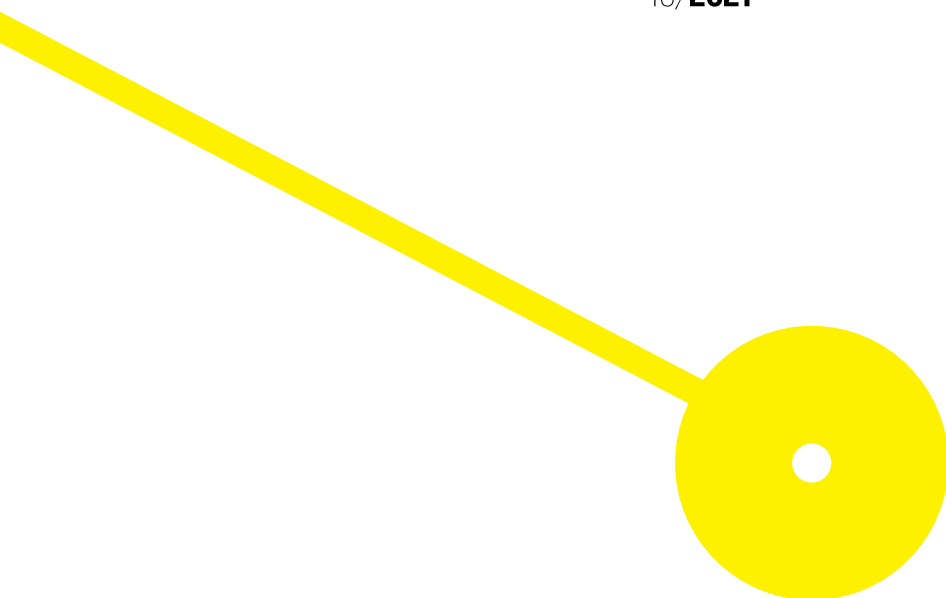




# Interações Medicamentosas Potenciais: Uma Análise Exploratória em Farmácia de Oficina

Ana Rita Primo Ferreira Oliveira

10/2021





**ESCOLA  
SUPERIOR  
DE SAÚDE**



## **Interações Medicamentosas Potenciais: Uma Análise Exploratória em Farmácia de Oficina**

**Autor**

Ana Rita Primo Ferreira Oliveira

**Orientador**

Professor Doutor Ângelo Jesus / Escola Superior de Saúde

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em **Farmácia** – Ramo **Farmacoterapia e Farmacoepidemiologia** pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.

## Agradecimentos

Esta dissertação de mestrado surge num momento de questões e incertezas e aproveito este capítulo para agradecer a todas as pessoas que me acompanharam na procura de respostas e equilíbrio.

Ao meu orientador deste projeto, Professor Doutor Ângelo Jesus, agradeço pela confiança depositada em mim, suporte constante e paciência.

Aos meus pais, que são a minha âncora e a minha maior e única certeza de amor constante. A eles devo tudo o que tenho, tudo o que sou e tudo o que me poderei tornar. Não existem adjetivos suficientes para vos descrever e palavras de agradecimento capazes de restituir o apoio que me dão. A vocês dedico todo o meu percurso académico.

Aos meus amigos, a família que escolhi... talvez fosse mais prudente não enunciar nomes, com medo de me tornar injusta para aqueles que poderão ficar por mencionar, porém considero ainda mais insensato deixar para trás os que merecem ser enaltecidos. Catarina, Lara, Luana, Miguel Queirós, Miguel Rodrigues, Rafaela, Rita. Obrigada a todos vocês pelo companheirismo, pelo apoio, pelo carinho e pela incessante força que me transmitiram e transmitem em todos os momentos.

Agradeço também às farmácias participantes na recolha de dados, que em muito facilitaram a realização desta dissertação, assim como aos estudantes da Licenciatura em Farmácia da ESS, que apoiaram participando momentaneamente na equipa de investigação.

Por fim e não esquecendo ninguém, dedico todas as palavras de carinho e reconhecimento a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desta dissertação.

Um sincero e profundo “obrigada”!

## Resumo

Interações medicamentosas (IMs) podem ser definidas como sendo o resultado de qualquer modificação clinicamente relevante do efeito de um fármaco, pela utilização simultânea ou consecutiva de outro medicamento. Por sua vez, as interações medicamentosas potenciais (IMPs) ocorrem quando dois fármacos conhecidos por interagirem entre si são prescritos concomitantemente, independentemente de algum efeito nefasto na saúde do doente ocorrer. As IMPs antecedem necessariamente as IMs e são bastante mais prevalentes do que as mesmas, existindo evidências estatísticas que indicam que ocorrem diariamente centenas de IMPs, sendo um risco crescente para a saúde da população mundial e uma das mais importantes causas preveníveis de morbidade e mortalidade. Deste modo, os objetivos principais do presente estudo passam pela análise e classificação de IMPs identificadas em farmácia comunitária, determinação das IMPs mais prevalentes e dos fármacos e mecanismos de ação mais associados a essas interações. Para isto, foram recolhidos dados referentes a prescrições médicas de doentes, em farmácias intervenientes na recolha de dados. A submissão de dados foi realizada através do preenchimento de um formulário online e durou 4 meses, sendo que durante esse período, 284 prescrições foram recolhidas e posteriormente analisadas. Assim, das receitas médicas recolhidas com mais do que um medicamento prescrito, 135 não apresentaram qualquer tipo de interação medicamentosa e 132 apresentaram pelo menos uma IMP, correspondendo a 47,5% da totalidade da amostra. O número de IMPs descritas na amostra é 288 sendo que mais de metade das mesmas são definidas como *major* e apenas 1,4% como *minor*. As mais prevalentes classes terapêuticas dos medicamentos envolvidos em IMPs foram a dos anti-hipertensores, seguida dos antidepressivos e antidiabéticos orais e, por sua vez, o fármaco mais vezes presente em IMPs demonstrou-se como sendo o ácido acetilsalicílico, seguido da metformina. Tendo isto em conta, apesar dos benefícios notórios associados à prescrição de múltiplos fármacos de modo a tratar ou controlar doenças e aumentar ou manter a qualidade de vida dos doentes, é importante realçar que a prescrição deve ser contrabalançada com os riscos que acarreta. Assim, no presente estudo a prevalência de IMPs demonstrou-se elevada, estando presente em cerca de 50% das prescrições recolhidas, e sendo as interações major as mais prevalentes. Espera-se que este trabalho propicie futuras investigações, quer do ponto de vista da análise das IMPs e IMs e do impacto das mesmas no sucesso terapêutico dos doentes, quer do delineamento de possíveis estratégias para ajudarem a minimizar a prevalência dessas interações entre fármacos.

## Palavras-chave:

Interações Medicamentosas; Interações Medicamentosas Potenciais; Farmácia Comunitária; Polimedicação

## **Abstract**

Drug interactions (DIs) can be defined as the result of any clinically relevant modification of the effect of a drug, by the simultaneous or consecutive use of another drug. Potential drug interactions (PDIs), on the other hand, take place when two drugs known to interact are prescribed concurrently, regardless of any adverse reaction occur. PDIs necessarily precede DIs and are much more prevalent, with statistical evidence indicating that hundreds of PDIs occur daily, representing a growing risk to the health of the world population and one of the most important preventable causes of morbidity and mortality. Thus, the main objectives of this study are the analysis and classification of PDIs identified in community pharmacy, determination of the most prevalent PDIs, drugs and mechanisms of action most associated with these interactions. For this, data referring to medical prescriptions of patients were collected in pharmacies involved in the data collection. Data submission was performed by filling out an online form and lasted 4 months, during which 284 prescriptions were collected and subsequently analyzed. Out of the prescriptions collected with more than one prescribed drug, 135 did not present any type of drug interaction and 132 presented at least one PDI, corresponding to 47.5% of the total sample. The number of PDIs described in the sample is 288, more than half of which are defined as major and only 1.4% as minor. The most prevalent therapeutic classes of drugs involved in PDIs were antihypertensives, followed by antidepressants and oral antidiabetics, and the drug most often present in potential interactions was shown to be acetylsalicylic acid, followed by metformin. In conclusion, despite the notorious benefits associated with the prescription of multiple drugs to treat or control diseases and increase or maintain the quality of life of patients, it is important to emphasize that prescription of drugs must be balanced with the risks it entails. Thus, in the present study, the prevalence of PDIs was shown to be high, being present in about 50% of the prescriptions collected, and interactions classified as major being the most prevalent. It is hoped that this work will provide future investigations, either from the point of view of the analysis of PDIs and DIs and their impact on the therapeutic success for diseases, or the design of possible strategies to help minimize the prevalence of these drug-drug interactions.

## **Keywords:**

Drug Interactions; Potential Drug Interactions; Community Pharmacy; Polypharmacy.

## Índice

1. Introdução .....	1
1.1. Mecanismos de Interação Medicamentosa .....	2
I. Interações farmacocinéticas .....	3
II. Interações farmacodinâmicas .....	7
1.2. Interações Medicamentosas de Relevância Clínica .....	8
1.3. Fatores de Risco para Surgimento de Interações Medicamentosas .....	8
2. Objetivos .....	10
3. Métodos .....	11
3.1. Formulário de Recolha de Dados .....	11
3.2. Análise e Processamento de Dados .....	12
4. Resultados .....	13
4.1. Caracterização da Amostra .....	13
4.2. Análise Quantitativa das IMPs .....	14
4.3. Análise Qualitativa das IMPs .....	16
5. Discussão .....	19
5.1. Caracterização da Amostra .....	19
5.2. Análise Quantitativa das IMPs .....	20
5.3. Análise Qualitativa das IMPs .....	21
5.4. Mecanismos de Interações Medicamentosas .....	22
5.5. Limitações e Perspetivas Futuras .....	23
6. Conclusão .....	25
7. Referências Bibliográficas .....	26

## **Índice de Anexos**

<b>Anexo I – Formulário de Recolha de Dados .....</b>	<b>32</b>
---	-----------

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1</b> – Classificação dos mecanismos de interações medicamentosas.....	3
<b>Tabela 2</b> – Exemplos de diferentes isoenzimas CYP e indutores e inibidores do seu metabolismo.....	6
<b>Tabela 3</b> – Dados sociodemográficos da população e do número de fármacos prescritos, por receita médica recolhida.....	13
<b>Tabela 4</b> – Valores relativos ao número de prescrições e número de IMPs numa mesma receita médica.....	14
<b>Tabela 5</b> – Número de IMPs de acordo com as classes que as definem, os mecanismos de interação e a documentação de suporte.....	15
<b>Tabela 6</b> – Relação entre as classes de IMPs e a documentação de suporte à determinação das interações.....	16
<b>Tabela 7</b> – Classes farmacoterapêuticas presentes em IMPs.....	17
<b>Tabela 8</b> – Classes farmacoterapêuticas mais prevalentes em IMPs e efeitos potenciais dessas interações.....	18

## Índice de Figuras

**Figura 1** – Relação entre as classes de IMPs e a documentação de suporte à determinação das interações.

.....16

## **Abreviaturas**

**AAS** – Ácido Acetilsalicílico

**ADME** – Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção

**COX-2** – Ciclo-Oxigenase-2

**CYP** – Citocromo

**IM** – Interação Medicamentosa

**IMs** – Interações Medicamentosas

**IMP** – Interação Medicamentosa Potencial

**IMPs** – Interações Medicamentosas Potenciais

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**RAM** – Reação Adversa a Medicamentos

## 1. Introdução

O desenvolvimento constante de novos medicamentos e a melhoria de acesso aos mesmos, com o intuito de prevenção, controlo e tratamento de doenças, entre as quais as infecto-contagiosas e crónico-degenerativas, contribuíram para um aumento da esperança média de vida em Portugal e no mundo, sendo que, em 2018, Portugal apresentava uma esperança média de vida à nascença de 81 anos (Instituto Nacional de Estatística, 2020).

Em 2017, cada português utilizou uma média de 16 embalagens de medicamentos, dos quais aproximadamente metade destinou-se a cidadãos com mais de 80 anos (Serviço Nacional de Saúde, 2018). Por sua vez, em 2019, o volume de embalagens de medicamentos disponibilizados a doentes aumentou 2,4%, face ao período homólogo de 2018, correspondendo a 165 milhões de embalagens comercializadas (Serviço Nacional de Saúde, 2020).

O número de medicamentos consumidos reflete-se também no número de receitas médicas prescritas. Em território nacional, no ano de 2019, foram prescritas cerca de 57 milhões de receitas, mais um milhão de receitas do que no ano anterior (Serviço Nacional de Saúde, 2020).

No que se trata dos fármacos mais comumente prescritos, dados do Infarmed relativos ao ano de 2020 indicam que as classes terapêuticas com maior utilização em Portugal foram a dos fármacos modificadores do eixo renina angiotensina, seguida dos antidiabéticos e antilipídicos, correspondendo a 24% da totalidade de classes medicamentosas disponíveis. Por sua vez, a substância ativa mais prescrita por médicos em território nacional foi a atorvastatina, seguida pela metformina e pelo paracetamol (Infarmed, 2020).

Os fármacos são então prescritos e administrados com o objetivo de produzir efeitos benéficos para a saúde dos doentes, mas podem, em alguns casos, provocar risco para os mesmos (Ryu et al., 2018).

A administração conjunta de dois ou mais fármacos é comum na prática clínica, tendo como objetivo atingir efeitos terapêuticos desejados através da associação de várias substâncias ativas, porém podem surgir alterações na atuação de um fármaco devido à presença de outro (Infarmed, 2021).

Interações medicamentosas (IMs) podem ser definidas como sendo o resultado de qualquer modificação clinicamente relevante do efeito de um fármaco (fármaco objeto), pela utilização simultânea ou consecutiva de outro medicamento (fármaco precipitante) (Osterhoudt & Penning, 2011). De acordo com o INFARMED, uma interação medicamentosa (IM) é uma resposta alterada de um fármaco a nível da sua intensidade e do seu tempo de ação, quando na presença de um outro medicamento (Infarmed, 2021).

Esta resposta pode tanto levar a consequências positivas, através de redução da toxicidade dos fármacos envolvidos, ou da sinergia e aumento dos efeitos terapêuticos desejados, ou, por outro lado, induzir efeitos prejudiciais, como a promoção de reações adversas medicamentosas (RAM) (Meslin et al., 2018). Tendo isto em conta, o resultado das IMs pode ser prejudicial para o doente, através de um aumento da toxicidade de um ou mais fármacos ou redução da eficácia desses fármacos, ou pode ser benéfico e

deliberado, quando se pretende um aumento do efeito terapêutico dos fármacos, através do seu uso concomitante (Quest, 2008).

Atendendo à severidade e conseqüente efeito no estado de saúde geral do doente, surgiu a necessidade de agrupar as IMs em diversas categorias. Assim, "*major*" são IMs possivelmente fatais, que envolvem danos permanentes e/ou que requererem intervenção médica urgente para minimizar efeitos adversos graves causadas pelas mesmas; "*moderate*" são IMs que resultam numa exacerbação das circunstâncias clínicas do paciente e/ou que requererem troca de tratamento ou terapêutica adicional, e interações "*minor*", são as que provocam efeitos leves no estado clínico do doente, como aumento da frequência das RAM, mas sem necessidade de tratamento adicional (BMJ Group & The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2015).

Para além da definição de IMs, é importante estabelecer também o conceito de interações medicamentosas potenciais (IMPs). As IMPs ocorrem quando dois fármacos conhecidos por interagirem entre si são prescritos concomitantemente, independentemente de algum efeito nefasto na saúde do doente efetivamente ocorrer. As IMPs antecedem necessariamente as IMs e são bastante mais prevalentes do que as IMs (Hines et al., 2012).

Evidências estatísticas indicam que anualmente, em todo o mundo, ocorrem centenas de milhares de IMPs. A ocorrência de IMs provenientes dessas IMPs é baixa, porém, as conseqüências que delas advêm podem alterar o estado de saúde dos doentes e, em alguns casos, afetarem-nos de forma permanente ou serem fatais (Hines et al., 2012; Kim et al., 2019). Deste modo, a capacidade de prever o sentido e a intensidade da variação da resposta de um fármaco em conjunto com outro assenta, em primeiro lugar, na compreensão dos mecanismos pelos quais ocorre cada interação, que podem ser de natureza farmacodinâmica, farmacocinética ou combinadas (Infarmed, 2021).

### **1.1. Mecanismos de Interação Medicamentosa**

As IMs podem advir de alterações da farmacocinética dos medicamentos envolvidos, da farmacodinâmica, ou ambas. As IMs por modificações farmacocinéticas estão relacionadas com os fenómenos de absorção, distribuição, metabolismo ou excreção dos fármacos, havendo alteração da concentração dos mesmos no sangue. Estas interações são dificilmente previstas e muitas delas afetam apenas uma pequena proporção dos doentes que realizam a toma conjunta dos fármacos envolvidos (BMJ Group & The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2015).

Por outro lado, as interações de farmacodinâmica ocorrem quando dois medicamentos têm efeitos terapêuticos similares ou antagónicos. A competição pelos mesmos recetores ou o uso do mesmo sistema fisiológico para conduzir o efeito terapêutico, leva a que dois fármacos interajam. Este tipo de IMs são normalmente previsíveis através do estudo do mecanismo de ação dos fármacos envolvidos (Tannenbaum & Sheehan, 2014).

Para além destes mecanismos, existem autores que apresentam a existência de um terceiro mecanismo de interação de fármacos, sendo caracterizadas como IMs de incompatibilidade farmacêutica. Estas consistem numa incompatibilidade química ou física entre os constituintes do fármaco. Como exemplo existem preparações farmacêuticas de cloreto de cálcio e bicarbonato de sódio (Corrie & Hardman, 2020).

Na tabela 1 são apresentadas as classificações dos mecanismos de IMs.

**Tabela 1** – Classificação dos mecanismos de interações medicamentosas (Adaptado de Corrie & Hardman, 2020)

### **Mecanismos de Interações Medicamentosas**

Interações Farmacocinética	Interação altera a absorção, distribuição, metabolismo ou excreção dos fármacos;
Interações Farmacodinâmica	Interação no local de ação ou junto ao local de ação dos fármacos;
Interações de Incompatibilidade Farmacêutica	Interação derivada de incompatibilidade química ou física entre os constituintes dos fármacos.

#### **I. Interações farmacocinéticas**

A farmacocinética estuda a transformação *in vivo* dos fármacos no organismo, incluindo a sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção – ciclo ADME.

Através do estudo farmacocinético de um medicamento, é possível determinar esquemas posológicos e racionalizar o uso dos medicamentos, de maneira a melhorar a sua eficácia terapêutica e diminuir o risco de efeitos adversos para o doente. As interações medicamentosas de farmacocinética alteram o perfil farmacocinético dos medicamentos, podendo afetar qualquer um dos processos do ciclo ADME, apresentando-se significativas a nível da segurança e eficiência dos fármacos envolvidos, visto que resultam em alterações consideráveis de concentração dos mesmos, condicionando a biodisponibilidade dos fármacos (Rao Gajula et al., 2020).

Como indicado anteriormente, as interações medicamentosas de farmacocinética são dificilmente previstas e podem não afetar todos os doentes que realizem a toma concomitante de dois medicamentos envolvidos nestas IMs (BMJ Group & The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2015).

- **Absorção**

No que se trata da absorção dos fármacos, as IMs podem interferir na velocidade e na extensão deste processo. É importante referir que a mucosa gastrointestinal é o local de absorção mais comum para grande parte dos fármacos administrados de forma oral (Whalen et al., 2019).

Através da formação de complexos no lumen intestinal, que retardam e diminuem a absorção de medicamentos no intestino, podem surgir IMs de farmacocinética. Um exemplo desta situação é visível aquando da administração conjunta de levotiroxina sódica e sulfato ferroso, visto que através da formação de um complexo de ferro, a levotiroxina sofre redução de absorção. Por esta razão é aconselhada a administração afastada dos dois fármacos.

Também devido à atividade funcional no sistema digestivo de alguns fármacos, como os medicamentos procinéticos, há alteração da motilidade intestinal, alterando a absorção de outros medicamentos que possam ser coadministrados. No caso da metoclopramida há um aumento da absorção de fármacos como a teofilina, devido à aceleração do esvaziamento gástrico que esta promove.

Ainda a nível do intestino delgado, devido a alterações do fluxo sanguíneo naquele órgão ou modificações causadas por alterações na flora intestinal, os fármacos podem sofrer alterações de absorção (Vincent, 2019).

A alteração do pH gástrico é outro fator importante a nível da absorção de medicamentos. Visto que grande parte dos medicamentos orais são dissolvidos e absorvidos a pH gástrico normal, ou seja, ácido (entre 1 e 3). Assim, medicamentos que aumentem este pH, como os antagonistas H<sub>2</sub> e inibidores da bomba de prótons, diminuem a absorção dos fármacos que sejam sensíveis a essa alteração como os fármacos antifúngicos (Palleria et al., 2013).

- **Distribuição**

A distribuição de um fármaco pode ser definida como o seu percurso desde o momento em que foi absorvido para a corrente sanguínea até ao momento em que chega ao seu local de ação, sendo que assegura que o medicamento chegue ao local de ação numa quantidade adequada para produzir efeito (Saha, 2018).

Este processo é determinado pelas propriedades físico-químicas do fármaco e pelo seu método de administração, sendo influenciado pela solubilidade lipídica do mesmo, a sua concentração no plasma sanguíneo e nos tecidos extravasculares, e a sua ligação a proteínas transportadoras, sendo as de maior relevância a albumina, a glicoproteína-P, as lipoproteínas e as imunoglobulinas.

A albumina representa a proteína mais abundante no plasma, é sintetizada no fígado e contém cinco locais de ligação a fármacos.

Um exemplo de interação medicamentosa que envolve esta proteína é a daquela causada pela administração conjunta de varfarina e diclofenac. Ambos os fármacos apresentam afinidade para o mesmo recetor da albumina, resultando no deslocamento da varfarina desse recetor e consequente aumento da sua concentração livre no plasma, podendo resultar num dos efeitos adversos da varfarina, as hemorragias (Palleria et al., 2013).

Isto acontece porque o fármaco livre encontra-se biologicamente ativo, podendo exercer o seu efeito farmacológico, enquanto que o que se encontra ligado às proteínas do plasma verá a sua atividade limitada por essa ligação plasmática.

Assim sendo, se dois fármacos com elevada afinidade para a mesma proteína transportadora forem administrados em conjunto, um dos fármacos poderá impossibilitar o outro de se ligar ao recetor, aumentando a concentração do medicamento livre e conseqüentemente a sua toxicidade.

- **Metabolismo**

O metabolismo é um processo irreversível que se fundamenta na transformação dos fármacos administrados, através de alterações químicas provocadas por enzimas, em metabolitos ou moléculas menores. Esta fase do ciclo ADME acontece na maioria das vezes no fígado através do sistema do citocromo P450 (CYP450), porém existem medicamentos que podem ser metabolizados em órgãos como os pulmões ou a pele (Whalen et al., 2019).

O objetivo deste processo é assegurar a conversão das moléculas do fármaco em compostos mais hidrofílicos, de forma a sofrerem uma excreção renal mais facilitada e a que não permaneçam por tempo indefinido no organismo, assim como servir como mecanismo de defesa contra químicos prejudiciais ou xenobióticos (Saha, 2018).

No caso da administração de pró-fármacos, por outro lado, o processo de metabolização terá como objetivo a ativação do composto para promoção do efeito farmacológico.

As reações envolvidas no metabolismo de fármacos podem ser de dois tipos, reações de fase I ou de fase II, que podem ocorrer de forma sequencial ou isoladas, e que originam metabolitos de menor lipossolubilidade, levando à redução do seu tempo de semi-vida e maior ou menor atividade consoante a natureza do metabolito formado.

Nas reações de fase I os sistemas enzimáticos envolvidos alteram o fármaco ou desagregam-no em metabolitos intermédios; no metabolismo de fase II o fármaco ou os metabolitos são conjugados.

Grande parte das reações de fase I ocorrem nos microsomas hepáticos, catalizados por um grupo de enzimas denominadas CYP450. Estas enzimas apresentam um importante papel na biotransformação da maioria dos medicamentos e 90% das oxidações de fármacos no ser humano ocorrem por atuação de três diferentes isoenzimas CYP, os CYPs 2C9, 2D6 e 3A4.

O CYP3A4 encontra-se no fígado e no intestino e contribui para o metabolismo hepático de primeira passagem e para o metabolismo sistémico, sendo o citocromo que metaboliza a maior parte dos fármacos (Whalen et al., 2019).

Existem, então, medicamentos que podem induzir ou inibir a produção de enzimas, sendo que os fármacos indutores enzimáticos aumentam a taxa de metabolização de outros fármacos, logo aumentam

a atividade de pró-fármacos, como a carbamazepina, e diminuem a atividade de fármacos metabolizados pelos mesmos citocromos.

Na tabela 2 apresentam-se exemplos de fármacos indutores e inibidores de CYPs.

**Tabela 2-** Exemplos de diferentes isoenzimas CYP e indutores e inibidores do seu metabolismo (Adaptado de Cascorbi, 2012).

Enzimas	Fármacos Indutores	Fármacos Inibidores
CYP 2C9	Carbamazepina; Fenitoína; Rifampicina	Omeprazol; Amiodarona; Metronidazol
CYP 2D6		Amiodarona; Clorfenamina; Haloperidol; Fluoxetina; Venlafaxina
CYP 3A4	Carbamazepina; Dexametasona; Rifampicina; Fenitoína	Diltiazem; Claritromicina; Fluconazol; Omeprazol; Tamoxifeno

No que se trata das interações medicamentosas, estas ocorrem muitas vezes devido ao efeito indutor ou inibidor de certos fármacos.

No caso da indução enzimática, o fármaco indutor incita o organismo a produzir mais enzimas que metabolizam um segundo fármaco que seja administrado concomitantemente. Desta forma, a concentração do segundo fármaco diminui e diminui a sua efetividade.

No que se trata da inibição enzimática, um fármaco como o diltiazem, por exemplo, inibirá o citocromo P450 3A4, provocando um aumento de efeito de um fármaco como a atorvastatina, cuja metabolização é mediada por este citocromo. Assim, surge um risco acrescido de rabdomiólise, um dos efeitos adversos desta estatina (Liu et al., 2019).

- **Excreção**

A excreção é o quarto e último processo do ciclo ADME e baseia-se na eliminação dos fármacos e metabolitos do organismo (Rao Gajula et al., 2020).

Com exceção dos fármacos inalados, os medicamentos são eliminados essencialmente por excreção tubular através da urina, e excreção biliar.

Fármacos que apresentam uma solubilidade lipídica baixa, como é o caso de metabolitos polares, são excretados de forma mais eficiente (Saha, 2018) sendo a solubilidade dos fármacos em parte determinada pela ionização dos mesmos. Deste modo, alterações a nível do pH urinário e da excreção renal tubular ativa podem resultar em variações de concentração dos medicamentos e consequente toxicidade alterada.

O bicarbonato de sódio, por exemplo, torna a urina mais alcalina, aumentando a solubilidade e consequente excreção de ácidos fracos, como o ácido acetilsalicílico ou fármacos barbitúricos. Por esta razão, situações de overdose por aspirina podem ser resolvidas através de infusões de bicarbonato de sódio, visto que este promove a diurese alcalina (Corrie & Hardman, 2020).

As IMs podem também surgir quando dois fármacos são excretados pelo mesmo mecanismo, resultando em concentrações plasmáticas diminuídas ou, pelo contrário, num atraso da eliminação, com subida dos níveis presentes no sangue e toxicidade (Palleria et al, 2013).

## **II. Interações farmacodinâmicas**

Os mecanismos farmacodinâmicos de interações medicamentosas ocorrem quando há modificações nos recetores ou nos processos celulares ou tecidulares de resposta aos fármacos, combinação de efeitos, alterações no equilíbrio hidroeletrólítico, no pH dos fluidos orgânicos ou na intensidade da síntese proteica.

Em contraste com as IMs de farmacocinética, as IMs de farmacodinâmica são facilmente identificadas, visto que, através do estudo dos mecanismos de ação dos fármacos, é possível compreender quando se administram de forma concomitante medicamentos com efeitos semelhantes que podem, ou não, atuar nos mesmos recetores, observando-se uma resposta aditiva ou sinérgica, ou antagónica.

A sinergia entre fármacos acontece quando uma combinação de dois medicamentos resulta numa maior intensidade de resposta do que seria expectável e do que os efeitos de cada um dos medicamentos separados. Esta sinergia é benéfica quando os efeitos terapêuticos desejáveis são superiores aos efeitos adversos indesejáveis (Jonker et al., 2005)

Por outro lado, fármacos com efeitos opostos podem reduzir a resposta de um ou de ambos. As interações farmacodinâmicas são relativamente comuns na prática clínica, mas as suas consequências podem ser controladas se forem conhecidos os mecanismos de ação dos fármacos envolvidos e o perfil das moléculas que interagem. De um modo geral as interações provocadas por uma molécula ocorrem normalmente com moléculas da mesma classe farmacoterapêutica.

O uso combinado de dois ou mais fármacos, cada um dos quais com efeitos tóxicos sobre o mesmo órgão, aumenta a probabilidade de agressão por mecanismo combinado. Acontece, por exemplo, com o uso concomitante de agentes que produzem toxicidade renal: embora a dose de um isoladamente seja

insuficiente para produzir toxicidade nos rins, potencia a toxicidade de outro fármaco, sendo os mecanismos intervenientes muitas vezes desconhecidos.

Neste tipo de IMs, a eficácia terapêutica do fármaco altera-se, porém os níveis plasmáticos do medicamento mantém-se inalterados (May & Schindler, 2016).

## **1.2 Interações Medicamentosas de Relevância Clínica**

A relevância clínica das IMs está associada às consequências das mesmas na saúde do doente. Assim, passa pelo facto de poderem aumentar a frequência e severidade dos efeitos adversos dos medicamentos envolvidos, ou aumentar a capacidade de insucesso terapêutico (Rekić et al., 2017).

Em 1972 a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu as reações adversas a medicamentos como uma resposta nociva e não intencional a um fármaco que ocorre em doses normalmente usadas em humanos, sendo esta ainda a definição mais utilizada para descrever estes efeitos (World Health Organization, 1972).

Devido às RAM, verifica-se uma diminuição da aderência à terapêutica em doentes, um aumento de internamentos e subida do número de mortes, resultando conseqüentemente num valor aumentado de despesas de saúde em todo o mundo (Patton & Borshoff, 2018). Assim sendo, contata-se que o efeito de um fármaco na toxicidade de outro, é uma questão relevante no dia-a-dia dos profissionais de saúde (Wang, 2008).

De acordo com a OMS, reações adversas a fármacos e os seus impactos podem ser significativamente minimizados se forem implementados métodos para descobrir IMPs entre os fármacos prescritos (World Health Organization, 2005). Tendo isto em conta, para verificar-se a relevância clínica de uma IM, é necessário compreender se algum dos fármacos envolvidos possui margem terapêutica estreita, quais as RAM conhecidas para cada um dos fármacos e quais as consequências terapêuticas de um baixo efeito farmacológico dos medicamentos.

As IM de maior relevância clínica são aquelas que apresentam uma maior probabilidade de causarem danos nos doentes e de, em última instância, serem fatais (Phansalkar et al, 2012).

## **1.3 Fatores de Risco para Surgimento de Interações Medicamentosas**

As IMs representam, então, um risco crescente para a saúde da população mundial (Andersson et al., 2018). Num estudo realizado na Suécia, representativo da população sueca, foram prescritas 35,5 milhões de receitas médicas durante um período de 4 meses, sendo que das quais, 7% apresentaram interações medicamentosas potenciais (Holm et al., 2014).

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

Deste modo, com o aumento do número de fármacos prescritos por doente e aumento da complexidade terapêutica, existe um aumento consecutivo da possibilidade de surgirem interações medicamentosas potenciais. Assim sendo, as IMs apresentam-se como sendo uma das mais importantes causas preveníveis de morbidade e mortalidade e atualmente uma das maiores preocupações para doentes polimedicados (Meslin, et al., 2018).

A polimedicação pode ser definida como a prescrição e administração concomitante de 5 ou mais fármacos diferentes, sendo que muitas vezes é estabelecida a designação de polimedicação *major* em situações em que são prescritos 10 ou mais fármacos (Guthrie et al., 2015).

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

Tendo em conta que os idosos constituem o principal grupo de população polimedicada e que apresentam também um risco agravado de complicações por alterações fisiológicas, como são exemplo a função renal alterada e a diminuição de metabolismo hepático, estes são os mais expostos aos efeitos prejudiciais da utilização concomitante de diversos fármacos, havendo uma maior prevalência de RAM resultantes das IMs, nesta população (Andersson et al., 2018).

Num estudo de Grattagliano et al. (2010) foram apresentados dados relativos à incidência de IMs em doentes polimedicados e em doentes que tomavam apenas dois medicamentos. Assim, em pacientes com tomas de mais de cinco medicamentos, a incidência de interações medicamentosas era igual a 40%, enquanto que naqueles que tomavam apenas dois medicamentos, era de 13%. Por seu lado, os doentes que tomavam mais de sete medicamentos apresentaram uma incidência superior a 80%.

A polimedicação é a principal causa de IM e tem como consequências, para além dos elevados custos, o aumento das taxas de efeitos adversos e a baixa adesão à terapêutica (Sharifi et al., 2014).

Para além da polimedicação e da idade, também existem outros fatores que se apresentam como sendo de risco para o surgimento de IM quando se administram medicamentos de modo concomitante. Deste modo, a condição médica do doente, a existência de condições endócrinas ou metabólicas alteradas, assim como a função renal e/ou hepática alterada, o uso de fármacos com intervalo terapêutico estreito e a farmacogenética (variações na resposta a fármacos decorrentes da constituição genética de cada indivíduo), são alguns dos aspetos a ter em conta quando se analisa o surgimento de IM (Grattagliano et al., 2010).

Os Profissionais de Farmácia têm um papel fundamental no aconselhamento farmacoterapêutico, e devem estar capacitados para identificar interações medicamentosas e contribuir para a segurança do utente. O trabalho aqui desenvolvido procura caracterizar a problemática das IMP, e ao mesmo tempo contribuir para uma capacitação crescente dos Profissionais de Farmácia nestas matérias.

## **2. Objetivos**

O objetivo geral deste estudo passa pelo estudo e classificação de interações medicamentosas potenciais entre fármacos, recorrendo a prescrições médicas obtidas em farmácia comunitária.

Entre os objetivos específicos salientam-se:

- Análise do número e médias de fármacos por prescrição médica, recolhidas em farmácia comunitária durante o período de quatro meses;
- Análise quantitativa e qualitativa das interações medicamentosas potenciais e dos fármacos mais associados a essas interações, através da base de dados IBM Micromedex®;
- Explicação dos mecanismos de interação envolvidos em IMPs selecionadas.

### 3. Métodos

O estudo realizado é um estudo observacional transversal do tipo descritivo (Fortin, 1999) que consiste na análise de IMPs provenientes da recolha de prescrições médicas obtidas em farmácias comunitárias do distrito do Porto.

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

A recolha de dados iniciou a 2 Novembro de 2020 e terminou a 28 de Fevereiro de 2021, sendo que a amostra é constituída por prescrições médicas de todos os indivíduos que apresentaram receitas médicas nas farmácias que colaboraram na recolha de dados para o presente estudo.

A dimensão prevista da amostra era 270 (Lenth, 2006) e o número de prescrições recolhidas foi 284, sendo que para o cálculo amostral foi tido em conta o tamanho da população, o grau de confiança a 95% e margem de erro a 5%.

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

Para tal, foi enviado um pedido de autorização a farmácias do distrito do Porto, sendo que cinco farmácias aceitaram participar no estudo e fizeram chegar à investigadora principal o pedido de autorização assinado e carimbado. Foi então encaminhado um *link* às farmácias colaboradoras com o formulário online idealizado para a recolha de dados, e de acesso restrito.

#### 3.1. Formulário de Recolha de Dados

O formulário (Anexo I) encontra-se organizado em duas secções distintas. A primeira referente à caracterização sociodemográfica da amostra e a segunda referente às linhas de prescrição presentes nas receitas médicas.

Submeteram-se, então, dados relativos ao concelho onde se encontra localizada a farmácia, sexo do doente, fármacos prescritos (nome do princípio ativo ou nome comercial e dosagem) e a posologia indicada na receita médica.

As farmácias garantiram a recolha dos dados não havendo disponibilização de qualquer tipo de dados pessoais do doente ou do médico prescriptor, no sentido de garantir o anonimato dos mesmos. Visto que não houve qualquer partilha de dados pessoais, apenas terá sido solicitada uma autorização verbal dos utentes para participação no estudo, sendo que esta foi garantida pelo sujeito encarregue pela recolha de dados, no local e no momento da recolha. Para além do pedido verbal de participação no estudo, foi também solicitado que o próprio utente apoiasse o investigador no preenchimento do formulário online (Hill & Hill, 2007).

### 3.2. Análise e Processamento de Dados

Após recolhidas as informações solicitadas, estas foram numeradas e transcritas para um documento Microsoft Excel®, pela investigadora principal.

Finalizada a recolha de dados, foi realizada uma análise e classificação das interações medicamentosas potenciais através da base de dados IBM Micromedex®, assim como foram recolhidas indicações relativas ao mecanismo de interação e ao grau de documentação de suporte para a determinação das interações medicamentosas potenciais.

A base de dados IBM Micromedex® classifica as interações medicamentosas como *major*, *moderate* ou *minor*. Para além desta classificação, identifica também os mecanismos de interação, sendo que os agrupa em interações de farmacocinética, farmacodinâmica ou de mecanismo desconhecido.

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

No que se trata da análise estatística dos dados recolhidos, foi utilizado o programa informático SPSS® para o efeito, através do qual foram produzidos gráficos e tabelas.

O tratamento dos dados termina com a sua eliminação, assim que o estudo se encontre finalizado.

## 4. Resultados

### 4.1. Caracterização da Amostra

A recolha de dados foi realizada durante um período de 4 meses em 5 farmácias do distrito do Porto, em Portugal, sendo que duas das farmácias encontram-se no concelho do Porto, uma no concelho de Penafiel, uma no concelho de Paredes e uma no concelho de Valongo.

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

Relativamente ao sexo do doente aos quais as receitas médicas foram prescritas, como é possível constatar-se através da análise da tabela 3, 57% das receitas médicas são de pacientes do sexo feminino e 43% das prescrições, de doentes do sexo masculino.

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

**Tabela 3** – Dados sociodemográficos da população e do número de fármacos prescritos, por receita médica recolhida.

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

O facto de 17 receitas médicas apenas apresentarem um fármaco prescrito, torna-as ilegíveis para a análise de existência de interações medicamentosas, pelo que apenas 267 receitas médicas foram analisadas através da base de dados Micromedex®. Assim, das 267 receitas com mais do que um fármaco prescrito, 135 não apresentaram qualquer tipo de interação medicamentosa, e 132 apresentaram pelo menos uma IMP.

Tendo em conta a totalidade de prescrições médicas recolhidas, 53,5% não apresentam IMPs e 47,5% das receitas médicas apresentam pelo menos uma IMP, sendo que no total foram descritas 288 interações medicamentosas potenciais na amostra.

Quanto às 132 prescrições médicas com fármacos que interagem entre si, na tabela 4 podem verificar-se o número de IMPs presentes numa mesma receita médica. Assim, é verificável que 66 receitas apresentam uma única interação medicamentosa, correspondendo a 50% das mesmas e 1 receita apresenta 9 interações diferentes entre as suas linhas de prescrição. Esta mesma prescrição médica apresenta também 13 fármacos prescritos.

**Tabela 4** –Valores relativos ao número de prescrições e número de IMPs numa mesma receita médica.

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

## 4.2. Análise Quantitativa das IMPs

Relativamente à classificação das interações medicamentosas potenciais presentes na amostra, 4 das interações classificam-se como *minor*, 121 como *moderate* e 163 como *major*, como é verificável através da análise da tabela 5.

No que se trata dos mecanismos de interações medicamentosas, a análise das prescrições recolhidas demonstrou uma percentagem superior de interações por alterações de farmacodinâmica (48,3%)

quando em comparação com interações por modificações de farmacocinética (30,9%). Sessenta IMPs apresentam um mecanismo de interação desconhecido, correspondendo a 20,8% de todas as interações verificadas.

A existência e características da documentação de suporte para determinações das IMs, está agrupada em 3 categorias, como foi apresentado na metodologia do presente estudo. Assim, na tabela 5 pode-se verificar a frequência de cada uma dessas categorias.

Como é verificável, 191 das interações descritas apresentam documentação de suporte da categoria *fair*, 74 da categoria *good* e 23 *excellent*.

**Tabela 5** – Número de IMPs de acordo com as classes que as definem, os mecanismos de interação e a documentação de suporte.

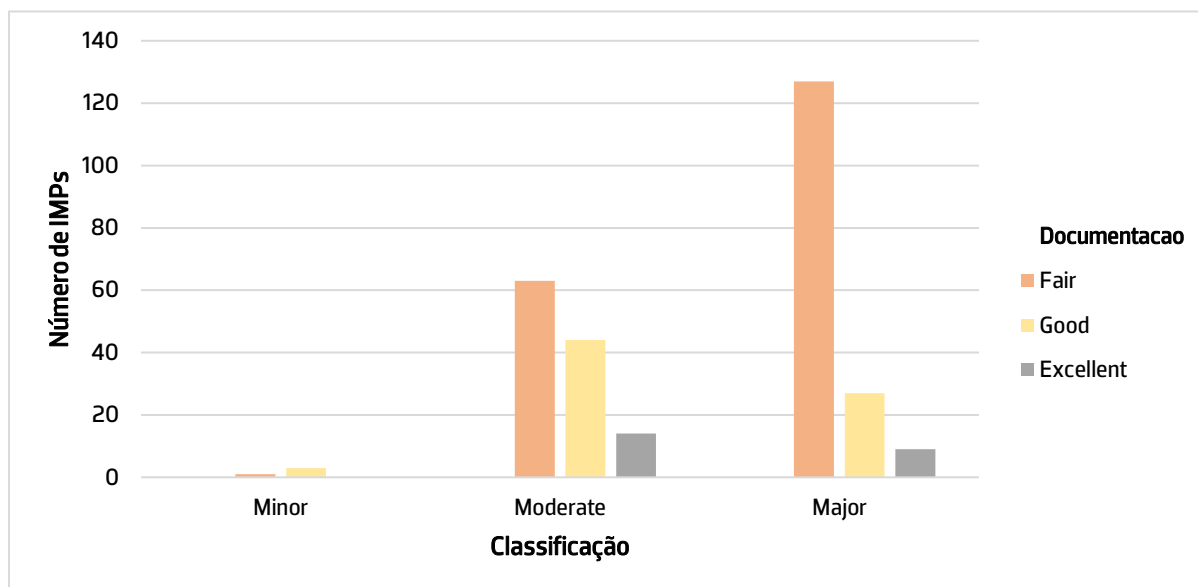
Variável	Número de IMPs (%)
<b>Classe das IMPs</b>	
<i>Minor</i>	4 (1,4%)
<i>Moderate</i>	121 (42,0%)
<i>Major</i>	163 (56,6%)
<b>Mecanismo de Interação</b>	
Farmacodinâmica	139 (48,3%)
Farmacocinética	89 (30,9%)
Desconhecido	60 (20,8%)
<b>Documentação de Suporte associada à determinação de IMPs</b>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

No que se trata da associação entre a classificação das interações medicamentosas e da documentação existente que define as interações, é possível verificar-se na tabela 6 e no gráfico 1, que aproximadamente 78% das interações *major* apresentam documentação de suporte *fair* e apenas 5,5% documentação *excellent*.

Relativamente à classificação das IMPs *minor*, 75% apresenta documentação de suporte *good* e 25% *fair*, sendo que nenhuma das interações deste grupo apresentam documentação que a suportem do tipo *excellent*.

**Tabela 6** –Relação entre as classes de IMPs e a documentação de suporte à determinação das interações.

		Classificação IMPs		
		Minor	Moderate	Major
Documentação de Suporte	Fair	1 (25,0%)	63 (52,1%)	127 (77,9%)
	Good	3 (75,0%)	44 (36,4%)	27 (16,6%)
	Excellent	0 (0,0%)	14 (11,6%)	9 (5,5%)



**Figura 1** - Relação entre as classes de IMPs e a documentação de suporte à determinação das interações.

### 4.3. Análise Qualitativa das IMPs

No que diz respeito aos fármacos envolvidos nas IMPs existentes na amostra, na tabela 7 estão apresentados os 132 fármacos, organizados em 24 classes terapêuticas, sendo que as classes de fármacos que estão presentes num maior número de interações são a dos anti-hipertensores, seguida dos antidepressivos e antidiabéticos orais, correspondendo às percentagens de 21,9%, 14,9% e 14,2%, respetivamente.

Por sua vez, as classes terapêuticas de fármacos que mais interagem entre si estão apresentadas na tabela 8, assim como os efeitos adversos associados às potenciais interações.

No que concerne ao fármaco mais vezes presente em interações medicamentosas, este apresentou-se como sendo o Ácido Acetilsalicílico (AAS), presente 44 vezes em IMPs, seguido da Metformina, que está presente em 34 potenciais interações.

A interação entre estes dois fármacos foi também uma das mais prevalentes, sendo evidenciada 9 vezes na amostra. Foram ainda descritas 4 interações entre o ácido acetilsalicílico e fármacos compostos por metformina associada a um outro antidiabético oral, entre eles a sitagliptina, a vildagliptina e a

empaglifozina, perfazendo um total de 13 interações, ou seja, 4,5% da totalidade de IMPs, causadas pela toma concomitante do AAS e de um fármaco contendo metformina na sua composição.

**Tabela 7** – Classes farmacoterapêuticas presentes em IMPs.

Variável	Número (%)
<b>Classe Farmacológica</b>	
Analgésicos	23 (4,0%)
Ansiolíticos	48 (8,3%)
Antiagregantes Plaquetários	62 (10,8%)
Anticoagulantes Orais	6 (1,0%)
Antidiabéticos Injetáveis	2 (0,3%)
Antidiabéticos Orais	82 (14,2%)
Antidepressivos	86 (14,9%)
Andislipidémicos	28 (4,9%)
Antieméticos	4 (0,7%)
Antiepiléticos	11 (1,9%)
Anti-Hipertensores	126 (21,9%)
Anti-Histamínicos	1 (0,2%)
Anti-Inflamatórios	21 (3,6%)
Antiparkinsonianos	1 (0,2%)
Anti-Psicóticos	33 (5,7%)
Fármacos usados em Glaucoma	2 (0,3%)
Fármacos usados em Urologia	2 (0,3%)
Inibidores da Bomba de Prótons	12 (2,1%)
Insulinas	9 (1,6%)
Psicoanaléticos	7 (1,2%)
Terapêutica Cardíaca	5 (0,9%)
Terapêutica Inalatória para Afeções Respiratórias	2 (0,3%)
Terapêutica da Tiróide	2 (0,3%)
Vitaminas	1 (0,2%)

**Tabela 8** – Classes farmacoterapêuticas mais prevalentes em IMPs e efeitos potenciais dessas interações.

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

## 5. Discussão

Com o aumento gradual do número de fármacos autorizados e introduzidos no mercado, tem havido um conseqüente aumento de relatos de interações medicamentosas, tendo, por isso, o estudo das IMs vindo a tornar-se cada vez mais importante (Ansari, 2010).

Apesar dos benefícios notórios associados à prescrição de múltiplos fármacos de modo a tratar ou controlar doenças e aumentar ou manter a qualidade de vida dos doentes, essa prescrição deve ser contrabalançada com os riscos que acarreta.

Um dos riscos mais prevalentes e que devem ser tomados em conta aquando da administração de mais do que um fármaco é o de surgimento de IMs, que aumentam e potenciam reações adversas medicamentosas (Hanlon et al., 2017).

### 5.1. Caracterização da Amostra

No presente estudo foram recolhidos dados maioritariamente pertencentes a utentes do sexo feminino, sendo que, na amostra recolhida, o número de fármacos prescritos por receita médica varia entre 1 e 13 fármacos, havendo uma maior prevalência de receitas médicas com 3 fármacos prescritos.

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

Esta percentagem vai de encontro a outros estudos, entre os quais uma análise transversal da base de dados SHARE (Survey of Health, Ageing, and Retirement in Europe), que demonstrou que a prevalência de polimedicação em adultos com mais de 65 anos, definida como a toma concomitante de 5 ou mais fármacos, encontra-se entre 26,3% e 39,9% em 17 países europeus e Israel (Midão et al., 2018).

Um outro estudo realizado na Dinamarca, em 2016, demonstrou que a prevalência de polimedicação no país oscila entre 7,0% na população entre 40 e 49 anos de idade, e 66,0% na população com 90 anos de idade ou mais, havendo, portanto, uma grande variação da prevalência de polimedicação, sendo que a mesma aumenta tendencialmente com a idade. Esse aumento está relacionado com o surgimento de doenças crónicas que exigem terapia farmacológica para controlo das mesmas (Kornholt et al., 2020).

No que se trata das prescrições médicas recolhidas com mais do que um fármaco prescrito, é possível verificar-se que 132 receitas apresentam pelo menos uma interação medicamentosa potencial. Em termos percentuais, aproximadamente metade das prescrições apresentam pelo menos uma interação entre as linhas de prescrição, sendo esta uma percentagem aproximada à apresentada no estudo realizado por Melgaço et al. (2011), no qual, entre as prescrições analisadas, 77,5% apresentaram no mínimo uma interação medicamentosa potencial.

## 5.2. Análise Quantitativa das IMPs

Na totalidade da amostra foram então descritas 288 IMPs em 132 prescrições médicas, sendo que exatamente 50% dessas prescrições apresentam apenas uma potencial interação fármaco-fármaco e existe uma prescrição com nove IMPs.

No que se trata da classificação das IMPs presentes na amostra, é possível verificar-se que em 56,6% dos casos, são classificáveis como interações medicamentosas potenciais *major*, ou seja, independentemente de algum efeito nefasto efetivamente ocorrer, as utilizações concomitantes dos fármacos envolvidos apresentam uma elevada probabilidade de despoletar IMs possivelmente fatais, que envolvem danos permanentes ou que requererem intervenção médica urgente para minimizar efeitos adversos graves causadas pelas mesmas (BMJ Group & The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2015).

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

Relativamente aos mecanismos de interação, o mecanismo que se demonstrou mais prevalente na amostra é o de farmacodinâmica. Este resultado vai de acordo com outros estudos, como o publicado em 2018 por Nightingale et al, que demonstrou que o mecanismo de interação de farmacodinâmica, entre a terapêutica farmacológica de adultos com patologias oncológicas, era 87%, ao passo que mecanismos de farmacocinética seriam responsáveis por apenas 13% das IMPs. Este estudo utilizou a mesma base de dados do presente estudo, Micromedex®, para análise da terapêutica farmacológicas dos doentes.

Por outro lado, num estudo realizado por Puspitasari et al. o mecanismo de interação mais prevalente foi o farmacocinético, com prevalência de 51,1%. Este estudo analisa apenas IMs associadas a fármacos antihipertensores.

Deste modo, quase metade das interações potenciais estão relacionadas com efeitos similares ou antagónicos dos fármacos envolvidos e cerca de 21,0% das interações apresentam um mecanismo desconhecido, de acordo com a base de dados utilizada.

Ainda relativamente à classificação das IMPs, a base de dados Micromedex® apresenta, para cada uma das interações, uma categorização no que se trata da documentação científica existente, associada à determinação das mesmas. Tendo isto em conta, 191 das interações medicamentosas descritas apresentam documentação de suporte *fair*, sendo esta a denominação apresentada pela base de dados sempre que a documentação científica disponível é reduzida.

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

científica associada à determinação dessas IMs é, na sua maioria, reduzida (Tannenbaum & Sheehan, 2014).

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

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

### **5.3. Análise Qualitativa das IMPs**

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

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

De entre os anticoagulantes orais prescritos 6 vezes ao longo da amostra, realça-se a varfarina, visto que apresenta um elevado potencial de interação com outros fármacos, devido ao seu extenso metabolismo hepático e estreito índice terapêutico (Andersen et al., 2019).

No que se trata das classes terapêuticas que mais interagem entre si, é verificável que os anti-hipertensores e os antidiabéticos orais são os que apresentam maior percentagem na amostra. Estes fármacos, quando administrados em conjunto, podem resultar num metabolismo alterado da glicose e consequente perda de controlo glicémico por parte do doente, pelo que o mesmo deve manter uma monitorização recorrente dos seus níveis de glicose no sangue (May & Schindler, 2016).

Em 2015, Samardzic & Bacic-Vrca apresentaram resultados semelhantes aos do presente estudo, visto que, de entre os fármacos mais comuns em interações medicamentosas com antidiabéticos, realçavam-se os fármacos diuréticos, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, os beta-bloqueadores e os bloqueadores de recetores da angiotensina II, sendo estes fármacos utilizados no controlo da hipertensão arterial.

Por sua vez, e correspondendo a 8,3% das IMPs presentes na amostra, as interações entre antiagregantes plaquetários, tal como o AAS na dosagem de 100mg e 150mg, e anti-hipertensores, estará

relacionada com a inibição, por parte do AAS, da formação da prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), um vasodilatador potente envolvido no controlo da pressão arterial, provocando, assim, a diminuição do efeito hipotensor do agente anti-hipertensor, como indicado no estudo de Costa et al., de 2017.

Esta interação, é, porém, questionada por alguns autores, visto que esse impedimento ocorre mais facilmente em dosagens mais elevadas do AAS, devido ao efeito inibitório da ciclo-oxigenase-2 (COX-2), essencialmente verificável na dosagem de 500mg deste princípio ativo (Leinonen et al., 2011).

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

Deste modo, sendo o surgimento de arritmias cardíacas um dos efeitos adversos estudados relativos à toma de antidepressivos e antipsicóticos, devido ao prolongamento do intervalo QT, o uso concomitante de fármacos destas classes leva a um aumento da possibilidade da mesma reação adversa ocorrer (Sicouri & Antzelevitch, 2018).

A síndrome serotoninérgica, por sua vez, é uma condição que resulta do aumento da atividade serotoninérgica do sistema nervoso central e periférico, causada pela toma de fármacos que atuam sobre os recetores da serotonina no organismo, realçando-se os antidepressivos, que, quando tomados de forma concomitante, poderão estimular excessivamente os recetores 5-HT<sub>2A</sub>, resultando, em última instância, numa situação fatal, havendo efeito aditivo dos dois fármacos (Francescangeli et al., 2019).

#### **5.4. Mecanismos de Interações Medicamentosas**

Fármacos anticoagulantes como a varfarina, e antilipidémicos, especificamente estatinas como a sinvastatina e a atorvastatina, apresentam-se prescritos de forma recorrente nas receitas médicas recolhidas, sendo que estes fármacos possuem um elevado potencial para o surgimento de interações medicamentosas *major* quando administrados com outros fármacos, pelo que se torna importante abordar os seus mecanismos de interação (Andersen et al., 2019).

Os anticoagulantes orais são utilizados na profilaxia e tratamento de trombozes, sendo que a sua prescrição ocorre essencialmente em doentes idosos polimedicados e que apresentam muitas vezes comorbilidades, tornando-os particularmente suscetíveis a IMs. Devido às especificações deste grupo de fármacos, as IMs podem apresentar consequências graves, levando potencialmente a hemorragias críticas (Crader et al., 2021).

As interações com varfarina podem ocorrer ao nível da sua metabolização, quer pela potenciação, quer pela inibição do citocromo P450, apresentando-se, nesse caso, uma interação farmacocinética. A varfarina é administrada sob a forma de uma mistura racémica: R-varfarina e S-varfarina, sendo o segundo isómero metabolizado pela isoenzima CYP2C9. Assim, quando administrado em conjunto com um inibidor deste citocromo, a varfarina apresenta um efeito anticoagulante aumentado, aumentando o

seu risco de causar hemorragias. O contrário acontece quando é administrado concomitantemente com um indutor CYP2C9, diminuindo o efeito anticoagulante do fármaco e o seu potencial terapêutico. Deste modo, sendo os antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de serotonina, como a paroxetina e a fluoxetina, inibidores do CYP2C9, a toma simultânea com a varfarina é contraindicada (Tan & Lee, 2021).

Em termos farmacodinâmicos, a utilização simultânea de varfarina e fármacos diuréticos, por exemplo, pode levar a interações causadas pela redução do volume plasmático inerente ao mecanismo de atuação dos fármacos diuréticos, levando a um aumento da concentração de fatores de coagulação no doente que podem alterar o efeito anticoagulante da varfarina (Andersen et al., 2019).

As estatinas, por sua vez, fármacos inibidores da HMG-CoA redutase, são largamente prescritas como terapêutica farmacológica no controlo de dislipidemias. Este grupo de fármacos demonstrou-se eficaz na redução dos níveis de colesterol LDL (*low density lipoprotein*) e triglicerídeos, e aumento potencial dos níveis de HDL (*high density lipoprotein*).

Posto isto, as estatinas são consideradas eficazes e seguras, porém os seus efeitos adversos a nível muscular são uma das principais preocupações dos profissionais aquando da prescrição destes fármacos antilipidémicos (Hirota et al., 2020).

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

A inibição do metabolismo hepático das estatinas pela utilização simultânea de fármacos inibidores do CYP3A4 – enzima importante na farmacocinética destes fármacos – como é exemplo a amlodipina, o alprazolam e a amiodarona, podem resultar num aumento da toxicidade destes fármacos a nível muscular, pelo que a utilização concomitante com esses fármacos é contraindicada (Bellosta & Corsini, 2017).

## **5.5. Limitações e Perspetivas Futuras**

O presente estudo apresenta algumas limitações, entre as quais o facto de não terem sido recolhidos dados num maior período de tempo e numa área mais abrangente, de forma a conduzir a uma maior amostra e não limitando, assim, a força estatística dos resultados obtidos.

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

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

Os dados relativos às linhas de prescrição médica foram analisados apenas numa base de dados (Micromedex®), porém, a análise e comparação com outras plataformas pode ser uma mais-valia para o estudo, sendo uma perspetiva a ter em conta no futuro.

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

## 6. Conclusão

As interações medicamentosas apresentam-se, cada vez mais, como sendo fatores representativos do surgimento de problemas de saúde, causando internamentos hospitalares e admissões nas urgências hospitalares. Assim, o estudo das interações medicamentosas potenciais apresenta um papel importante na diminuição da probabilidade de as mesmas ocorrerem, visto que, através da análise das mesmas, é possível o delineamento de estratégias para limitar a toma de fármacos que interajam entre si.

A resposta clínica a um tratamento depende muitas vezes da coadministração de fármacos, mas também devem ser tidos em conta outros fatores característicos dos doentes, entre os quais a idade, as suas patologias e as alterações genéticas ou fisiológicas que apresentam, de forma que o tratamento farmacológico se mostre vantajoso e que os riscos associados ao mesmo não ultrapassem os benefícios.

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

O número de doentes polimedicados aproxima-se de um terço do total da amostra e os estudos associados à determinação das IMs demonstraram-se reduzidos, levando muitas vezes à determinação de interações tendo em conta apenas o estudo da farmacologia dos fármacos de forma individualizada, e não especificamente a maneira como estes poderão atuar quando em administração concomitante com outros.

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

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

## 7. Referências Bibliográficas

- Andersen, L., Poulsen, B., Poulsen, M., & Krogh, M. (2019). Major drug interactions. In *The ESC Handbook on Cardiovascular Pharmacotherapy*. Oxford, UK: Oxford University Press. Disponível em: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780198759935.001.0001/med-9780198759935-chapter-23>. Acesso em: 22 Agosto 2021.
- Andersson, M.L., Böttiger, Y., Kockum, H. and Eiermann, B. (2018). High Prevalence of Drug–Drug Interactions in Primary Health Care is Caused by Prescriptions from other Healthcare Units. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 122: 512–516. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12939>.
- Ansari J. (2010). Drug interaction and pharmacist. *Journal of young pharmacists : JYP*, 2(3), 326–331. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.66807>.
- Bellosta, S., & Corsini, A. (2017). Statin drug interactions and related adverse reactions: an update. *Expert Opinion on Drug Safety*, 17(1), 25–37. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1394455>.
- BMJ Group, The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2015). *British National Formulary – Interactions*, BNF 69, 898 – 899.
- Brewer, Linda & Williams, David. (2012). Drug interactions that matter. *Medicine*, 40. 371–375. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2012.04.008>
- Cascorbi, I. (2012). Drug interactions—principles, examples, and clinical consequences. *Deutsches Ärzteblatt International*, 109(33–34), 546.
- Corrie, K. & Hardman, JG. (2020). Mechanisms of drug interactions: pharmacodynamics and pharmacokinetics, *Anaesthesia and intensive care medicine*, <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2020.02.004>
- Costa, A. C., Reina-Couto, M., Albino-Teixeira, A., & Sousa, T. (2017). Aspirin and blood pressure: Effects when used alone or in combination with antihypertensive drugs. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*, 36(7–8), 551–567.
- Crader MF, Johns T, Arnold JK. Warfarin Drug Interactions. (2021). [Atualizado a 19Jul2021]. Em: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441964/>. Acesso em: 20 Setembro 2021.
- Fortin, M.F. (1999). O processo de investigação: da concepção à realização. Loures: Lusociência.
- Francescangeli, J., Karamchandani, K., Powell, M., & Bonavia, A. (2019). The serotonin syndrome: from molecular mechanisms to clinical practice. *International Journal Of Molecular Sciences*, 20(9), 2288.
- Grattagliano, I., Portincasa, P., D'Ambrosio, G., Palmieri, V. O., & Palasciano, G. (2010). Avoiding drug interactions: here's help: you can't count on an electronic prescribing system to catch all

potential drug–drug interactions. These at-a-glance tables will help you minimize risk. *Journal of Family Practice*, 59(6), 322–329.

- Guthrie, B., Makubate, B., Hernandez-Santiago, V., & Dreischulte, T. (2015). The rising tide of polypharmacy and drug–drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC medicine*, 13, 74. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0322-7>
- Hanlon, J. T., Perera, S., Newman, A. B., Thorpe, J. M., Donohue, J. M., Simonsick, E. M., Shorr, R. I., Bauer, D. C., Marcum, Z. A., & Health ABC Study (2017). Potential drug–drug and drug–disease interactions in well-functioning community-dwelling older adults. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 42(2), 228–233. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12502>
- Hill M., Hill A. (2007) *Investigação por Questionário*, Edições Sílabo, 2ª Edição. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.2/8497>
- Hines, L. E., Malone, D. C., & Murphy, J. E. (2012). Recommendations for generating, evaluating, and implementing drug–drug interaction evidence. *Pharmacotherapy*, 32(4), 304–313. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.2012.01024.x>
- Hirota, T., Fujita, Y., & Ieiri, I. (2020). An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins. *Expert Opinion On Drug Metabolism & Toxicology*, 16(9), 809–822. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1801634>
- Holm, J., Eiermann, B., Eliasson, E., & Mannheimer, B. (2014). A limited number of prescribed drugs account for the great majority of drug–drug interactions. *European journal of clinical pharmacology*, 70(11), 1375–1383. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1745-3>
- Infarmed (2020). *Monitorização do Consumo de Medicamentos*. Ministério da Saúde: Lisboa.
- Infarmed (2021). *Prontuário Terapêutico Online – Anexo 7: Interações importantes*. Disponível em: <https://app10.infarmed.pt/prontuario/navegavalores.php?id=522>. Acesso em: 12 janeiro 2021.
- Instituto Nacional de Estatística (2020). *Esperança Média de Vida à Nascimento*. Disponível em: [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_indicadores&indOcorrCod=0004162&contexto=bd&selTab=tab2](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0004162&contexto=bd&selTab=tab2). Acesso em: 10 junho 2020.
- Jonker, D., Visser, S., Vandergraaf, P., Voskuyl, R., & Danhof, M. (2005). Towards a mechanism-based analysis of pharmacodynamic drug–drug interactions in vivo. *Pharmacology & Therapeutics*, 106(1), 1–18. <https://doi:10.1016/j.pharmthera.2004.10.014>.
- Kim, S. H., Suh, Y., Ah, Y. M., Jun, K., & Lee, J. Y. (2019). Real-world prevalence of potential drug–drug interactions involving oral antineoplastic agents: a population-based study. *Supportive Care In Cancer: Official Journal Of The Multinational Association Of Supportive Care In Cancer*. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05204-2>
- Kornholt, J., & Christensen, M. B. (2020). Prevalence of polypharmacy in Denmark. *Dan med J*, 1.

- Leinonen, V. M., Varis, J., Vesalainen, R., Päivärinta, J., Sillanpää, M., & Kantola, I. (2011). Low-dose acetylsalicylic acid and blood pressure control in drug-treated hypertensive patients. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation: official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 18(1), 136–140. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e32833ace3a>
- Lenth, R. V. (2006–9). Java Applets for Power and Sample Size [Computer software]. Consultado em março de 2021. Disponível em: <http://www.stat.uiowa.edu/~rlenth/Power>
- Liu, A., Wu, Q., Guo, J., Ares, I., Rodríguez, J. L., Martínez-Larrañaga, M. R., ... & Martínez, M. A. (2019). Statins: adverse reactions, oxidative stress and metabolic interactions. *Pharmacology & therapeutics*, 195, 54–84.
- May, M., & Schindler, C. (2016). Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 7(2), 69–83.
- May, M., & Schindler, C. (2016). Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 7(2), 69–83.
- Melgaço, T. B., Carrera, J. S., Nascimento, D. E. B., & Maia, C. D. S. F. (2011). *Polifarmácia e ocorrências de possíveis interações medicamentosas*. Rev Paraense Med [Internet], 25(1).
- Meslin, S., Zheng, W. Y., Day, R. O., Tay, E., & Baysari, M. T. (2018). Evaluation of Clinical Relevance of Drug-Drug Interaction Alerts Prior to Implementation. *Applied clinical informatics*, 9(4), 849–855. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676039>
- Midão L., Giardini A., Menditto E. (2018). Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Arch Gerontol Geriatr*, 78: 213–220.
- Nightingale, G., Pizzi, L. T., Barlow, A., Barlow, B., Jacisin, T., McGuire, M. & Chapman, A. (2018). The prevalence of major drug-drug interactions in older adults with cancer and the role of clinical decision support software. *Journal of Geriatric Oncology*, 9(5), 526–533.
- Nusair, M. B., Al-Azzam, S. I., Arabyat, R. M., Amawi, H. A., Alzoubi, K. H., & Rabah, A. A. (2020). The prevalence and severity of potential drug-drug interactions among adult polypharmacy patients at outpatient clinics in Jordan. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28(2), 155–160.
- Osterhoudt KC, Penning JC. (2011) Drug toxicity and poisoning. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw-Hill. p. 77-8, 763.
- Palleria, C., Di Paolo, A., Giofrè, C., Caglioti, C., Leuzzi, G., Siniscalchi, A. & Gallelli, L. (2013). Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 18(7), 601.
- Patton, K., & Borshoff, D. C. (2018). Adverse drug reactions. *Anaesthesia*, 73 Suppl 1, 76–84. <https://doi.org/10.1111/anae.14143>

- Phansalkar, S., Desai, A. A., Bell, D., Yoshida, E., Doole, J., Czochanski, M., ... & Bates, D. W. (2012). High-priority drug–drug interactions for use in electronic health records. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 19(5), 735–743.
- Puspitasari, H. P., Aslani, P., & Krass, I. (2009). A review of counseling practices on prescription medicines in community pharmacies. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 5(3), 197–210.
- Quest DW (2008). Stockley's drug interactions. 8th edition; Stockley's drug interactions 2008 pocket companion. *Canadian Family Physician*, 54(7):1025.
- Rao Gajula, S. N., Reddy, G. N., Reddy, D. S., & Sonti, R. (2020). Pharmacokinetic drug–drug interactions: an insight into recent US FDA-approved drugs for prostate cancer. *Bioanalysis*, 12(22), 1647–1664.
- Rekić, D., Reynolds, K. S., Zhao, P., Zhang, L., Yoshida, K., Sachar, M., Piquette Miller, M., Huang, S. M., & Zineh, I. (2017). Clinical Drug–Drug Interaction Evaluations to Inform Drug Use and Enable Drug Access. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106(9), 2214–2218. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.04.016>
- Rodrigues, Aline Teotonio, Stahlschmidt, Rebeca, Granja, Silvia, Pilger, Diogo, Falcão, Antonio Luis Eiras, & Mazzola, Priscila Gava. (2017). Prevalence of potential drug–drug interactions in the intensive care unit of a Brazilian teaching hospital. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53(1), e16109. Epub April 20, 2017. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902017000116109>
- Ryu, J. Y., Kim, H. U., & Lee, S. Y. (2018). Deep learning improves prediction of drug–drug and drug–food interactions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(18), E4304–E4311. <https://doi.org/10.1073/pnas.1803294115>
- Saha, N. (2018). Clinical pharmacokinetics and drug interactions. In *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research*. Academic Press, 81–106. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802103-3.00006-7>.
- Samardzic, I., & Bacic-Vrca, V. (2015). Incidence of potential drug–drug interactions with antidiabetic drugs. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70(6), 410–415.
- Serviço Nacional de Saúde (2018). *Retrato da Saúde*. Ministério da Saúde: Lisboa.
- Serviço Nacional de Saúde (2020). *Relatório Anual 2019 – Acesso a Cuidados de Saúde nos Estabelecimentos do SNS e Entidades Convencionadas*. Ministério da Saúde: Lisboa.
- Sharifi, H., Hasanloei, M. A. V., & Mahmoudi, J. (2014). Polypharmacy-induced drug–drug interactions: threats to patient safety. *Drug research*, 64(12), 633–637.

- Sicouri, S., & Antzelevitch, C. (2018). Mechanisms underlying the actions of antidepressant and antipsychotic drugs that cause sudden cardiac arrest. *Arrhythmia & electrophysiology review*, 7(3), 199.
- Tan, C. S. S., & Lee, S. W. H. (2021). Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: A systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(2), 352–374. <https://doi.org/10.1111/bcp.14404>
- Tannenbaum, C. & Sheehan, N. L. (2014). Understanding and preventing drug–drug and drug–gene interactions. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 7:4, 533–544, <https://doi.org/10.1586/17512433.2014.910111>
- Vincent K. (2019). *Gastritis and peptic ulcer disease*. Kellerman RD, Rakel DP, eds. Conn's Current Therapy 2019. Philadelphia, PA: Elsevier:204–208
- Wang, B. (2008). *Drug–Drug Interactions in Pharmaceutical Development*. In A. P. Li (Ed.) (pp. 2–5). John Wiley & Sons.
- Whalen, K., In Feild, C., & In Radhakrishnan, R. (2019). In *Lippincott illustrated reviews: Pharmacology*. Philadelphia: Wolters Kluwer 2019.
- World Health Organization. (1972). *International Drug Monitoring: The Role of National Centers*. Technical Report Series No. 498, World Health Organization, Geneva.
- World Health Organization. (2005). *WHO Drug Information*. Vol 19, 3–4. World Health Organization, Geneva.

## Anexo I – Formulário de Recolha de Dados



### Dissertação de Mestrado - Formulário de Recolha de Dados

O presente formulário tem como objetivo a recolha de dados para o projeto de dissertação de Mestrado em Farmácia intitulado "Interações Medicamentosas Potenciais: Uma Análise" da estudante Ana Rita Primo Ferreira Oliveira, sob orientação do Professor Dr. Ângelo Jesus da Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.

O acesso ao presente formulário é restrito pelo que não deve ser partilhado.

Todas as informações relativas às prescrições devem ser submetidas sem indicação de qualquer dado pessoal do doente ou prescritor, de forma a garantir o anonimato dos mesmos.

Para cada prescrição é necessário uma submissão ao formulário, pelo que este deve ser preenchido de forma individual para cada receita médica, correspondente a um só paciente.

A investigadora encontra-se disponível para qualquer esclarecimento adicional através do email [anaritaprimoliveira@gmail.com](mailto:anaritaprimoliveira@gmail.com).

Obrigada pela colaboração.

**\*Obrigatório**

Em que concelho está inserida a Farmácia? \*

A sua resposta

Qual o género do utente? \*

- Feminino
- Masculino

**Seguinte**

Quantos medicamentos estão prescritos? \*

- 1 fármaco
- 2 fármacos
- 3 fármacos
- 4 fármacos
- 5 fármacos
- 6 fármacos
- Mais de 6 fármacos

Para cada um dos fármacos prescritos indique DCI, dosagem e posologia (caso seja apresentada). \*

A sua resposta

Escreva aqui alguma observação adicional que considere relevante.

A sua resposta

[Anterior](#)

[Submeter](#)