIRO; SPINA, 2011; JANSEN; BROUWERS, 2012).

Entre os idosos, também há relato de diminuição da sensibilidade dos barorreceptores a alterações na pressão arterial, levando a um maior risco de hipotensão ortostática e queda. Estes eventos são comuns em decorrência da utilização de agentes como os diuréticos, sobretudo de alça, que estão associados ao desenvolvimento de hipotensão com frequência (CORSONELLO *et al.*, 2010; TRIFIRO; SPINA, 2011; JANSEN; BROUWERS, 2012).

No uso de anticoagulante, o risco de sangramento entre os indivíduos idosos é aumentado, mesmo frente a marcadores laboratoriais inalterados. Isso não caracteriza contraindicação desses agentes, mas demanda uma monitorização cautelosa, principalmente no caso de tratamentos menos consolidados na prática clínica (CORSONELLO *et al.*, 2010; JANSEN; BROUWERS, 2012).

Outras alterações fisiológicas relacionadas com o envelhecimento podem afetar a resposta farmacodinâmica, como reserva homeostática reduzida, redução de receptores e neurotransmissores, modulação e processamento da dor, resistência vascular periférica, redução da resposta imune, e outros. Dessa forma, devido à ausência de evidências de qualidade para assegurar a segurança e efetividade de vários medicamentos nesta faixa etária, torna-se ainda mais relevante a monitorização do seu uso (CORSONELLO *et al.*, 2010; MCLACHLAN *et al.*, 2011; TRIFIRO; SPINA, 2011; JANSEN; BROUWERS, 2012).

2.3 Interações Medicamentosas

2.3.1 Interações Medicamentosas: classificação e mecanismos

A interação medicamentosa pode ser definida como a alteração na resposta de um fármaco pela presença de outros fatores, entre eles a administração concomitante de outros fármacos. Os mecanismos pelos quais os medicamentos interagem podem ser classificados em dois principais grupos: interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas (HANLON; SCHMADER, 2005; HOEFLER; WANNMACHER, 2012; BRUMÓS, 2013; PALLERIA *et al.*, 2016; HORN, 2017).

As interações farmacocinéticas ocorrem quando um fármaco altera a absorção, distribuição, metabolismo ou excreção do outro fármaco. Podem estar relacionadas à redução da efetividade terapêutica ou ocorrência de outros eventos adversos, sendo que sua monitorização envolve a avaliação das manifestações clínicas do paciente e das mudanças na concentração sérica do fármaco (HOEFLER; WANNMACHER, 2012; BRUMÓS, 2013; PALLERIA *et al.*, 2016; HORN, 2017).

Na absorção, os principais mecanismos envolvidos são alteração no pH gastrointestinal, adsorção, quelação e outros mecanismos de formação de complexos, alteração na motilidade gastrointestinal e modulação da glicoproteína-P intestinal (HOEFLER; WANNMACHER, 2012; BRUMÓS, 2013; PALLERIA *et al.*, 2016). Na distribuição, os mecanismos de interação mais frequentes envolvem as proteínas plasmáticas, considerando a competição pelos seus sítios de ligação (HOEFLER; WANNMACHER, 2012; BRUMÓS, 2013; PALLERIA *et al.*, 2016).

Na etapa de metabolismo, os mecanismos de interação geralmente envolvem a indução enzimática e inibição enzimática, que pode ser reversível ou irreversível. Vale lembrar que na biotransformação, o metabólito pode ser inativo ou ativo, inclusive com possibilidade de ser mais tóxico que o fármaco do qual foi originado (HOEFLER; WANNMACHER, 2012; BRUMÓS, 2013; PALLERIA *et al.*, 2016). Já as interações na etapa de excreção dos fármacos envolvem, em grande parte, a excreção tubular e biliar. Portanto, os mecanismos de interações nesta etapa envolvem fármacos que influenciam na fisiologia destes processos, como alteração no pH urinário, na secreção tubular renal, no fluxo sanguíneo renal, na excreção biliar e na circulação entero-hepática (HOEFLER; WANNMACHER, 2012; BRUMÓS, 2013; PALLERIA *et al.*, 2016).

As interações farmacodinâmicas ocorrem quando um fármaco exerce efeito aditivo, sinérgico ou antagônico sobre outro fármaco no sítio da atividade biológica, receptores, enzimas e órgão onde atuam (HOEFLER; WANNMACHER, 2012; BRUMÓS, 2013; PALLERIA *et al.*, 2016; HORN, 2017). Para Brumós (2013), as interações farmacodinâmicas podem ser previsíveis considerando que estão diretamente relacionadas com os efeitos terapêuticos e adversos dos medicamentos. Além disso, devido a semelhanças estruturais, elas tendem a ser identificadas entre fármacos do mesmo grupo, uma vez que terão características terapêuticas e de toxicidade semelhantes (BRUMÓS, 2013).

O desfecho decorrente da interação medicamentosa pode oferecer benefício terapêutico a partir da redução do risco de uma reação adversa provocada pelo outro fármaco ou aumento da efetividade de um dos fármacos envolvidos. Por outro lado, muitas interações medicamentosas possuem como desfecho danos para o

paciente como ocorre quando há redução da efetividade, potencialização de eventos adversas (HOEFLER; WANNMACHER, 2012; BRUMÓS, 2013).

A identificação da presença de interação medicamentosa na farmacoterapia do paciente, entretanto, não significa necessariamente que haverá o desfecho clínico; vários fatores influenciam nessa previsibilidade, sendo alguns relacionados com o paciente como depuração, fatores genéticos, sexo, condições clínicas, dieta e a própria idade (HOEFLER; WANNMACHER, 2012; BRUMÓS, 2013; HORN, 2017).

2.3.2 Interações Medicamentosas em populações geriátricas

Com o envelhecimento, ocorre o aumento na complexidade da farmacoterapia envolvendo o uso de múltiplos medicamentos, que é a principal característica associada à ocorrência de interações medicamentosas potencialmente graves que são consideradas eventos adversos evitáveis e podem apresentar desfechos graves e até fatais (GUTHRIE B *et al.*, 2015; CADOGAN *et al.*, 2016). Além disso, o idoso tende a apresentar múltiplas comorbidades, além das próprias alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas decorrentes do envelhecimento, que potencializam a ocorrência de eventos adversos em decorrência de interações medicamentosas (CORSONELLO *et al.*, 2010; HINES; MURPHY, 2011; MCLACHLAN *et al.*, 2011; TRIFIRO; SPINA, 2011; SERA; MCPHERSON, 2012; HUBBARD *et al.*, 2013; MARENGONI *et al.*, 2014; DAVIES; O'MAHONY, 2015).

Pedrós *et al.*, (2016) estimaram que uma em cada 30 admissões de pacientes com idade superior a 65 anos em urgências hospitalares está relacionada a eventos adversos. Na maioria dos casos, estas admissões envolvem pacientes expostos à polifarmácia e resultam de reações bem conhecidas a alguns medicamentos rotineiramente utilizados. Neste mesmo contexto, a presença de interação medicamentosa é suspeita de ter ocasionado metade das eventos adversos que ocasionaram estas internações (PEDRÓS *et al.*, 2016).

Dessa forma, especialmente em pacientes idosos, o acompanhamento farmacoterapêutico permite prever, detectar e, em algumas ocasiões, minimizar interações medicamentosas (BRUMÓS, 2013). Durante os atendimentos, a abertura

do profissional para o relato de automedicação e do início de sintomas pelo paciente contribui para avaliação da farmacoterapia, bem como a presença de *softwares* de triagem de interações medicamentosas que são ferramentas de apoio importantes (HANLON; SCHMADER, 2011). Assim como apresentado por Hanlon; Schmader, (2011), vale ressaltar que a provisão do serviço de GTM por farmacêuticos é um ótimo recurso para avaliação das interações medicamentosas e monitorização do paciente, contribuindo para a detecção precoce nos casos de eventos adversos.

2.3.3 Critério de Beers e Interações Medicamentosas

Pacientes com idade avançada, polifarmácia e múltiplas comorbidades possuem maior chance de apresentar eventos adversos relacionados a medicamentos (PAGE *et al.*, 2010). Dessa forma, foram desenvolvidas listas de medicamentos específicos para permitir a fácil aplicação por profissionais de saúde na identificação de medicamentos que devem ser evitados bem como a avaliação da adequação da farmacoterapia para os idosos (FICK *et al.*, 2003).

A avaliação da adequação da prescrição pode ser baseada em métodos explícitos, que consideram critérios específicos direcionadas para os medicamentos ou doenças; e métodos implícitos que requerem uma análise mais detalhada da farmacoterapia já que considera o julgamento do profissional sobre as características do paciente (PAGE *et al.*, 2010). Em 1991, *Mark Beers et al.*, publicaram a primeira lista de medicamentos potencialmente inadequados (MPI) desenvolvida à partir de um consenso de especialistas aplicável à população geriátrica residente em instituições de longa permanência (BEERS *et al.*, 1991; PAGE *et al.*, 2010).

Em 1997, a publicação de Beers foi atualizada e incluiu idosos com idade superior a 65 anos em acompanhamento ambulatorial. Este critério dividia os MPI em três categorias: 1) medicamentos que geralmente devem ser evitados em idosos; 2) doses, frequências ou durações de terapias específicas que variam daqueles geralmente aceitos como uso adequado em indivíduos idosos; 3) medicamentos a serem evitados em combinação com uma comorbidade específica (BEERS, 1997; PAGE *et al.*, 2010).

Na atualização de 2003 do critério de Beers, o conteúdo foi dividido em duas tabelas, sendo uma especificando os MPI independentemente do diagnóstico e condição e a segunda apresentando os MPI conforme a presença de diagnóstico e condição específicos (FICK *et al.*, 2003; PAGE *et al.*, 2010).

Em 2012, foi realizada parceria com a *American Geriatrics Society* (AGS) para a atualização da lista do critério de Beers cujo conteúdo foi dividido em três seções: 1) MPI para idosos; 2) MPI para idosos devido a interações com doenças ou síndromes; 3) medicamentos que devem ser utilizados com cautela em idosos (AGS, 2012).

Diante da relevância das interações medicamentosas em indivíduos idosos, nas atualizações anteriores do critério de Beers já eram apresentadas informações quanto a MPI considerando diagnósticos e condições (FICK *et al.*, 2003), mas apenas nessa atualização de 2012, essas informações foram organizadas e caracterizadas como MPI devido a interação medicamento-doença (AGS, 2015). A última versão do critério de Beers, publicada em 2015, aplicável a todos os idosos, excluindo-se aqueles em cuidados paliativos, apresentou três listas adicionais, entre elas, a tabela de interações medicamentosas com fármacos não anti-infecciosos clinicamente relevantes em idosos. Estas interações medicamentosas estão muito associadas a danos devido ao aumento do risco de toxicidade do fármaco em idosos (AGS, 2015).

Vale ressaltar que o objetivo do critério de Beers é contribuir para a melhoria do cuidado prestado aos idosos por meio da menor exposição aos MPI e não devem ser utilizados como parâmetro rígido e inflexível, mas sim aplicados como orientação na prescrição que deve considerar a avaliação das condições clínicas e dos potenciais efeitos adversos de determinados medicamentos que podem ser evitados (OLIVEIRA *et al.*, 2011; AGS, 2015).

Em estudos realizados no Brasil com idosos não hospitalizados, utilizando o critério de Beers, a prevalência de MPI variou de 33,5 a 44,2% (ARAÚJO *et al.*, 2010; OLIVEIRA *et al.*, 2012; MARTINS *et al.*, 2015; LOPES *et al.*, 2016; NASCIMENTO *et*

al., 2016; LUTZ *et al.*, 2017; NOVAES *et al.*, 2017) reiterando a importância de avaliar a aplicação desses critérios na população brasileira, assim como a identificação da presença de interações medicamentosas clinicamente relevantes, incluídas na última atualização do critério de Beers, entre os medicamentos utilizados pelos pacientes idosos.

Já estudos considerando a presença de interações medicamentosas potenciais em bases de dados informatizadas em idosos no Brasil, verifica-se que há poucos estudos disponíveis e há grande variabilidade nas ferramentas utilizadas para a determinação dessas interações, dificultando a comparação. Em estudo realizado nas Unidades Básicas de Saúde no sul do Brasil, em avaliação a partir da base de dados *Drug Reax (Micromedex)* foi identificada prevalência de interações medicamentosas potenciais de 63% nas prescrições de pacientes com 45 anos ou mais (TEIXEIRA *et al.*, 2012). Em estudos realizados com pacientes com 60 anos ou mais residentes na comunidade, a prevalência de interações medicamentosas potenciais avaliadas por programa informatizado, foi de 26,5%, entre os idosos que utilizavam medicamentos na cidade de São Paulo (SECOLI *et al.*, 2010) e de 72,3% na cidade de Juiz de Fora usando *Drug Interaction Checker (Medscape)* (NOVAES *et al.*, 2017).

2.3.4 Interações Medicamentosas propostas por Dumbreck

A presença de múltiplas comorbidades em pacientes é comum em pacientes idosos e o manejo da terapia medicamentosa destes pacientes é um desafio para os profissionais de saúde (PAGE *et al.*, 2010). Os medicamentos indicados para o tratamento de um problema de saúde podem apresentar interação medicamentosa com os medicamentos do outro problema de saúde, ou até mesmo ser contraindicado na presença de outra doença.

Dumbreck *et al.* (2015) realizou estudo com identificação sistemática, quantificação e classificação das interações medicamento-medimento-doença considerando as diretrizes clínicas do *National Institute of Health and Care Excellence (NICE)* para diabetes tipo 2, insuficiência cardíaca e depressão em relação a outras 11 doenças mais comuns. Foram identificadas 133 interações medicamentosas para

medicamentos recomendadas na diretriz de diabetes tipo 2, 89 para depressão e 111 para insuficiência cardíaca (Anexo C).

Segundo Dumbreck *et al.* (2015), um dos desafios para o desenvolvimento de diretrizes é que os danos reais de muitas interações medicamentosas são pouco quantificados, relacionado ao fato de que os ensaios clínicos produzem evidências com maior enfoque nos benefícios, mas com limitações importantes quanto aos danos associados, principalmente no que tange grupos de idosos mais velhos, mais frágeis e com múltiplas doenças.

2.4 Atenção Farmacêutica e o Serviço de Gerenciamento da Terapia Medicamentosa

Atendendo à demanda social de uma prática holística, com enfoque no paciente, a Atenção Farmacêutica (AF) teve sua primeira definição elaborada por Hepler e Strand (1990) enquanto “provisão responsável do tratamento farmacológico com o propósito de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida dos pacientes”. A partir de então, a profissão farmacêutica tem construído reflexões e mudanças acerca da sua prática e da formação do profissional para atuar assumindo responsabilidade pelas necessidades farmacoterapêuticas do paciente por meio de um processo de tomada de decisão clínica (CIPOLLE *et al.*, 1998; OLIVEIRA *et al.*, 2015) com vistas a garantir que todos os medicamentos utilizados pelos pacientes sejam indicados, efetivos, seguros e convenientes para seus problemas de saúde dentro de sua realidade sociocultural, econômica e psicológica (RAMALHO-DE-OLIVEIRA, 2011; OLIVEIRA *et al.*, 2015). A avaliação da farmacoterapia na atenção farmacêutica envolve a prevenção, identificação e resolução de problemas relacionados ao uso de medicamentos (PRM), tendo como objetivo final melhorar os resultados da terapia medicamentosa e a qualidade de vida do paciente (HEPLER; STRAND, 1990; CIPOLLE *et al.*, 2004).

O serviço clínico de GTM, tradução do termo *Medication Therapy Management* utiliza o alicerce teórico-metodológico da atenção farmacêutica em sua operacionalização (RAMALHO-DE-OLIVEIRA, 2011). O processo de avaliação farmacoterapêutica acontece de maneira cíclica e contínua durante o

acompanhamento do paciente (CIPOLLE *et al.*, 1998) e a existência de um processo de tomada de decisão bem descrito pode ajudar a solucionar mais adequadamente os problemas relacionados ao uso de medicamento, contribuindo para diminuição da morbimortalidade associada ao uso dos medicamentos (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

No Brasil, em 2002 ocorreu um encontro para elaboração de uma proposta de Consenso Brasileiro de AF que pretendia propor um modelo de prática da AF contextualizado ao sistema de saúde do país permitindo a sua promoção entre os farmacêuticos de diversas áreas de forma sinérgica e harmônica. Em sua proposta de conceito, a AF foi definida como um modelo de prática inserida na Assistência Farmacêutica e incluiu um conjunto amplo de ações na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde em corresponsabilidade com a equipe multiprofissional (OPAS, 2002).

Dentro da realidade brasileira, a implementação do serviço GTM especificamente no Sistema Único de Saúde (SUS) exige que haja uma reorganização das atividades dos farmacêuticos, permitindo ao profissional a atuação em dois segmentos distintos: o gerenciamento de suprimentos de medicamentos e o atendimento ao paciente em um novo serviço clínico. Este segundo segmento envolve desafios uma vez que, considerando como ponto de partida a prática atual, requer a criação de espaços e estruturas no sistema de saúde além das questões relacionadas à formação do profissional e entendimento do paciente e demais profissionais de que a AF pressupõe o atendimento e avaliação individualizada do uso de medicamentos por cada paciente (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Entretanto, iniciativas de sucesso de implementação de serviços de GTM no SUS têm sido relatadas na literatura (MAURICIO *et al.*, 2016; MENDONÇA *et al.*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2016; DETONI *et al.*, 2017), sendo parte importante da população atendida a população geriátrica, usuária de uma complexa farmacoterapia com elevado potencial de inadequações como a presença interações potencialmente inadequadas.

3 JUSTIFICATIVA

O presente estudo se insere no contexto de transição demográfica e epidemiológica do país que apresenta desafios importantes para os profissionais de saúde e para o sistema assistencial. A avaliação da farmacoterapia dos idosos frente aos MPI é de suma importância para adequação do tratamento considerando as alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas destes indivíduos. Tendo em vista que com o envelhecimento também ocorre aumento do número de comorbidades, bem como aumento dos medicamentos em uso, torna-se ainda mais relevante discutir a ocorrência de eventos adversos. O número de medicamentos em uso está intrinsicamente relacionado com a presença de interações medicamentosas, aumentando o risco de ocorrência de eventos adversos inclusive secundários às interações medicamentosas. Nos indivíduos idosos, as interações medicamentosas podem ser ainda mais relevantes clinicamente uma vez que podem ocasionar alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, além das alterações fisiológicas relacionadas ao envelhecimento.

Dessa forma, considerando a atualização do critério de Beers 2015 (AGS, 2015), que introduziu a tabela de interações medicamentosas com fármacos não anti-infecciosos clinicamente relevantes em idosos, em nossas buscas bibliográficas, identificamos que no Brasil os estudos que avaliam a presença dessas interações medicamentosas em idosos usuários dos serviços de saúde são incipientes. Assim, propomos a realização de análise retrospectiva dos prontuários dos pacientes atendidos nos serviços de GTM para avaliação das interações medicamentosas descritas pela atualização do critério de Beers 2015 na segurança da farmacoterapia dos pacientes idosos. Consideramos este trabalho de grande relevância para profissionais que atuam na prestação de cuidado aos indivíduos idosos com polifarmácia e múltiplas comorbidades.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Investigar a ocorrência de interações medicamentosas na farmacoterapia de pacientes idosos inseridos em um serviço de GTM oferecido na atenção primária à saúde.

4.2 Objetivos Específicos

- Estimar a prevalência e caracterizar as interações medicamentosas presentes na farmacoterapia inicial dos idosos acompanhados;
- Investigar as consequências clínicas potenciais associadas à detecção de interações medicamentosas na farmacoterapia inicial dos idosos acompanhados.

5 MÉTODOS

5.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo transversal para estimativa de prevalência de interações medicamentosas, identificação das interações mais frequentes e detecção de fatores associados a estas.

5.2 População e Local de Estudo

Foram incluídos no presente estudo todos os pacientes com 60 anos ou mais (n=436), conforme definição da OMS para idosos em países em desenvolvimento (WHO, 2002), que foram inseridos no serviço de GTM da atenção primária à saúde do município de Lagoa Santa, no período entre abril de 2015 e fevereiro de 2016, que utilizavam pelo menos dois medicamentos e não evoluíram para óbito durante o período de acompanhamento (n=408). Lagoa Santa é um município do estado de Minas Gerais, localizado na região metropolitana de Belo Horizonte a 35 km da capital (IBGE, 2016). Estima-se que sua população seja composta por 60.787 habitantes sendo que cerca de 51% são mulheres, 49% homens e 10,3% idosos (IBGE, 2012).

O município possui quatro Regionais de Saúde que ofertam consultas especializadas como ortopedia, cirurgia geral, cardiologia, endocrinologia, entre outros. Serviços de atenção básica e média complexidade também são disponibilizados. Esses serviços são compostos por 17 Unidades Básicas de Saúde (UBS); duas equipes de núcleo de apoio a saúde da família (NASF); uma equipe de serviço de assistência domiciliar (SAD); três unidades de saúde mental; um laboratório de análises clínicas; um ambulatório de especialidades; um centro de especialidades odontológicas (CEO) e um unidade de pronto atendimento médico (PAM) (CNES, 2017).

O serviço de GTM começou a ser oferecido no município no final de 2013. A assistência farmacêutica do município passou por reformulação para tornar o serviço de GTM mais viável. A equipe era composta por dois farmacêuticos coordenadores

– um coordenador clínico e um coordenador administrativo responsável pelo Centro de Abastecimento Farmacêutico (CAF) - duas farmacêuticas clínicas para o serviço de GTM de forma exclusiva e quatro farmacêuticas cujas atividades eram divididas entre responsabilidade técnica de farmácia comunitária e serviço de GTM. O serviço expandiu e mais farmacêuticas clínicas foram contratadas. No momento da coleta dos dados, a equipe era composta por seis farmacêuticas que realizavam o serviço de GTM. Cada farmacêutica clínica atuava em duas UBS realizando atendimentos de GTM, favorecendo o fortalecimento das relações com a equipe de saúde.

5.2.1 O Serviço de GTM em Lagoa Santa

O serviço de GTM em Lagoa Santa era oferecido em dez das dezessete Unidades Básicas de Saúde (UBS) do município por farmacêuticos clínicos contratados pela prefeitura para tal atividade. Neste serviço, é utilizado o processo de cuidado proposto no método *Pharmacotherapy Workup* (CIPOLLE *et al.*, 1998, 2004). Desta forma, o número e a frequência das consultas foram individualizados de acordo com as necessidades do paciente e, em cada uma delas, um farmacêutico clínico realizava a avaliação integral da farmacoterapia (medicamentos prescritos e não prescritos) utilizada para controlar todos os problemas de saúde do paciente com o objetivo de identificar e resolver problemas relacionados ao uso medicamentos (PRM). Ao identificar PRM, o farmacêutico constroi e implementa planos de cuidado para solucionar tais problemas. Para completar o ciclo do cuidado, o paciente faz retornos ao serviço de GTM, quando o farmacêutico avalia os resultados das suas intervenções, a situação dos problemas de saúde do paciente, e o surgimento de novos PRM. Todo o trabalho é feito de forma colaborativa com o paciente e com a equipe de saúde.

Durante as consultas, o farmacêutico registra os dados clínicos e laboratoriais em um prontuário informatizado do serviço de GTM e no prontuário do paciente da unidade com o objetivo de monitorar parâmetros de efetividade e segurança de cada um dos medicamentos utilizados.

5.3 Aspectos Éticos

Este estudo é parte integrante do projeto “Resultados clínicos, econômicos, aspectos humanísticos, culturais e educacionais de serviços de gerenciamento da terapia medicamentosa no Sistema Único de Saúde”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP) no dia 28 de maio de 2014, sob registro CAAE-25780314.4.0000.5149 (Anexo 1).

5.4 Etapas do Estudo

5.4.1 Coleta de Dados e Variáveis

Os seguintes dados foram coletados: sexo, idade, problemas de saúde, e os medicamentos utilizados (prescritos e não prescritos) classificados de acordo com o sistema *Anatomical Therapeutic Chemical Code – ATC* (WHO, 2016). Todos os dados foram coletados retrospectivamente nos prontuários referentes aos atendimentos do serviço de GTM que é preenchido pelo farmacêutico responsável pelo acompanhamento do paciente.

Também foi calculado o Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) para cada um dos pacientes incluídos no serviço (CHARLSON *et al.*, 1987). ICC é um índice baseado na idade e em 19 condições clínicas (infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica, doença cérebro-vascular, demência, doença pulmonar crônica, doença do tecido conjuntivo, úlcera, doença crônica do fígado e cirrose, diabetes sem complicação, hemiplegia ou paraplegia, doença renal severa ou moderada, diabetes com complicação, tumor, leucemia, linfoma, doença do fígado severa ou moderada, tumor maligno com metástase, AIDS) para analisar o efeito das comorbidades nos resultados em saúde para pacientes em hospitais e na comunidade.

Os dados dos medicamentos utilizados (prescritos e não prescritos) foram referentes àqueles identificados na primeira e segunda consulta com concomitante conferência da prescrição e embalagem do medicamento pelo farmacêutico quando disponível, considerando que frequentemente a lista completa de medicamentos em uso pelo paciente no início do acompanhamento era acessada pelo farmacêutico apenas na segunda consulta, entretanto houveram pacientes com apenas uma consulta. Dentre

estes medicamentos, foram identificadas as interações medicamentosas potencialmente inadequadas para idosos presentes nas farmacoterapias dos pacientes. Para tal, empregou-se a tabela de interações medicamento-medicamento não anti-infecciosos potencialmente clinicamente importantes que devem ser evitadas em idosos da atualização de 2015 do critério de Beers (AGS, 2015).

Adicionalmente, os pacientes com diagnósticos de insuficiência cardíaca (IC), depressão e diabetes *mellitus* (DM) tipo II também foram identificados. Na farmacoterapia desses pacientes, foram identificadas as interações medicamentosas potenciais graves do tipo medicamento-medicamento propostas por Dumbreck *et al.*, (2015). Esse estudo identificou as interações relevantes envolvendo os medicamentos empregados nas Diretrizes Clínicas do *National Institute of Health and Care Excellence* (NICE) para as três doenças, e também os medicamentos constantes em outros nove protocolos de condições mais comuns que os pacientes apresentam como comorbidade: fibrilação atrial, osteoartrite, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hipertensão arterial sistêmica (HAS), prevenção secundária após infarto do miocárdio, demência, artrite reumatoide, doença renal crônica e dor neuropática.

5.4.2 Análise de dados

A análise descritiva dos dados foi realizada mediante determinação das frequências absolutas e relativas das variáveis qualitativas, e média e desvio padrão das variáveis quantitativas.

Para as análises univariada e multivariada, definiu-se duas variáveis dependentes: (1) a identificação de pelo menos uma interação medicamentosa de acordo com o critério de Beers (AGS, 2015); e (2) a identificação de pelo menos uma interação medicamentosa de acordo com Dumbreck *et al.*, (2015).

As seguintes variáveis independentes foram avaliadas perante ambas variáveis dependentes: sexo, idade (60-69 anos *versus* 70-98 anos), número de problemas de saúde (0-4 problemas de saúde *versus* 5 ou mais), número de medicamentos utilizados (2-5 medicamentos *versus* 6 ou mais), ICC (0 *versus* 1 ou mais),

diagnóstico de hipertensão (sim *versus* não), de diabetes mellitus (sim *versus* não), de insuficiência cardíaca (sim *versus* não), de transtorno depressivo (sim *versus* não), de arritmia (sim *versus* não), e doenças do sistema nervoso central (sim *versus* não). As variáveis quantitativas (idade, número de problemas de saúde selecionados, número de medicamentos e ICC) foram dicotomizadas de acordo com sua mediana. Para a variável ICC, optou-se por utilizar a versão original do escore sem inclusão da faixa etária no cálculo de gravidade devido ao fato da idade também estar sendo utilizada como variável independente nos modelos multivariados.

As análises univariadas foram realizadas utilizando-se o teste de qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher quando o valor esperado de uma ou mais células for cinco ou menos. Variáveis independentes com $p < 0,20$ nas análises univariadas foram incluídas no modelo multivariado que foi calculado por meio de regressão logística *stepwise*. Foi utilizado o teste Hosmer-Lemeshow para avaliar a qualidade de ajuste do modelo multivariado. As análises univariada e multivariada foram baseadas no *odds ratio* e no respectivo intervalo de confiança de 95%, estimados por regressão logística. O nível de significância de 5% foi o critério adotado para identificar as características independentemente associadas à variável dependente.

As informações coletadas foram digitadas no programa Excel® e posteriormente transferidas e organizadas em banco de dados do software *Stata*® versão 12 (*Stata Corp. College Station, Estados Unidos*). Para todas as análises estatísticas foi utilizado este último *software*.

6 RESULTADOS

Foram selecionados para o presente estudo os idosos que usavam 2 medicamentos ou mais, condição para que ocorra interação medicamentosa (n=408). Os pacientes apresentavam em média 70,2±7,8 anos (mínimo:60; máximo:98), sendo que a maioria encontrava-se na faixa etária de 60 a 69 anos (52,2%; n=213) e era do sexo feminino (61,3%; n=250). Eles apresentavam, em média, 3,4±1,5 problemas de saúde e, tendo em vista o uso de medicamentos, a maioria dos idosos usava 5 medicamentos ou mais (54,9%; n=184) e utilizava uma média de 5,1±2,3 medicamentos.

6.1 Interações Medicamentosas do critério de Beers

Considerando as interações medicamentosas de acordo com o critério de Beers (AGS, 2015), foram identificadas 22 interações em 20 pacientes, configurando uma prevalência de 4,9%. A associação de 3 ou mais medicamentos que atuam no sistema nervoso central (SNC) foi a interação mais comum, observada em 3,2% dos idosos (Tabela 1).

Tabela 1: Frequência das Interações medicamento-medicamento não-anti-infecciosos potencialmente clinicamente importantes que devem ser evitadas em idosos, conforme Critérios de Beers, 2015.

Interação Medicamentosa	Evento Adverso Potencial	N Interações	%
Uso de 3 ou mais medicamentos que atuam no SNC	Quedas e fraturas	13	59,1%
Associação de Anticolinérgicos	Declínio Cognitivo	4	18,2%
Antagonista Alfa-1 x Diurético de Alça	Incontinência Urinária em Mulheres idosas	4	18,2%
Varfarina X Amiodarona	Sangramento	1	4,5%
TOTAL		22	

SNC sistema nervoso central.

Na análise multivariada de associação com presença das interações medicamento-medicamento propostas por Beers, a presença de doença do SNC foi a variável mais fortemente associada (OR=10,8; IC^{95%} 3,82-30,57, p>0,05). Presença de arritmia, sexo feminino e uso de 6 medicamentos ou mais também se mantiveram

associados com a presença das interações medicamentosas propostas por Beers nas análises multivariadas (Tabela 2).

Tabela 2 – Análises univariadas e multivariada dos fatores associados à presença de interações medicamento-medimento de acordo com o critério de Beers, 2015. Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil, 2015-2016.

Variáveis	Interações MM*		Univariadas		Multivariada	
	SIM n (%)	NÃO n (%)	OR (IC95%)**	p-valor***	OR (IC95%)#	p-valor#
Sexo						
Masculino	3 (15,0)	155 (39,9)	1	-	1	-
Feminino	17 (85,0)	233 (60,1)	3,77 (1,08-13,08)	0,026	4,45(1,18-16,73)	0,027
Idade						
60 a 69	12 (5,6)	201 (94,4)	1	-	-	-
70 ou mais	8 (4,1)	187 (95,9)	0,72 (0,28-1,79)	0,474	-	-
Número de medicamentos						
2 - 5	6 (2,3)	253 (97,7)	1	-	1	-
6 ou mais	14 (9,4)	135 (90,6)	4,37 (1,64-11,64)	0,001	3,41(1,21-9,57)	0,020
Número de problemas de saúde						
0 – 4	13 (4,0)	312 (96,0)	1	-	-	-
5 ou mais	7 (8,4)	76 (91,6)	2,21 (0,85-5,73)	0,095	-	-
Índice de Comorbidade de Charlson						
0	10 (5,4)	177 (94,7)	1	-	-	-
1 ou mais	10 (4,5)	211 (95,5)	0,84 (0,34-2,06)	0,701	-	-
Hipertensão						
Não	3 (7,0)	40 (93,0)	1	-	-	-
Sim	17 (4,5)	348 (95,3)	0,65 (0,18-2,32)	0,505	-	-
Diabetes						
Não	14 (5,7)	234 (94,3)	1	-	-	-
Sim	6 (3,7)	154 (96,3)	0,65 (0,24-1,73)	0,387	-	-
Insuficiência cardíaca						
Não	19 (4,9)	366 (95,1)	1	-	-	-
Sim	1 (4,3)	22 (95,7)	0,88 (0,11-6,85)	0,899	-	-
Depressão						
Não	15 (75,0)	366 (94,3)	1	-	-	-
Sim	5 (25,0)	22 (5,7)	5,54 (1,85-16,65)	0,001	-	-
Arritmia						
Não	18 (90,0)	380 (97,9)	1	-	1	-
Sim	2 (10,0)	8 (2,1)	5,27 (1,04-26,67)	0,025	9,46(1,57-56,72)	0,014
Doença Sistema Nervoso Central						
Não	11 (55,0)	355 (91,5)	1	-	1	-
Sim	9 (45,0)	33 (8,5)	8,80 (3,40-22,77)	0,000	10,8(3,82-30,57)	0,000

*Presença de pelo menos uma Interação Medicamentosa identificada na primeira e segunda consulta

**Odds ratio (IC95%) estimado por regressão logística

***Estimado por qui-quadrado de Pearson

#Estimado por regressão logística *stepwise*

6.1 Interações Medicamentosas citadas por Dumbreck

Quanto às interações medicamentosas propostas por Dumbreck *et al.* (2015), foram identificadas 210 interações distribuídas em 111 pacientes (27,2%), sendo que 11,5% apresentaram 2 ou mais interações medicamentosas. Considerando a doença envolvida na interação, entre os pacientes com diabetes *mellitus*, foram identificadas 150 interações (71,4%), insuficiência cardíaca, 50 (23,8%), e depressão 10 (4,8%). As três interações mais comuns foram em pacientes com diabetes, entre (1) antagonistas AT2 e diuréticos que atuam na pressão sanguínea, presente em 11,8% dos pacientes avaliados, (2) inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e diuréticos que atuam na pressão sanguínea, em 7,6% dos pacientes avaliados e (3) bloqueadores dos canais de cálcio e estatinas, em 6,4% dos pacientes avaliados (Tabela 3).

Na análise multivariada de associação com presença das interações medicamentosas propostas por Dumbreck *et al.* (2015), Índice de Comorbidade de Charlson superior a 1 foi a variável mais fortemente associada (OR=23,52; IC95% 9,18-60,28, $p>0,05$). Presença de insuficiência cardíaca e uso de 6 medicamentos ou mais também se mantiveram associados com a presença das interações medicamentosas propostas por Dumbreck *et al.* (2015) nas análises multivariadas (Tabela 4).

Tabela 3 – Frequência de interações medicamentosas propostas por Dumbreck *et al.* (2015). Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil, 2015-2016.

Interação Medicamentosa	Evento Adverso Potencial	N	%
Diabetes Mellitus			
Antagonistas AT2 X Diuréticos que atuam na pressão sanguínea	Efeito hipotensivo	48	22,9%
IECA* X Diuréticos que atuam na pressão sanguínea	Efeito hipotensivo	31	14,8%
Bloqueadores dos canais de cálcio X Estatina	Miopatia	26	12,4%
Betabloqueadores X Bloqueadores dos canais de cálcio	Bradycardia	21	10,0%
Antagonistas Alfa X Diuréticos que atuam na pressão sanguínea	Efeito hipotensivo	4	1,9%
Betabloqueadores X Antagonistas Alfa	Efeito hipotensivo	3	1,4%
Antagonistas Alfa X Bloqueadores dos canais de cálcio	Efeito hipotensivo	3	1,4%
Antagonistas AT2 X Espironolactona	Hipercalemia	3	1,4%
Fibratos X Estatinas	Miopatia	3	1,4%
IECA* X Espironolactona	Hipercalemia	2	1,0%
Sulfonilureia X AINE*	Alteração CP*, requerendo ajuste de dose ou monitorização cautelosa	2	1,0%
Outras interações medicamentosas**	-	4	2,0%
Depressão			
ISRS* X Ácido Acetilsalicílico	Sangramento	2	1,0%
Venlafaxina X Ácido Acetilsalicílico	Sangramento	2	1,0%
ISRS* X Tricíclicos	Arritmias Ventriculares	2	1,0%
ISRS* X Antipsicóticos	Arritmias Ventriculares	2	1,0%
Outras interações medicamentosas**	-	2	1,0%
Insuficiência Cardíaca (IC)			
IECA* X Diuréticos que atuam na pressão sanguínea	Efeito hipotensivo	11	5,2%
Antagonista AT2 X Diuréticos que atuam na pressão sanguínea	Efeito hipotensivo	9	4,3%
Digoxina X Diuréticos que atuam na pressão sanguínea	Hipocalemia	6	2,9%
IECA* X Espironolactona	Hipercalemia	5	2,4%
Antagonistas AT2 X Espironolactona	Hipercalemia	5	2,4%
Anlodipino X Sinvastatina	Miopatia	4	1,9%
Digoxina X Espironolactona	Alteração CP*, requerendo ajuste de dose ou monitorização cautelosa	3	1,4%
Ácido Acetilsalicílico X ISRS*	Sangramento	2	1,0%
Betabloqueadores (ICC) X Nifedipino	Bradycardia	2	1,0%
Outras interações medicamentosas**	-	3	1,5%
TOTAL		210	

*AINE: anti-inflamatórios não esteroidais; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; CP: clinicamente significativa na concentração plasmática; ISRS: inibidores seletivos da receptação de serotonina.

**Anexo A, Tabela 5.

Tabela 4 – Análises univariadas e multivariada dos fatores associados à presença de interações medicamentosas potenciais graves do tipo medicamento-medicamento descritas no estudo de Dumbreck *et al.* (2015). Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil, 2015-2016.

Variáveis	Interações MM*		Univariadas		Multivariada	
	SIM n (%)	NÃO n (%)	OR (IC95%)**	p-valor***	OR (IC95%)#	p-valor#
Sexo						
Masculino	40 (36,0)	118 (39,7)	1	-	-	-
Feminino	71 (64,0)	179 (60,3)	1,17 (0,74-1,83)	0,389	-	-
Idade						
60 a 69	61 (55,0)	152 (51,2)	1	-	-	-
70 ou mais	50 (45,0)	145 (48,8)	0,86 (0,55-1,33)	0,416	-	-
Número de medicamentos						
2 – 5	40 (36,1)	219 (73,7)	1	-	1	-
6 ou mais	71 (63,9)	78 (26,3)	4,98 (3,12-7,94)	0,000	3,50(2,02-6,08)	0,000
Número de problemas de saúde						
0 - 4	71 (63,9)	254 (85,5)	1	-	-	-
5 ou mais	40 (36,1)	43 (14,5)	3,33 (2,01-5,51)	0,000	-	-
Índice de Comorbidade de Charlson						
0	5 (4,5)	182 (61,3)	1	-	1	-
1 a 6	106 (95,5)	115 (38,7)	33,55 (13,27-84,77)	0,000	23,52(9,18-60,28)	0,000
Hipertensão						
Não	4 (3,6)	39 (13,1)	1	-	-	-
Sim	107 (96,4)	258 (86,9)	5,27 (1,04-26,67)	0,002	-	-
Diabetes						
Não	17 (15,3)	231 (77,8)	1	-	-	-
Sim	94 (84,7)	66 (22,2)	8,80 (3,40-22,77)	0,000	-	-
Insuficiência cardíaca						
Não	90 (81,1)	295 (99,3)	1	-	1	-
Sim	21 (18,9)	2 (0,7)	34,41 (7,91-149,61)	0,000	12,26 (2,72-55,17)	0,001
Depressão						
Não	100 (90,1)	281 (94,6)	1	-	-	-
Sim	11 (9,9)	16 (5,4)	1,93 (0,87-4,30)	0,102	-	-
Arritmia						
Não	110 (99,1)	288 (97,0)	1	-	-	-
Sim	1 (0,9)	9 (3,0)	0,29 (0,04-2,32)	0,232	-	-
Doença Sist. Nervoso Central						
Não	99 (89,2)	267 (89,9)	1	-	-	-
Sim	12 (10,8)	30 (10,1)	1,07 (0,53-2,19)	0,128	-	-

*Presença de pelo menos uma interação medicamentosa identificada na primeira e segunda consulta

**Odds ratio (IC95%) estimado por regressão logística

***Estimado por qui-quadrado de Pearson

#Estimado por regressão logística *stepwise*

7 DISCUSSÃO

A prevalência de interações medicamentosas propostas por Beers *et al.* (2015) identificada foi reduzida no presente estudo (4,9%) e inferior ao detectado na coorte prospectiva de Bo *et al.* (2018) em idosos no processo de alta hospitalar em um estudo italiano (7,8%), que, ao nosso conhecimento, foi o único estudo a utilizar o critério de Beers mesmo em face das importantes diferenças metodológicas em relação ao presente estudo. Apesar da baixa prevalência, deve-se destacar que o tipo de interações detectados pelo critério de Beers apresentam potencial considerável de dano grave à população geriátrica (AGS, 2015).

A interação entre três medicamentos ou mais que atuam no sistema nervoso central, a interação de acordo com o critério de Beers mais frequente no presente estudo (3,2%), está associada com aumento do risco de queda e fraturas, principalmente em idosos com histórico de quedas (AGS, 2015; HANLON *et al.*, 2015). Inúmeros estudos realizados com idosos têm demonstrado a associação entre medicamentos que atuam no sistema nervoso central com quedas e fraturas (HANLON *et al.*, 2009; HINES; MURPHY, 2011; WILSON *et al.*, 2011; ASPINALL *et al.*, 2015; NAPLES *et al.*, 2016). Desse modo, ressalta-se a necessidade da prestação de GTM em pacientes idosos, com enfoque na minimização do uso de medicamentos que atuam no sistema nervoso central, bem como escolha de medicamentos associados a um menor risco e nas menores doses efetivas quando indicado (ASPINALL *et al.*, 2015; HANLON *et al.*, 2015).

A associação de medicamentos com ação anticolinérgica e a interação entre antagonistas alfa-1 e diuréticos de alça também foram identificadas em 4 pacientes (1,0% de prevalência para cada interação). A carga anticolinérgica cognitiva dos medicamentos é avaliada pela afinidade pelos receptores muscarínicos e seus efeitos cognitivos negativos clinicamente relevantes e está relacionada ao número de medicamentos anticolinérgicos em uso (RICHARDSON *et al.*, 2018). Assim, a presença de vários medicamentos com esta propriedade, ainda que de baixa intensidade, aumenta significativamente o risco de declínio cognitivo e demência (HANLON *et al.*, 2015; RICHARDSON *et al.*, 2018; WEICHERT *et al.*, 2018). Já a interação medicamentosa entre antagonistas alfa-1 e diuréticos de alça expõe

idosos ao desenvolvimento de incontinência urinária, e, conseqüentemente, a eventos adversos mais graves como quedas e fraturas (FUJIMURA *et al.*, 1993; PERON *et al.*, 2012).

Nas análises multivariadas, Bo *et al.*, (2018) avaliaram as interações medicamentosas juntamente com medicamentos potencialmente inapropriados e assim como no presente estudo, identificaram associação entre número de medicamentos em uso com presença de interações medicamentosas. Pacientes do sexo feminino também eram maioria no estudo italiano, mas não foi identificado associação entre detecção de interações medicamentosas e sexo. No presente estudo, entre os pacientes com interações medicamentosas propostas por Beers, sexo feminino, presença de doenças do sistema nervoso central e presença de arritmias foram fatores positivamente associados à presença de interações medicamentosas, apesar do intervalo amplo, são fortemente associados, ressaltando a importância da avaliação criteriosa dessas interações entre pacientes idosos com este perfil. Esses grupos de doenças associadas, sistema nervoso central e arritmias, possuem prognósticos e esquemas de tratamentos cujas complexidades podem dificultar o manejo por profissionais da atenção primária, sendo importantes critérios de encaminhamento, entretanto ainda são necessários novos estudos aplicando as interações medicamentosas do critério de Beers para empregabilidade.

Em nossas buscas, não foram identificados estudos que avaliaram interações entre dois medicamentos na presença de doenças específicas ou a lista de interações medicamentosas propostas por DUMBRECK *et al.* (2015). Identificamos elevada prevalência das interações doença-medicação-medicação (27,2%) mostrando-se superior à prevalência que identificamos nas interações do critério de Beers (4,9%) e de estudos que avaliaram interações doença-medicação ou medicamento-medicação com outras listas de interações, inclusive no Brasil que variaram de 7,8 a 18,9% (JHAVERI *et al.*, 2014; MAND *et al.*, 2014; NAPLES *et al.*, 2016; NOVAES *et al.*, 2017; BO *et al.*, 2018).

Entre os pacientes com diabetes, as duas interações mais frequentes foram entre antagonistas dos receptores de angiotensina 2 e inibidores da enzima conversora de

angiotensina com os diuréticos que atuam na pressão sanguínea que são interações de mecanismos semelhantes devido à farmacodinâmica das classes envolvidas. Nos pacientes com insuficiência cardíaca, a interação mais frequente foi entre inibidores da enzima conversora de angiotensina com os diuréticos que atuam na pressão sanguínea. Para pacientes com diabetes e insuficiência cardíaca, o risco de hipotensão devido à associação de inibidor da enzima conversora de angiotensina ou antagonistas dos receptores da angiotensina 2 com diuréticos que atuam na pressão sanguínea se torna ainda mais relevante clinicamente (DUMBRECK *et al.*, 2015), essa hipotensão é reflexo da depleção de sódio pelo inibidor da enzima conversora de angiotensina potencializada pela ação aditiva do diurético, essa reação é mais significativa no início do tratamento em associação (IZZU; WEIR, 2011; SECOLI *et al.*, 2012). Embora essa associação aumente a natriurese, os inibidores da enzima conversora de angiotensina também podem reduzir a filtração glomerular, a diurese e as respostas natriuréticas aos diuréticos, (CLELAND *et al.*, 1988; FLAPAN *et al.*, 1991; MICROMEDEX, 2018).

Outras interações medicamentosas identificadas com mais frequência entre os pacientes com diabetes foram entre betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio e entre estatinas e bloqueadores dos canais de cálcio, tendo como eventos adversos respectivamente aumento do risco de bradicardia e miopatia/rabdomiólise. A associação de betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio possuem grande valor terapêutico, diminuindo a mortalidade em pacientes com síndromes isquêmicas (SAGIE *et al.*, 1991; SECOLI *et al.*, 2012). Entretanto ocorre o consequente bloqueio das respostas beta-adrenérgicas reflexas que podem aumentar a efetividade terapêutica e também eventos adversos, como bradicardia e hipotensão; os pacientes idosos ou com outras comorbidades cardiovasculares são susceptíveis e requerem adequação das doses para apresentarem controle dos sintomas (SAGIE *et al.*, 1991; MICROMEDEX, 2018).

Entre o grupo das estatinas, a sinvastatina apresenta maior potencial de interação com outras classes, principalmente com os bloqueadores dos canais de cálcio com aumento do risco de miopatia e rabdomiólise que são eventos graves apesar da baixa prevalência (SECOLI *et al.*, 2012; ALI *et al.*, 2016; MICROMEDEX, 2018). NGUYEN *et al.* (2018) avaliaram uso de estatinas e os fatores de risco para miopatia

e rabdomiólise e identificaram que diabetes e doença cardiovascular estão entre as comorbidades de maior risco associado. Para pacientes com essas comorbidades e com indicação de coadministração, é ainda mais recomendado o ajuste da dose da estatina: para a associação com diltiazem e verapamil, a dose de sinvastatina não deve ultrapassar 10 mg por dia, com anlodipino, não ultrapassar 20 mg por dia (MICROMEDEX, 2018).

Nas análises multivariadas das interações doença-medicamento-medicamento propostas por DUMBRECK *et al.* (2015), o ICC foi a variável mais fortemente associada à detecção de interações (OR=23,52; IC95% 9,18-60,28, $p>0,05$). No estudo de TERAMURA-GRÖNBLAD *et al.* (2016) que avaliaram apenas interações medicamento-medicamento, o ICC não teve associação significativa com presença de interações medicamentosas. Nosso resultado pode estar relacionado à presença de diabetes com complicações e insuficiência cardíaca entre as 17 comorbidades envolvidas no cálculo do Índice de Comorbidade de Charlson.

Outras variáveis associadas nas análises multivariadas das interações doença-medicamento-medicamento propostas por DUMBRECK *et al.* (2015), foram o uso de 6 medicamentos ou mais e a presença de insuficiência cardíaca. Nossos resultados coincidem com outros estudos com pacientes não hospitalizados que identificaram que o uso de múltiplos medicamentos estão associados à presença de interações medicamentosas (DOUBOVA *et al.*, 2007; MAND *et al.*, 2014; TERAMURA-GRÖNBLAD *et al.*, 2016; NOVAES *et al.*, 2017; SÁNCHEZ-FIDALGO *et al.*, 2017). E também com ocorrência de eventos adversos decorrentes dessas interações (JUURLINK *et al.*, 2003; MOURA *et al.*, 2009). Doenças cardiovasculares tem sido associadas com presença de interações medicamentosas (CRUCIOL-SOUZA; THOMSON, 2006; DOUBOVA *et al.*, 2007; SECOLI *et al.*, 2010; TERAMURA-GRÖNBLAD *et al.*, 2016) que frequentemente requerem associação de medicamentos no tratamento, bem como em pacientes com insuficiência cardíaca (RICH, 2012). Busa *et al.*, (2018) também identificou correlação entre aumento do número de medicamentos prescritos e aumento da presença de interação medicamentosas, além disso, os medicamentos que atuam no sistema cardiovascular foi o principal grupo envolvido nas interações medicamentosas identificadas (BUSA *et al.*, 2018).

Considerando nossas buscas, o presente estudo está entre os primeiros a apontar a prevalência das interações medicamento-medicamento não-anti-infecciosos potencialmente clinicamente importantes que devem ser evitadas em idosos e o primeiro a avaliar a prevalência das interações doença-medicamento-medicamento propostas por DUMBRECK *et al.*, (2015).

O presente estudo apresenta como limitação o fato das interações da última versão de 2015 do critério de Beers e das interações propostas por DUMBRECK *et al.*, (2015) terem sido aplicadas retrospectivamente e o fato de ser estudo transversal, não permitindo a identificação de relação causa-efeito.

8 CONCLUSÃO

Entre os idosos avaliados, 4,9% apresentaram interações medicamento-medicamento propostas pelo critério de Beers com associação significativa com uso de múltiplos medicamentos, sexo feminino e presença de doença do sistema nervoso central. Quanto às interações doença-medicamento-medicamento propostas por DUMBRECK *et al.*, (2015), foram identificadas em 27,2% dos idosos com associação significativa com uso de múltiplos medicamentos, presença de insuficiência cardíaca e Índice de Comorbidade de Charlson superior a 1.

Neste contexto, vale ressaltar a diferença no perfil das interações do critério de Beers e das interações propostas por Dumbreck. Os riscos associados às interações propostas por Dumbreck que foram identificadas neste estudo, apresentam, em sua maioria parâmetros que são acompanhados a curto prazo, como arritmias ventriculares, hiper ou hipocalemia e hipotensão. Em contrapartida, as interações do critério de Beers, ainda que menos prevalentes neste estudo, envolvem risco de eventos graves a longo prazo, como declínio cognitivo, úlcera péptica, quedas e fraturas cujos parâmetros de acompanhamento são frequentemente postergados.

Assim, é de grande importância a abordagem holística e totalmente individualizada no GTM dos pacientes idosos, avaliando o paciente, os medicamentos em uso, as interações medicamentosas e os múltiplos problemas de saúde com enfoque em prolongar a longevidade, reduzir sintomas, minimizar o uso desnecessário de medicamentos, eventos adversos e também custos (JHAVERI *et al.*, 2014; MOFFAT; MERCER, 2015).

REFERÊNCIAS

AGS. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 60, n. 4, p. 616–631, 2012.

AGS. American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 63, n. 11, p. 2227–2246, 2015.

ALI, N.; BEGUM, R.; FAISAL, M. S.; et al. Current statins show calcium channel blocking activity through voltage gated channels. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 17, n. 1, p. 1–7, 2016.

ALLEN, S. Are inhaled systemic therapies a viable option for the treatment of the elderly patient? **Drugs and Aging**, v. 25, n. 2, p. 89–94, 2008.

ARAÚJO, C. M. C.; MAGALHÃES, S. M. S.; CHAIMOWICZ, F. Uso de medicamentos inadequados e polifarmácia entre idosos do Programa Saúde da Família. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 29, n. 2, p. 178–184, 2010.

ASPINALL, S. L.; ZHAO, X.; SEMLA, T. P.; et al. Epidemiology of Drug–Disease Interactions in Older Veteran Nursing Home Residents. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 63, n. 1, p. 77–84, 2015.

AYMANN, C.; KELLER, F.; MAUS, S.; HARTMANN, B.; CZOCK, D. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 5, n. 2, p. 314–327, 2010.

BEERS, M. H. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: an update. **Archives of internal medicine**, v. 157, n. 14, p. 1531–1536, 1997.

BEERS, M. H.; OUSLANDER, J. G.; ROLLINGHER, I.; et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. **Archives of internal medicine**, v. 151, n. 9, p. 1825–1832, 1991.

BO, M.; QUARANTA, V.; FONTE, G.; et al. Prevalence, predictors and clinical impact of potentially inappropriate prescriptions in hospital-discharged older patients: A prospective study. **Geriatrics & Gerontology International**, v. 18, p. 561–568, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. **Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022**. v. 1, 2011.

BRUMÓS, L. G. **Introdução a las interacciones farmacológicas**. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria: SEFH, 2013.

BUSA, G.; BURLINA, A.; DAMUZZO, V.; CHIUMENTE, M.; PALOZZO, A. C. Comorbidity, Polytherapy, and Drug Interactions in a Neurological Context: An Example of a Multidisciplinary Approach to Promote the Rational Use of Drugs. **Journal of Pharmacy Practice**, v. 31, n. 1, p. 58–65, 2018.

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.

CARVALHO, A. J. A. M. Regional Trends in Fertility and Mortality in Brazil. **Population Studies**, v. 28, n. 3, p. 401–421, 1974.

CARVALHO, J. A. M. DE; RODRÍGUEZ-WONG, L. L. A transição da estrutura etária da população brasileira na primeira metade do século XXI. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 3, p. 597–605, 2008.

CARVALHO, M. F. C.; ROMANO-LIEBER, N. S.; BERGSTEN-MENDES, G.; et al. Polypharmacy among the elderly in the city of São Paulo, Brazil - SABE. **Revista brasileira de epidemiologia**, v. 15, n. 4, p. 817–827, 2012.

CHARLSON, M. E.; POMPEI, P.; ALES, K. L.; MACKENZIE, C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. **Journal of Chronic Diseases**, v. 40, n. 5, p. 373–383, 1987.

CIPOLLE, R. J. .; STRAND, L. M. .; MORLEY, P. C. **Pharmaceutical Care Practice**. 5 ed ed. New York: McGraw-Hill, 1998.

CIPOLLE, R. J. .; STRAND, L. M. .; MORLEY, P. C. **Pharmaceutical Care Practice: The Clinician's Guide**. 2 ed ed. New York: McGraw-Hill, 2004.

CLELAND, J.; GILLEN, G.; HJ, D. The effects of frusemide and angiotensin-converting enzyme inhibitors and their combination on cardiac and renal haemodynamics in heart failure. **European Heart Journal**, v. 9, n. 2, p. 132–141, 1988.

CLOSS, V. E.; SCHWANKE, C. H. A. A evolução do índice de envelhecimento no Brasil, nas suas regiões e unidades federativas no período de 1970 a 2010. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 15, n. 3, p. 443–458, 2012.

CORSONELLO, A.; PEDONE, C.; INCALZI, R. A. Age-Related Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes and Related Risk of Adverse Drug Reactions. **Current Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 6, p. 571–584, 2010.

CRUCIOL-SOUZA, J. M.; THOMSON, J. C. A pharmacoepidemiologic study of drug

interactions in a Brazilian teaching hospital. **Clinical Sciences**, v. 61, n. 6, p. 515–520, 2006.

DAVIES, E. A.; O'MAHONY, M. S. Adverse drug reactions in special populations - The elderly. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 80, n. 4, p. 796–807, 2015.

DECHANONT, S.; MAPHANTA, S.; BUTTHUM, B.; KONGKAEW, C. Hospital admissions/visits associated with drug–drug interactions: a systematic review and meta-analysis. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 23, p. 489–497, 2014.

DETONI, K. B.; OLIVEIRA, I. V.; NASCIMENTO, M. M. G.; et al. Impact of a medication therapy management service on the clinical status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 39, n. 1, p. 95–103, 2017.

DOUBOVA, S. V.; REYES-MORALES, H.; TORRES-ARREOLA, L. D. P.; SUÁREZ-ORTEGA, M. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. **BMC Health Services Research**, v. 7, p. 1–8, 2007.

DUMBRECK, S.; FLYNN, A.; NAIRN, M.; et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 350, n. mar11_2, p. h949, 2015.

ERVATTI, L. R.; BORGES, G. M.; JARDIM, A. DE P. Mudança Demográfica no Brasil no início do Século XXI. Subsídios para as Projeções da População. **IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. p.1–156, 2015.

FICK, D. M.; COOPER, J. W.; WADE, W. E.; et al. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. **Archives of Internal Medicine**, v. 163, n. Dec8/22, p. 2716–2724, 2003.

FLAPAN, A. D.; DAVIES, E.; WAUGH, C.; et al. Acute administration of captopril lowers the natriuretic and diuretic response to a loop diuretic in patients with chronic cardiac failure. **European Heart Journal**, v. 12, n. 8, p. 924–927, 1991.

FUJIMURA, A.; SHIGA, T.; SUDOH, T.; OHASHI, K.; EBIHARA, A. Influence of alpha-receptor blockade on the time-dependent change in the effect of furosemide. **The Japanese Journal of Pharmacology**, v. 62, n. 4, p. 403–405, 1993.

GUTHRIE B; MAKUBATE B; HERNANDEZ-SANTIAGO V; DREISHCULTE T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions:population database analysis 1995-2010. **BMC Medicine**, v. 13, n. 74, p. 1–10, 2015.

HANLON, J. T.; BOUDREAU, R. M.; ROUMANI, Y. F.; et al. Number and dosage of central nervous system medications on recurrent falls in community elders: The

health, aging and body composition study. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 64, n. 4, p. 492–498, 2009.

HANLON, J. T.; SCHMADER, K. E. Drug-Drug Interactions in Older Adults: Which Ones Matter? Prescribing. **The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy**, v. 3, n. 2, p. 61–63, 2005.

HANLON, J. T.; SCHMADER, K. E. How Important Are Drug–Drug Interactions to the Health of Older Adults? **The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy**, v. 9, n. 6, p. 361–363, 2011.

HANLON, J. T.; SEMLA, T. P.; SCHMADER, K. E.; SAMUEL, M. J. Alternative Medications for Medications in the Use of High-Risk Medications in the Elderly and Potentially Harmful Drug-Disease Interactions in the Elderly Quality Measures. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 63, n. 12, p. e8–e18, 2015.

HEPLER, C. .; STRAND, L. . Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **American Journal of Hospital Pharmacy**, v. 47, n. 3, p. 533, 1990.

HINES, L. E.; MURPHY, J. E. Potentially Harmful Drug–Drug Interactions in the Elderly: A Review. **The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy**, v. 9, n. 6, p. 364–377, 2011.

HOEFLER, R.; WANNMACHER, L. Interações de Medicamentos. In: MOREIRA, A. S.; SILVA, C. P.; PAMPLONA, M. (Eds.). In: Editora MS (Ed.); **Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados**. p.31–40, 2012.

HORN, J. R. Interações medicamentosas importantes e seus mecanismos. In: Katzung, B.G.; Trevor, A.J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 13ª ed., p.1118–1131. Cap 66, 2017.

HUBBARD, R. E.; O'MAHONY, M. S.; WOODHOUSE, K. W. Medication prescribing in frail older people. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 69, n. 3, p. 319–326, 2013.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Síntese de Indicadores Sociais - Uma análise das condições de vida da população brasileira**. v. Número 32, p.266, 2013.

IZZO, J. L.; WEIR, M. R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. **Journal of Clinical Hypertension**, v. 13, n. 9, p. 667–675, 2011.

JANSEN, P. A. F.; BROUWERS, J. R. B. J. Clinical Pharmacology in Old Persons. **Scientifica**, v. 2012, p. 1–17, 2012.

JHAVERI, B. N.; PATEL, T. K.; BARVALIYA, M. J.; TRIPATHI, C. Utilization of potentially inappropriate medications in elderly patients in a tertiary care teaching

hospital in India. **Perspectives in Clinical Research**, v. 5, n. 4, p. 184–189, 2014.

JUURLINK, N.; MAMDANI, M.; KOPP, A.; LAUPACIS, A.; REDELMEIER, A. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. **Jama**, v. 289, n. 13, p. 1652, 2003.

KAESTLI, L.-Z.; WASILEWSKI-RASCA, A.-F.; BONNABRY, P.; VOGT-FERRIER, N. Use of Transdermal Drug Formulations in the elderly. **Drugs Aging**, v. 25, n. 4, p. 269–280, 2008.

KALACHE, A.; VERAS, R. P.; RAMOS, L. R. O envelhecimento da população mundial. Um desafio novo. **Revista de Saude Publica**, v. 21, n. 3, p. 200–210, 1987.

LEON, J. DE. Paying attention to pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms to progress in the area of anticholinergic use in geriatric patients. **Current drug metabolism**, v. 12, n. 7, p. 635–46, 2011.

LIMA-COSTA, M. F.; BARRETO, S. M. Condições de saúde, capacidade funcional, uso de serviços de saúde e gastos com medicamentos da população idosa brasileira: um estudo descritivo baseado na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. **Caderno de Saúde Pública**, v. 19, n. 3, p. 735–743, 2003.

LOPES, L. M.; FIGUEIREDO, T. P. DE; COSTA, S. C.; REIS, A. M. M. Utilização de medicamentos potencialmente inapropriados por idosos em domicílio. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, n. 11, p. 3429–3438, 2016.

LOYOLA FILHO, A. I. DE; UCHOA, E.; LIMA-COSTA, M. F. Estudo epidemiológico de base populacional sobre uso de medicamentos entre idosos na Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, n. 12, p. 2657–2667, 2006.

LUTZ, B. H.; IRRIBAREM, V.; MIRANDA, A.; BERTOLDI, A. D. Potentially inappropriate medications among older adults in Pelotas, Southern Brazil. **Revista de Saude Publica**, v. 51:52, 2017.

MAND, P.; ROTH, K.; BIERTZ, F.; et al. Drug-disease interaction in elderly patients in family practice. **Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 52, n. 05, p. 337–345, 2014.

MARENGONI, A.; PASINA, L.; CONCOREGGI, C.; et al. Understanding adverse drug reactions in older adults through drug-drug interactions. **European Journal of Internal Medicine**, v. 25, n. 9, p. 843–846, 2014.

MARTINS, G. A.; ACURCIO, F. DE A.; FRANCESCHINI, S. DO C. C.; PRIORE, S. E.; RIBEIRO, A. Q. [Use of potentially inappropriate medications in the elderly in Viçosa, Minas Gerais State, Brazil: a population-based survey]. **Cadernos de saúde**

pública, v. 31, n. 11, p. 2401–12, 2015.

MAURICIO, V. M. D. O.; MENDONÇA, S. DE A. M.; NASCIMENTO, M. M. G.; OLIVEIRA, D. R. DE. Potentially inappropriate medication use among Brazilian elderly in a medication management program. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 37, n. 1, p. 1–8, 2016.

MCDONNELL, P. J.; JACOBS, M. R. Hospital Admissions Resulting from Preventable Adverse Drug Reactions. **Ann Pharmacother**, v. 36, n. 9, p. 1331–1336, 2002.

MCLACHLAN, A. J.; BATH, S.; NAGANATHAN, V.; et al. Clinical pharmacology of analgesic medicines in older people: Impact of frailty and cognitive impairment. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 71, n. 3, p. 351–364, 2011.

MENDES, A. D. C. G.; SÁ, D. A. DE; MIRANDA, G. M. D.; LYRA, T. M.; TAVARES, R. A. W. Assistência pública de saúde no contexto da transição demográfica brasileira: exigências atuais e futuras. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 5, p. 955–964, 2012.

MENDONÇA, S. DE A. M.; MELO, A. C.; PEREIRA, G. C. C.; et al. Clinical outcomes of medication therapy management services in primary health care. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 52, n. 3, p. 365–373, 2016.

MICROMEDEX, T. Micromedex® Healthcare Series. **USA: Thomson Micromede**, 2018.

MOFFAT, K.; MERCER, S. W. Challenges of managing people with multimorbidity in today's healthcare systems. **BMC Family Practice**, v. 16, n. 1, p. 15–17, 2015.

MONTEIRO, M. As transições demográfica e epidemiológica no Brasil. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 13, n. Número Especial, Parte 1, p. 65–76, 2000.

MOURA, C.; ACURCIO, F.; BELO, N. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 12, n. 3, p. 266–272, 2009.

NAPLES, J. G.; MARCUM, Z. A.; PERERA, S.; et al. Impact of drug-drug and drug-disease interactions on gait speed in community-dwelling older adults. **Drugs Aging**, v. 33, n. 6, p. 411–418, 2016.

NASCIMENTO, M. M. G.; LIMA-COSTA, M. F.; LOYOLA-FILHO, A. I. Potentially Inappropriate Medication Use Among Brazilian Elderly: A Population-Based Pharmacoepidemiological Study. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 35, n. 4, p. 659–666, 2016.

NASRI, F. O envelhecimento populacional no Brasil. **Einstein**, v. 6, n. 2, p. 4–6,

2008.

NGUYEN, K. A.; LI, L.; LU, D.; et al. A comprehensive review and meta-analysis of risk factors for statin-induced myopathy. **European Journal of Clinical Pharmacology**, p. 1–11, 2018.

NOVAES, P. H.; CRUZ, D. T. DA; LUCCHETTI, A. L. G.; LEITE, I. C. G.; LUCCHETTI, G. The “iatrogenic triad”: polypharmacy, drug–drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults. **International Journal of Clinical Pharmacy**, p. 1–8, 2017.

OLIVEIRA, G. C. B. D. E.; ALVES, M. R.; RAMALHO-DE-OLIVEIRA, D. Action Research As an Tool for Transformation of the Pharmacist ' S Praxis in Primary Care. **Internacional Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 9, n. 3, p. 1–6, 2017.

OLIVEIRA, I. V.; RAMALHO-DE-OLIVEIRA, D.; ALVES, M. R. Processo de tomada de decisão em gerenciamento da terapia medicamentosa: da compreensão ao desenvolvimento de um modelo para ensino. **Investigação Qualitativa em Saúde**, v. 1, p. 177–180, 2015.

OLIVEIRA, M. G.; AMORIM, W. W.; JESUS, S. R. DE; RODRIGUES, V. A.; PASSOS, L. C. Factors associated with potentially inappropriate medication use by the elderly in the Brazilian primary care setting. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 34, n. 4, p. 626–632, 2012.

OLIVEIRA, M. G.; AMORIM, W. W.; RODRIGUES, V. A.; PASSOS, L. C. Acesso a medicamentos potencialmente inapropriados em idosos no Brasil Access of Brazilian elders to potentially inappropriate medications. **Revista Atenção Primária a Saúde**, v. 14, n. 3, p. 258–265, 2011.

OLIVEIRA, R. E. M. DE; NASCIMENTO, M. M. G.; REIS, F. J.; DIAS, E. R. O.; PEREIRA, M. L. Problemas Farmacoterapêuticos Em Idosos De Uma Unidade De Atenção Primária À Saúde De Minas Gerais. **Electronic Journal of Pharmacy**, v. XIII, n. 3, p. 201–211, 2016.

ONDER, G.; LATTANZIO, F.; BATTAGLIA, M.; et al. The Risk of Adverse Drug Reactions in Older Patients: Beyond Drug Metabolism. **Current drug metabolismrug Metabolism**, v. 12, p. 647–651, 2011.

OPAS. Organização Panamericana de Saúde. Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica: proposta. **Atenção Farmacêutica no Brasil: Trilhando Caminhos**. p.30, 2002.

PAGE, R. L.; LINNEBUR, S. A.; BRYANT, L. L.; RUSCIN, J. M. Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient: Defining the problem, evaluation tools, and possible solutions. **Clinical Interventions in Aging**, v. 5, n. 1, p. 75–87, 2010.

PALLERIA, C.; MAGNA, S.; MAGNA, S.; et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. **Journal of research in medical sciences**, v. 18, n. 2013 Jul, p. 600–609, 2016.

PATARRA, N. L.; FERREIRA, C. E. C. Repensando a transição demográfica: formulações, críticas e perspectivas de análise. **Universidade Estadual de Campinas - Unicamp, Núcleo de Estudos de População - NEPO**, 1986.

PEDRÓS, C.; FORMIGA, F.; CORBELLA, X.; ARNAU, J. M. Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: Prevalence and main features. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 72, n. 2, p. 219–226, 2016.

PERON, E. P.; ZHENG, Y.; PERERA, S.; et al. Antihypertensive drug class use and differential risk of urinary incontinence in community-dwelling older women. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 67, n. 12, p. 1373–1378, 2012.

RAMALHO-DE-OLIVEIRA, D. **Atenção Farmacêutica: da filosofia ao gerenciamento da terapia medicamentosa**. 1ª ed. São Paulo: RCN, 2011.

RICH, M. W. Pharmacotherapy of heart failure in the elderly: Adverse events. **Heart Failure Reviews**, v. 17, n. 4–5, p. 589–595, 2012.

RICHARDSON, K.; FOX, C.; SAVVA, G. M. Anticholinergic drugs and risk of dementia : case-control study. **BMJ**, v. Apr 25, n. 361:k1315, 2018.

SAGIE, A.; STRASBERG, B.; KUSNIECK, J.; SCLAROVSKY, S. Symptomatic bradycardia induced by the combination of oral diltiazem and beta blockers. **Clinical Cardiology**, v. 14, n. 4, p. 314–316, 1991.

SÁNCHEZ-FIDALGO, S.; GUZMÁN-RAMOS, M. I.; GALVÁN-BANQUERI, M.; BERNABEU-WITTEL, M.; SANTOS-RAMOS, B. Prevalence of drug interactions in elderly patients with multimorbidity in primary care. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 39, n. 2, p. 343–353, 2017.

SCHMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B.; E SILVA, G. A.; et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: Burden and current challenges. **The Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1949–1961, 2011.

SECOLI, S.-R.; FIGUERAS, A.; LEBRÃO, M. L.; LIMA, F. D.; SANTOS, J. L. F. Risk of Potential Drug-Drug Interactions among Brazilian Elderly: A Population-Based, Cross-Sectional Study. **Drugs Aging**, v. 27, n. 9, p. 759–770, 2010.

SECOLI, S. R.; DANZI, N. DE J.; LIMA, F. F. F. DE; LORENZI, G. F.; CESAR, L. A. M. Interações Medicamentosas em Pacientes Coronariopatas. **Revista Brasileira de Cardiologia**, v. 25, n. 1, p. 11–18, 2012.

SERA, L. C.; MCPHERSON, M. L. Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Changes Associated with Aging and Implications for Drug Therapy. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 28, n. 2, p. 273–286, 2012.

SHI, S.; KLOTZ, U. Age-related changes in pharmacokinetics. **American Journal Geriatric Pharmacotherapy**, v. 12, n. 7, p. 601–610, 2011.

SHI, S.; MÖRIKE, K.; KLOTZ, U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 64, n. 2, p. 183–199, 2008.

TEIXEIRA, J. J. V.; CROZATTI, M. T. L.; SANTOS, C. A. DOS; ROMANO-LIEBER, N. S. Potential Drug-Drug Interactions in Prescriptions to Patients over 45 Years of Age in Primary Care, Southern Brazil. **PLoS ONE**, v. 7, n. 10, p. 1–6, 2012.

TERAMURA-GRÖNBLAD, M.; RAIVIO, M.; SAVIKKO, N.; et al. Potentially severe drug-drug interactions among older people and associations in assisted living facilities in Finland: a cross-sectional study. **Scandinavian journal of primary health care**, v. 34, n. 3, p. 1–8, 2016.

TRIFIRO, G.; SPINA, E. Age-related Changes in Pharmacodynamics: Focus on Drugs Acting on Central Nervous and Cardiovascular Systems. **Current Drug Metabolism**, v. 12, n. 7, p. 611–620, 2011.

TURNHEIM, K. When drug therapy gets old: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. **Experimental Gerontology**, v. 38, n. 8, p. 843–853, 2003.

VERAS, R. P.; RAMOS, L. R.; KALACHE, A. Crescimento da população idosa no Brasil: transformações e e consequências na sociedade. **Revista de Saude Publica**, v. 21, n. 3, p. 225–233, 1987.

WEICHERT, I.; ROMERO-ORTUNO, R.; TOLONEN, J.; et al. Anticholinergic medications in patients admitted with cognitive impairment or falls (AMiCI). The impact of hospital admission on anticholinergic cognitive medication burden. Results of a multicentre observational study. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, , n. February, p. 1–13, 2018.

WHO. **Active ageing: A policy framework**. World Heal ed. Geneva: World Health Organization, 2002.

WHO. World Health Organization. **The anatomical therapeutic chemical classification system with defined daily doses (ATC/DDD)**, 2016.

WILSON, N. M.; HILMER, S. N.; MARCH, L. M.; et al. Associations between drug burden index and falls in older people in residential aged care. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 59, n. 5, p. 875–880, 2011.

APÊNDICE

Apêndice A

Tabela 5 – Frequência de interações medicamentosas propostas por Dumbreck *et al.*, (2015). Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil, 2015-2016.

Interação Medicamentosa	Evento Adverso Potencial	N	%
Diabetes Mellitus			
Antagonistas AT2 X Diuréticos que atuam na pressão sanguínea	Efeito hipotensivo	48	22,9%
IECA* X Diuréticos que atuam na pressão sanguínea	Efeito hipotensivo	31	14,8%
Bloqueadores dos canais de cálcio X Estatina	Miopatia	26	12,4%
Betabloqueadores X Bloqueadores dos canais de cálcio	Bradycardia	21	10,0%
Antagonistas Alfa X Diuréticos que atuam na pressão sanguínea	Efeito hipotensivo	4	1,9%
Betabloqueadores X Antagonistas Alfa	Efeito hipotensivo	3	1,4%
Antagonistas Alfa X Bloqueadores dos canais de cálcio	Efeito hipotensivo	3	1,4%
Antagonistas AT2 X Espironolactona	Hipercalemia	3	1,4%
Fibratos X Estatinas	Miopatia	3	1,4%
IECA* X Espironolactona	Hipercalemia	2	1,0%
Sulfonilureia X AINE*	Alteração CP*, requerendo ajuste de dose ou monitorização cautelosa	2	1,0%
Antagonistas Alfa X Espironolactona	Efeito hipotensivo	1	0,5%
Tadafila X Antagonistas Alfa	Efeito hipotensivo	1	0,5%
Digoxina X Diuréticos que atuam na pressão sanguínea	Hipocalemia	1	0,5%
Sulfonilureia X Varfarina	Alteração CP*, requerendo ajuste de dose ou monitorização cautelosa	1	0,5%
Depressão			
ISRS* X Ácido Acetilsalicílico	Sangramento	2	1,0%
Venlafaxina X Ácido Acetilsalicílico	Sangramento	2	1,0%
ISRS* X Tricíclicos	Arritmias Ventriculares	2	1,0%
ISRS* X Antipsicóticos	Arritmias Ventriculares	2	1,0%
ISRS* X Clopidogrel	Sangramento	1	0,5%
Antipsicóticos X Diuréticos	Arritmias Ventriculares	1	0,5%
Insuficiência Cardíaca (IC)			
IECA* X Diuréticos que atuam na pressão sanguínea	Efeito hipotensivo	11	5,2%
Antagonista AT2 X Diuréticos que atuam na pressão sanguínea	Efeito hipotensivo	9	4,3%
Digoxina X Diuréticos que atuam na pressão sanguínea	Hipocalemia	6	2,9%

IECA* X Espironolactona	Hipercalemia	5	2,4%
Antagonistas AT2 X Espironolactona	Hipercalemia	5	2,4%
Anlodipino X Sinvastatina	Miopatia	4	1,9%
Digoxina X Espironolactona	Alteração CP*, requerendo ajuste de dose ou monitorização cautelosa	3	1,4%
Ácido Acetilsalicílico X ISRS*	Sangramento	2	1,0%
Betabloqueadores (IC) X Nifedipino	Bradicardia	2	1,0%
Betabloqueadores (IC) X Antagonistas Alfa	Efeito hipotensivo	1	0,5%
Anlodipino X Antagonistas Alfa	Efeito hipotensivo	1	0,5%
Betabloqueadores (IC) X Amiodarona	Bradicardia	1	0,5%
TOTAL		210	

*AINE anti-inflamatórios não esteroidais; IC: insuficiência cardíaca; IECA inibidores da enzima conversora de angiotensina; CP clinicamente significativa na concentração plasmática; ISRS inibidores seletivos da receptação de serotonina.

ANEXOS

Anexo A

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Projeto: CAAE – 25780314.4.0000.5149

**Interessado(a): Profa. Djenane Ramalho de Oliveira
Departamento de Farmácia Social
Faculdade de Farmácia - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 28 de maio de 2014, o projeto de pesquisa intitulado "**Resultados clínicos, econômicos, aspectos humanísticos, culturais e educacionais de serviços de gerenciamento da terapia medicamentosa no Sistema Único de Saúde**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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


**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

Anexo B

Tabela de interações medicamentosas com fármacos não anti-infecciosos clinicamente relevantes em idosos, propostas por Beers, 2015.

Object Drug and Class	Interacting Drug and Class	Risk Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
ACEIs	Amiloride or triamterene	Increased risk of Hyperkalemia	Avoid routine use; reserve for patients with demonstrated hypokalemia while taking an ACEI	Moderate	Strong
Anticholinergic	Anticholinergic	Increased risk of Cognitive decline	Avoid, minimize number of anticholinergic drugs (Table 7)	Moderate	Strong
Antidepressants (i.e., TCAs and SSRIs)	≥2 other CNS-active drugs ^a	Increased risk of Falls	Avoid total of ≥3 CNS-active drugs ^a ; minimize number of CNS-active drugs	Moderate	Strong
Antipsychotics	≥2 other CNS-active drugs ^a	Increased risk of Falls	Avoid total of ≥3 CNS-active drugs ^a ; minimize number of CNS-active drugs	Moderate	Strong
Benzodiazepines and nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics	≥2 other CNS-active drugs ^a	Increased risk of Falls and fractures	Avoid total of ≥3 CNS-active drugs ^a ; minimize number of CNS-active drugs	High	Strong
Corticosteroids, oral or parenteral	NSAIDs	Increased risk of Peptic ulcer disease or gastrointestinal bleeding	Avoid; if not possible, provide gastrointestinal protection	Moderate	Strong
Lithium	ACEIs	Increased risk of Lithium toxicity	Avoid, monitor lithium concentrations	Moderate	Strong
Lithium	Loop diuretics	Increased risk of Lithium toxicity	Avoid, monitor lithium concentrations	Moderate	Strong
Opioid receptor agonist analgesics	≥2 other CNS-active drugs ^a	Increased risk of Falls	Avoid total of ≥3 CNS-active drugs ^a ; minimize number of CNS drugs	High	Strong
Peripheral Alpha-1 blockers	Loop diuretics	Increased risk of Urinary incontinence in older women	Avoid in older women, unless conditions warrant both drugs	Moderate	Strong
Theophylline	Cimetidine	Increased risk of Theophylline toxicity	Avoid	Moderate	Strong
Warfarin	Amiodarone	Increased risk of Bleeding	Avoid when possible; monitor international normalized ratio closely	Moderate	Strong
Warfarin	NSAIDs	Increased risk of Bleeding	Avoid when possible; if used together, monitor for bleeding closely	High	Strong

^aCentral nervous system (CNS)-active drugs: antipsychotics; benzodiazepines; nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics; tricyclic antidepressants (TCAs); selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs); and opioids.
ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug.

Anexo C

Detalhes do dano esperado das interações medicamentosas potencialmente graves recomendadas pelos 12 identificadas para cada uma das condições (Diabetes tipo 2, Depressão e Insuficiência Cardíaca) proposta por Dumbreck, 2015.

Type 2 Diabetes	ACEI	ARB	K sparing diuretic	Spirolactone	Aldosterone antagonist	Alpha blocker	Thiazide	Loop diuretic	Nitrate	MAOI	Sodium Aurothiomalate	Beta-blocker	Ca channel blocker	Amiodarone	Sotalol	Flecainide	Domperidone	Reboxetine	Clozapine	Lithium	Digoxin	Theophylline	Antipsychotic	Clopidogrel	Dabigatran	Fenindione	Statin	NSAIDs	Warfarin	
Metformin																														
Sulfonlurea																														
ACE Inhibitor			K+	K+	K+		BP-	BP-			BP-										K+	P							P	P
Simvastatin / Atorvastatin													M	M							M									
ARB for hypertension			K+	K+	K+		BP-	BP-													K+	P								
Ca channel blocker for hypertension							BP-	BP-				HR-	HR-	HR-	HR-						P	P	P		B		M			
Diuretic for hypertension	BP-	BP-					BP-	BP-								K-	K-				P	P	K-							
Alpha blocker for hypertension			BP-	BP-				BP-	BP-		BP-		BP-	BP-		BP-														
Beta blocker for hypertension							BP-						HR-	HR-		HR-					P									
K-sparing diuretic for hypertension	K+	K+																			P									
Other statins																					M									
Fibrate																											B			
Erythromycin													P					HR-	P	P			P	P	B		B	M	M	
PPDE5 inhibitor						BP-			BP-																					
Metoclopramide																					P									
Domperidone																														
Ezetimibe																														
Omega-3 fish oil																														
DPP-4 inhibitor/gliptin																														
Thiazolidinedione																														
GLP-1 mimetic (exenatide)																														
Acarbose																														
Insulin																														

Depression	Aspirin	Warfarin	NSAID	Dabigatran	Clopidogrel	Alpha blocker	Theophylline	ARB	Ace inhibitor	Diuretics	Lithium	Bupropion	codeine/dihydrocodeine	MAOI	Moclobemide	Tramadol	TCA	Antipsychotic	Erythromycin	Amiodarone	Flecainide	Propafenone	Sotalol
SSRI	B	B	B	B	B		P				P			CNS	CNS	CNS	VA	VA					
Venlafaxine	B	B	B	B										CNS	CNS			VA					
Mirtazapine														CNS	CNS								
Duloxetine				B										CNS	CNS								
Reboxetine														CNS									
Flupentixol																							
Tryptophan														CNS									
TCA		B												CNS	CNS	CNS		VA		VA	VA	VA	VA
MAOI						BP								CNS	CNS	CNS	CNS	CNS					
Moclobemide					B									CNS	CNS	CNS							
Lithium			P					P	P	P										VA			
Antipsychotic (aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone)										VA								VA	VA	VA	VA	VA	VA

