

**Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas René Rachou
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde**

**DETECÇÃO E AVALIAÇÃO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
POTENCIALMENTE PREJUDICIAIS EM IDOSOS: PROJETO BAMBUÍ**

por

Mariana Michel Barbosa

**Belo Horizonte
Junho/2014**

DISSERTAÇÃO MSC-CPqRR

M.M. BARBOSA

2014

**Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas René Rachou
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde**

**DETECÇÃO E AVALIAÇÃO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
POTENCIALMENTE PREJUDICIAIS EM IDOSOS: PROJETO BAMBUÍ**

por

Mariana Michel Barbosa

**Dissertação apresentada com vistas à
obtenção do Título de Mestre em Ciências na
Área de concentração Saúde Coletiva.**

**Orientação: Prof. Antônio Ignácio de Loyola
Filho**

**Co-Orientação: Prof. Francisco de Assis
Acurcio**

Belo Horizonte

Junho/2014

Catálogo-na-fonte

Rede de Bibliotecas da FIOCRUZ

Biblioteca do CPqRR

Segemar Oliveira Magalhães CRB/6 1975

B238 Barbosa, Mariana Michel.

2014

Detecção e avaliação das interações medicamentosas potencialmente prejudiciais em idosos: projeto Bambuí / Mariana Michel Barbosa. – Belo Horizonte, 2014.

XIII, 34 f.: il.; 210 x 297mm.

Bibliografia: f.: 39 - 47

Dissertação (Mestrado) – Dissertação para obtenção do título de Mestre em Ciências pelo Programa de Pós - Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Pesquisas René Rachou. Área de concentração: Saúde Coletiva.

1. Idoso/fisiologia 2. Uso de Medicamentos/normas 3. Interações de Medicamentos/fisiologia I. Título. II. Loyola Filho, Antônio Ignácio de (Orientação). III. Acurcio, Francisco de Assis (Co-orientação).

CDD – 22. ed. – 305.26

**Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas René Rachou
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde**

**“DETECÇÃO E AVALIAÇÃO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
POTENCIALMENTE PREJUDICIAIS EM IDOSOS: PROJETO BAMBUÍ”**

por

Mariana Michel Barbosa

Foi avaliada pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Antônio Ignácio de Loyola Filho (Presidente)

Prof. Dra. Juliana Álvares

Prof. Dra. Andréa Queiroz Ribeiro

Suplente: Prof. Dra. Josélia Oliveira Araújo Firmo

Dissertação defendida e aprovada em: 06/06/2014

“É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas, mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta, onde não conhecem nem vitória, nem derrota.” (Theodore Roosevelt)

Dedicatória

Aos meus pais, Carlos e Vanil, pelo imenso amor ao dedicaram as suas vidas em prol da minha educação.

Agradecimentos

Aos professores do Centro de Pesquisa René Rachou pela dedicação e entusiasmos ao compartilhar suas experiências e conhecimentos tão necessários.

Aos moradores de Bambuí que tornaram possível a realização dessa e de outras relevantes pesquisas.

Aos funcionários do Centro de Pesquisa René Rachou e da Escola de Saúde Pública de Minas Gerais que tornaram o ambiente propício para o aprendizado.

A Prefeitura Municipal de Ibité que me deu a oportunidade de conhecer o desafio da prática da Saúde Pública.

Aos colegas e mestres da Universidade Federal de Minas Gerais que compartilharam comigo seus vastos conhecimentos de forma leve e divertida.

Ao meu namorado, familiares e amigos que compreenderam as minhas faltas, por terem ciência que se trata da realização de um sonho.

Sumário

Lista de figuras	ix
Lista de tabelas	x
Lista de abreviaturas e símbolos	xi
Resumo	xii
Abstract	xiii
1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	20
2.1 OBJETIVO GERAL	20
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
3 MATERIAIS E METÓDOS.....	21
3.1 Área e população de estudo	21
3.2 Variáveis de estudo e coleta de dados	21
3.3 Análise dos dados.....	23
3.4 Aspectos éticos	23
4 RESULTADOS	24
5 DISCUSSÃO	33
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

Lista de figuras

Figura 1: Fluxograma da população de estudo.....	24
--	----

Lista de tabelas

Tabela 1: Características sociodemográficas, de condições de saúde e de utilização de serviços de saúde da população de estudo (consumiram dois ou mais medicamentos) e em função da exposição às Interações Medicamentosas Potencialmente Prejudiciais.....26

Tabela 2: Interações medicamentosas potencialmente prejudiciais de maior gravidade presentes entre 1.132 integrantes da linha-base da coorte idosa de Bambuí que consumiram dois ou mais medicamentos.....27

Tabela 3: Princípios ativos mais frequentemente envolvidos nas Interações Medicamentosas Potencialmente Prejudiciais.....28

Tabela 4: Resultados das análises univariada e multivariada das características sociodemográficas, de condições de saúde e utilização de serviços de saúde associadas ao risco de IMPPs.....29

Lista de abreviaturas e símbolos

AINE: Anti-inflamatório não esteroidal

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical

COX 2: Ciclo-oxigenase 2

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IBOPE: Instituto Brasileiro de Opinião e Estatística

IC: Intervalo de Confiança

IMPs: Interações Medicamentosas Potencialmente

IMPPs: Interações Medicamentosas Potencialmente Prejudiciais

KCl: Cloreto de potássio

OR: Odds Ratio

Ref.: Referencial

SABE (Saúde, Bem Estar e Envelhecimento)

SGBD: Sistema Gerenciador de Banco de Dados

SM: Salário Mínimo

WHO: World Health Organization

Resumo

O presente trabalho teve como objetivo determinar a prevalência e os fatores associados a interações medicamentosas potencialmente prejudiciais (IMPPs) entre idosos (60 + anos de idade) residentes na cidade de Bambuí, bem como identificar os princípios ativos mais frequentemente envolvidos nesses eventos e caracterizar essas interações quanto à gravidade. Participaram do estudo 1.132 idosos que utilizaram dois ou mais medicamentos simultaneamente. Esses participantes eram predominantemente do sexo feminino (68,6%), com idade entre 60-69 anos (54,8%), e 84,2% apresentavam pelo menos uma das doenças crônicas pesquisadas. Foram consumidos em média 4,2 medicamentos por participantes, e a prevalência do uso de cinco ou mais fármacos foi de 36,1%. A prevalência de IMPPs foi de 11,9%, das quais 13,2% foram classificadas como maiores e 66,5% moderadas. Os medicamentos mais frequentemente envolvidos em IMPPs foram diclofenaco (10,2%) e efedrina (9,8%) e a associação mais comum foi a de teofilina + efedrina (18,2%). As classes terapêuticas com atuação sobre o aparelho cardiovascular (36,8%) e sistema músculo esquelético (27,8%) foram as mais frequentes. A ocorrência de IMPPs foi mais frequente entre os usuários de polifarmácia, entre aqueles submetidos à hospitalização e a um maior número de consultas médicas, mas somente a polifarmácia permaneceu independentemente associada ao evento (OR= 4,49; IC 95% 2,93- 6,87). Na análise multivariada, as chances de exposição ao risco de IMPPs foram menores entre aqueles que apresentavam uma ou duas das condições crônicas investigadas, em comparação àqueles livres delas. O estudo constitui uma importante contribuição para a melhoria da qualidade de prescrição, integrando os esforços despendidos para reforçar as ações de farmacovigilância, especialmente na população idosa, em que os riscos no uso de medicamentos são agravados pela própria fisiologia do envelhecimento. Além disso, vem ajudar a preencher a carência de produção científica sobre o tema em populações idosas residentes em comunidade, em um cenário distinto do serviço de saúde, especialmente o hospitalar.

Abstract

This study aimed to determine the prevalence and factors associated with Potentially Harmful Drug-drug interactions (PHDDIs) in community-dwelling elderly people (60 + years) in Bambuí and identify the drugs most frequently involved in these events and characterize these interactions regard to severity. The study included 1,132 elderly people who used two or more drugs simultaneously. These participants were predominantly female (68.6%), aged between 60-69 years (54.8%), and 84.2 % had at least one of the studied chronic diseases. Were consumed on average 4.2 drugs per participant, and the median prevalence of consumed the five or more drugs was 36.1%. The prevalence of PHDDIs was 11.9%, of which 13.2% were classified as severe and 66.5% moderate. The drugs most frequently involved in PHDDIs were diclofenac (10.2%) and ephedrine (9.8%) and the most common combination was theophylline + ephedrine (18.2%). The therapeutic classes acting on cardiovascular system (36.8%) and musculoskeletal system (27.8%) were the most frequent in all PHDDIs. The occurrence of IMPPs was more frequent among users of polypharmacy among those undergoing hospitalization and with a greater number of medical visits, but only polypharmacy remained independently associated with the event (OR = 4.49, 95% CI 2.93 to 6.87). In multivariate analysis, the chance of exposure to PHDDIs were lower among those with one or two chronic conditions investigated, compared to those without these conditions. The study have a contribution relevant to improving quality of prescribing, integrating the efforts to strengthen pharmacovigilance actions, especially in the elderly population, where the risk the use of medicines are exacerbated by physiological problems own aging. Also, come help fill the lack of scientific literature on the topic in elderly populations residing in the community, in a distinctive setting of the health service, especially the hospital.

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional consiste na maior participação do segmento idoso na estrutura etária da população e é consequência, principalmente, da diminuição das taxas de fecundidade e aumento da expectativa de vida. Em 1980, os idosos (60 ou mais anos) respondiam por 6,1% da população brasileira, percentual que dobrou (12,1%) em 2012, e que deverá chegar a aproximadamente 30,0% em 2050, conforme indicam as projeções demográficas. Outro indicador do envelhecimento populacional é o índice de envelhecimento, que consiste no número de pessoas com 60 ou mais anos de idade por cada 100 pessoas menores de 15 anos de idade, em uma população. Entre 1980 e 2012, esse indicador mais que triplicou, passando de 12,9% para 44,7%. No início do século XX, a esperança de vida do brasileiro não ultrapassava os 33,5 anos, chegando a 74,8 anos para os nascidos em 2013; a taxa de fecundidade projetada para esse mesmo ano foi de 1,77 filho por mulher em idade reprodutiva (IBGE, 2012).

Essa transição demográfica é acompanhada por uma transição epidemiológica, processo no qual as doenças transmissíveis são substituídas pelas doenças crônico-degenerativas como principal componente da morbimortalidade, que se desloca dos grupos etários mais jovens para aqueles mais velhos, passando a existir um predomínio da morbidade sobre a mortalidade (SCHRAMM et al., 2004).

A maioria das doenças crônico-degenerativas demanda tratamento medicamentoso e, dessa forma, os idosos constituem o segmento populacional que mais consome medicamentos (VENTURINE et al., 2011; ROZENFELD, 2003). Estima-se que 23% da população brasileira consumam 60% da produção nacional de medicamentos, sendo a maioria desses usuários, constituída por pessoas idosas (FLORES & MENGUE, 2005). Vários estudos apontam o segmento populacional idoso como um grande usuário de medicamentos (SILVA et al., 2012; RIBEIRO et al., 2009; ROZENFELD 2003). Entre os idosos, os benefícios do uso do medicamento podem ser acompanhados por riscos indesejáveis, e nesse processo, alguns fatores se destacam, tais como as modificações orgânicas próprias do envelhecimento, a multiplicidade de prescritores e a polifarmácia.

No processo orgânico típico do envelhecimento ocorre redução do teor de água no organismo, fluxo sanguíneo hepático e função renal, o que ocasiona

alterações na absorção, biotransformação e excreção dos fármacos (BEYTH RJ & SHORR RI, 2002).

Nas terapias medicamentosas destinadas aos idosos, é bastante comum a existência de prescrições feitas por diferentes profissionais, o que tende a aumentar o risco de interações medicamentosas prejudiciais e a reduzir a adesão do paciente ao tratamento, pois na maioria das vezes os profissionais não procuram formular esquemas de administração integrados (FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, 2008; VEEHOF et al., 2000).

Alguns autores definem a polifarmácia como o consumo simultâneo de cinco ou mais medicamentos, e está presente em esquemas terapêuticos clássicos, com o objetivo de melhorar a eficácia desses medicamentos, reduzir suas toxicidades, ou tratar doenças coexistentes. Porém não existe um consenso dos autores sobre esse conceito (ROLLASON & VOGT, 2003). Estudos brasileiros junto a idosos, no âmbito ambulatorial, revelam uma prevalência do uso de cinco ou mais medicamentos variando entre 25,5% a 35,4% (SILVA et al., 2012; CARVALHO, 2007; LOYOLA FILHO et al., 2005; ROZENFELD et al., 2003).

Conforme já mencionado, ao lado dos benefícios esperados, o uso simultâneo de múltiplos medicamentos está associado ao aumento do risco de ocorrência de respostas iatrogênicas, toxicidades cumulativas, reações adversas ao tratamento e interações medicamentosas (PRYBYS et al., 2002; VASCO & BRATER, 1993). Além disso, a politerapia medicamentosa favorece sinergismos e antagonismos não desejados e impulsiona gastos excedentes com fármacos de uso supérfluo (ROZENFELD, 2003). Nesse cenário, aumenta a probabilidade da perda de adesão ao regime terapêutico (por parte de quem utiliza o medicamento) e ocorrência de erros de medicação (por parte de quem prescreve) (PRYBY et al., 2002; VASCO & BRATER, 1993). Por exemplo, a incidência de erros de medicação em idosos que utilizam apenas um medicamento é de 15%, aumentando para 35% entre aqueles que utilizam quatro ou mais medicamentos (WOODWARD, 2003). Para cada medicamento utilizado pelo idoso, existe um aumento de 65% de chance de internação por complicações medicamentosas (ONDER et al., 2002).

A ocorrência de interações medicamentosas é um dos principais riscos envolvidos no uso de medicamento por idosos (KAWANO et al., 2006). Porém muitas vezes, elas não são identificadas, pois as alterações fisiológicas, comorbidades e o grande número de medicamentos usados pelos idosos são

complicadores da identificação das IMPPs. Algumas vezes as IMPPs são confundidas com efeitos adversos próprios de um dos medicamentos utilizados, um agravamento do estado de saúde, um curso normal das comorbidades ou a ineficácia do tratamento (BEYTH RJ & SHORR RI, 2002; SEYMOUR & ROUTLEDGE, 1998). Essa situação evidencia um importante problema de saúde pública que deve ser cuidadosamente acompanhado (THOMAS & ROUTLEDGE, 2003).

As interações medicamentosas potenciais descrevem a capacidade de um fármaco modificar a ação ou o efeito de outro medicamento administrado sucessiva ou simultaneamente (HANSTEN & HORN, 2009). Essa modificação da ação pode ser consequência da alteração da velocidade ou extensão da absorção, distribuição, biotransformação ou excreção, que se torna perceptível pelas mudanças de um ou mais parâmetros cinéticos, tais como concentração sérica máxima, concentração-tempo, tempo de meia vida e quantidade total dos fármacos excretados na urina (BYRNE, 2003). Todavia, as interações podem também ocorrer sem que haja modificação desses parâmetros farmacocinéticos, como se dá no caso das denominadas interações farmacodinâmicas. Esse tipo de interação, que geralmente ocorre no local de ação dos medicamentos (receptores farmacológicos) ou por meio de mecanismos bioquímicos específicos, é capaz de causar efeitos semelhantes (sinergismo) ou opostos (antagonismo) (BYRNE, 2003).

As interações medicamentosas podem ser benéficas e desejáveis, quando utilizadas com o objetivo de reduzir efeitos adversos, prolongar a duração de efeito ou permitir a redução da dose de uma das drogas (CORDEIRO et al., 2005). Por exemplo, no tratamento da hipertensão arterial grave, a combinação de medicamentos com mecanismos de ação diferentes promove a redução mais eficiente da pressão sanguínea (GRINBERG & ROSSI, 1998; NIES & SPIELBERG, 1996). Outro exemplo é a recomendação da associação de dopaminérgicos e antagonistas serotoninérgicos com o objetivo de mitigar o quadro de náusea e vômito no tratamento de alguns cânceres (EISENBERG, 1997).

Porém, os desfechos das interações medicamentosas podem ser perigosos, quando promovem aumento da toxicidade de um fármaco ou reduzem a sua eficácia. Essas interações medicamentosas são consideradas (e denominadas) potencialmente perigosas (BRASIL, 2010). As manifestações clínicas das interações medicamentosas prejudiciais podem apresentar início lento e assim serem

erroneamente interpretadas como novas doenças, dificultando seu manejo adequado (CORRER et al., 2007).

As interações medicamentosas potencialmente prejudiciais podem ser classificadas de acordo com a gravidade como: (1) maior, quando são potencialmente ameaçadoras à vida ou capazes de causar danos permanentes; (2) moderadas, cujos efeitos causam piora clínica do paciente, exigem tratamento adicional, hospitalização ou aumento no período de internação e (3) menor, que são aquelas com efeitos normalmente suaves, podendo ser incômodas ou até mesmo passarem despercebidas, sem modificar significativamente o efeito da terapia e sem exigir tratamento adicional (TATRO, 2008).

Em pacientes que utilizam vários fármacos simultâneas, estima-se que a incidência de interações medicamentosas varie de 3 a 5%, podendo ser superior a 20% em pacientes que fazem uso de 10 a 20 fármacos (CORRER et al., 2007; SECOLI, 2001).

As interações medicamentosas são mais frequentes nos indivíduos de 60 anos ou mais, já que essa faixa etária é a maior usuária de medicamentos e apresenta maiores prevalências para o uso de polifarmácia (MALONE et al., 2004). Essas IMP causam aproximadamente 2,8% de todas as internações de pacientes idosos e representam um custo estimado de mais de US\$ 1 bilhão por ano para os sistemas de saúde (SHAD et al., 2001; HAMILTON et al., 1998). Tal cenário revela a importância e a relevância desse problema de saúde pública (GRYMONPRE et al., 1998).

Os medicamentos mais frequentemente associados à ocorrência de efeitos perigosos são aqueles com baixo índice terapêutico, tais como digoxina, fenitoína, carbamazepina, varfarina, ciclossporina, lítio e teofilina, para citar alguns. As interações medicamentosas não apresentam comportamento uniforme em todos os organismos, podendo variar em intensidade de um organismo para outro, dificultando a clara distinção, na população usuária de medicamento, quem irá ou não experimentar uma interação medicamentosa prejudicial. Possivelmente, pacientes com múltiplas doenças, com disfunção hepática e renal, bem como aqueles que fazem uso de vários medicamentos, são os mais suscetíveis. A população idosa frequentemente se enquadra nessas condições (STOCLEY; 2002).

Nem todas as interações medicamentosas potenciais podem ser prevenidas. No entanto, o conhecimento por parte dos profissionais de saúde (especialmente

aqueles que prescrevem), quanto aos seus principais fatores de risco, mecanismo de ação e medicamentos mais frequentemente envolvidos na sua ocorrência, constitui um importante instrumento de prevenção das mesmas na prática clínica. Certamente, uma assistência farmacêutica de qualidade, sustentada pela administração de medicamentos seguros contribuirá para reduzir a incidência das interações (LIMA & CASSIANI; 2009).

Nesse cenário de envelhecimento populacional e de maior preocupação em relação à saúde do idoso, os estudos farmacoepidemiológicos têm ganhado cada vez mais importância. As prevalências de IMPPs variam 4,2% a 80,4% em diferentes países (MARCUM et al., 2014; SKVRCE et al., 2011; HOFFMANN et al., 2011; DOUBOVA et al., 2007). A discrepância nos resultados desses estudos pode ser devida às diferentes características dos seus participantes, e dos tipos de estudos. Diferentes fatores estão associados com a ocorrência de das IMPPs nesses estudos, porém a polifarmácia é comum a todos eles. O primeiro estudo populacional multicêntrico que investigou os efeitos de prestação de assistência farmacêutica em 1.601 idosos (65 anos ou mais) residentes em seis diferentes países revelou uma prevalência de IMPPs de 46% (BJORKMAN et al., 2002).

Observa-se um número crescente de estudos brasileiros sobre interações medicamentosas em idosos, sendo que a maioria deles apresenta como cenário o âmbito hospitalar ou o serviço público de saúde. Esses estudos relataram que os pacientes utilizam, em média, 2,6 a 12 medicamentos simultaneamente, e apresentam prevalências entre 40,9 e 87,0% para as interações medicamentosas potenciais. As doenças mais frequentes nesses idosos são as do aparelho circulatório (LEÃO et al., 2014; TEIXEIRA et al., 2012; MOURA et al., 2012; OBRELI NETO et al., 2011; REIS et al., 2011; VENTURINI et al., 2011; MOURA et al., 2009) e o diabetes (AMARAL & PERASSOLO, 2012; LOCATELLI, 2007). Os medicamentos mais usualmente envolvidos nas IMP são os anti-hipertensivos (LEÃO et al., 2014; TEIXEIRA et al., 2012; VENTURINI et al., 2011), diuréticos (OBRELI NETO et al., 2011) e hipoglicemiantes (LOCATELLI, 2007).

O único estudo brasileiro junto à população idosa, e baseado em inquérito domiciliar, utilizou dados do SABE (Saúde, Bem Estar e Envelhecimento) e foi desenvolvido junto a 2.143 participantes com 60 anos de idade ou mais, residentes na cidade de São Paulo, no ano de 2000. Dos participantes do estudo, 1.035 (48,3%) estavam em uso simultâneo de dois ou mais medicamentos, dos quais 568

estavam expostos a IMPPs. O estudo apresentou prevalência de IMPPs de 54,9%. Foram detectadas 125 diferentes IMPPs, das quais 70,4% moderadas. Os princípios ativos mais frequentemente envolvidas em IMPPs foram o ácido acetilsalicílico (28%), amiodarona (20%) e digoxina (19,2%), já as classes terapêuticas mais envolvidas foram os cardiovasculares (29,3%) e gastrintestinais (15,4%) (SECOLI et al., 2010).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a ocorrência de interações medicamentosas potenciais entre idosos, em termos de sua prevalência e das características a elas associadas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estimar a prevalência de interações medicamentosas potencialmente prejudiciais;

Identificar os princípios ativos mais frequentemente envolvidos nesses eventos e caracterizar as interações quanto à gravidade;

Investigar características sociodemográficas, de condições de saúde e uso de serviços de saúde eventualmente associadas às interações medicamentosas potenciais.

3 MATERIAIS E METÓDOS

3.1 Área e população de estudo

A presente investigação insere-se no Projeto Bambuí, um estudo longitudinal, transversal, de base populacional, que investiga determinantes de eventos adversos em saúde em idosos, com foco principal em mortalidade, uso de serviços de saúde (incluindo utilização de medicamentos), e doenças mentais, psicossociais e cardiovasculares. A linha de base desse estudo foi formada em 1997, época em que o município contava com 21.187 habitantes, dos quais 70% viviam na sede. A expectativa de vida ao nascer era de 70,2 anos e as principais causas de mortalidade entre os idosos eram as doenças cerebrovasculares, doença de Chagas e doença isquêmica do coração (LIMA-COSTA et al, 2011).

Os participantes da linha de base da coorte de idosos de Bambuí foram identificados por meio de um censo completo da cidade, realizado pela equipe de pesquisadores do Projeto Bambuí, entre novembro e dezembro de 1996. Foram selecionados para participar do estudo todos os residentes que na data de primeiro de janeiro de 1997 tinham 60 anos de idade ou mais, totalizando 1.742 idosos, dos quais 1.606 (92%) responderam ao questionário da pesquisa. As características dos participantes eram similares às da população total da cidade na mesma faixa etária, em relação ao gênero, número de pessoas no domicílio, estado conjugal, renda domiciliar e escolaridade (LIMA-COSTA et al, 2011). Para o presente trabalho, foram selecionados todos os participantes com informações sobre uso de medicamentos e que referiram o uso concomitante de dois ou mais medicamentos, nos últimos 90 dias antecedentes a formação da linha base da coorte de bambuí, 1997.

3.2 Variáveis de estudo e coleta de dados

A variável dependente desse estudo foi a ocorrência de interações medicamentosas potenciais prejudiciais (IMPPs). As IMPPs detectadas nesse estudo foram consideradas potenciais, pois referem-se a possibilidade de um determinado princípio ativo alterar a intensidade ou efeito de outro ativo usado simultaneamente por um mesmo indivíduo. Não foi possível determinar, portanto, se a manifestação clínica da IMPP ocorreu ou não (HORN et al., 2007). Todos os princípios ativos utilizados concomitantemente foram incluídos na análise das

IMPPs. Medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais foram excluídos do presente estudo.

Os medicamentos referidos foram classificados de acordo com Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Index, do World Health Organization Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology, recomendado pela Organização Mundial da Saúde para estudos de utilização de medicamentos (WHO et al, 2011).

A identificação das IMPPs foi feita por meio do (aplicativo do Programa) drugs.com, que disponibiliza gratuitamente, informações sobre 24 mil medicamentos de venda livre ou com prescrição e produtos naturais, bem como dados sobre a combinação de 43.728 interações fármaco-fármaco, classificadas entre benéficas e prejudiciais e conforme a gravidade (maior, moderada, menor). O aplicativo do drug.com tem como fontes de dados primários o Micromedex, Cerner Multum, Wolters Kluwer, todas atualizadas em agosto de 2012 (drugs.com, 2012). Os dados sobre as interações fármaco-fármaco disponibilizados pelo drugs.com, juntamente com as informações dos medicamentos usados de forma concomitante pelos idosos da coorte de Bambuí, foram incorporados em um Sistema Gerenciador de Banco de Dados (SGBD) gratuito denominado mysql 5.5.24 (www.mysql.com, 2012), no qual esses registros foram cruzados. Assim foi possível identificar quais e quantas interações medicamentosas potenciais a que cada paciente estava sujeito e suas respectivas classificações e gravidades. As IMPPs investigadas correspondem tão somente aos medicamentos de uso referido na entrevista da linha-base da coorte idosa de Bambuí, em 1997. Todos os medicamentos referidos estavam contemplados na base do drugs.com.

Na investigação das características sociodemográficas eventualmente associadas às IMPPs, foram consideradas as variáveis sexo, idade, escolaridade (em anos de frequência à escola regular) e renda familiar (em número de salários mínimos vigentes à época). No tocante às condições de saúde, utilizou-se o número de doenças crônicas selecionadas (hipertensão, diabetes; artrite/reumatismo; doença coronariana e doença de Chagas), baseado no autorrelato de diagnóstico médico para as mesmas. O número de consultas médicas e histórico de internação hospitalar nos últimos 12 meses, bem como o número de medicamentos utilizados, foram as variáveis descritoras da utilização de serviços de saúde. A polifarmácia foi considerada com sendo o consumo simultâneo de cinco ou mais medicamentos (ROLLASON & VOGT, 2003).

3.3 Análise dos dados

A análise descritiva dos dados e as estimativas de médias para as variáveis quantitativas foram baseadas no cálculo de frequências relativas. Para testar associações entre variáveis sociodemográficas, de condições de saúde e de utilização de serviços de saúde e a ocorrência de IMPPs foi utilizado o modelo de regressão de logística, que permite estimar Odds Ratio (brutos e ajustados) e respectivos intervalos de confiança de 95% (HOSMER & LEMENSHAW, 1989). Nenhum critério estatístico foi adotado para inclusão de variáveis no modelo multivariado, sendo o nível de significância adotado de 5%. A análise dos dados foi feita utilizando-se o software STATA®, versão 10.0 (STATA CORPORATION, 2007).

3.4 Aspectos éticos

Todos os participantes do Projeto Bambuí receberam uma carta explicando os objetivos e procedimentos do estudo e assinaram um termo de consentimento informado. O Projeto Bambuí foi aprovado pelo Comitê de Ética da Fundação Oswaldo Cruz.

4 RESULTADOS

Dos integrantes da linha base da coorte idosa de Bambuí (n=1.606), participaram desse estudo 1.132 que relataram o uso de dois ou mais medicamentos simultaneamente (Figura 1).

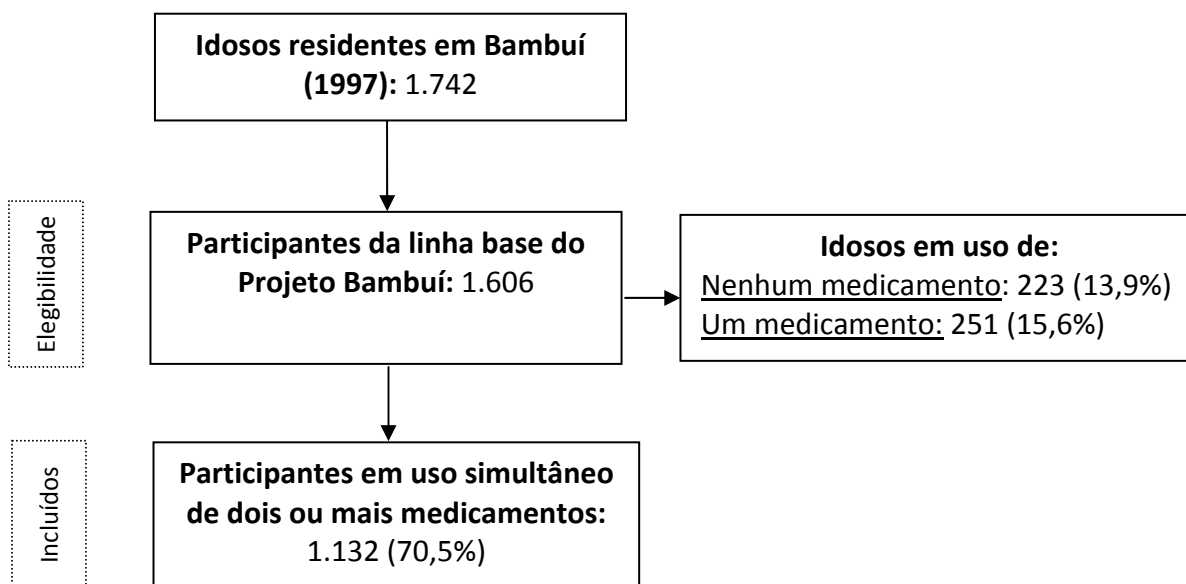


Figura 1: Fluxograma da população de estudo

A população do estudo era predominantemente do sexo feminino (68,6%), com idade entre 60-69 anos (54,8%), 65,3% tinham escolaridade inferior a 4 anos e 67,5% apresentavam renda familiar mensal abaixo de 3 salários mínimos. Mais de oito em cada dez idosos (84,2%) apresentavam pelo menos uma das doenças crônicas pesquisadas (hipertensão, diabetes, artrite/reumatismo, doença coronariana e doença de Chagas) (média=1,6). Um pouco mais de setenta e três por cento dos participantes consultaram o médico pelo menos duas vezes (média= 4,3) e 26,9% foram hospitalizados; em média, foram utilizados 4,2 medicamentos, sendo que a prevalência do uso de cinco ou mais fármacos foi de 36,1% (Tabela 1).

Foram utilizados 707 diferentes tipos de princípios ativos na linha base do estudo, o que permitiu ao *software* cruzá-los em 506.666 possíveis pares. Esses pares resultaram em 10.207 possíveis interações medicamentosas, das quais 7.804 potencialmente prejudiciais à saúde.

Foram identificados 227 episódios de IMPPs em 135 participantes do estudo, resultando numa prevalência de 11,9%; em média, foram detectadas 1,7 IMPPs entre os participantes expostos, tendo sido observado um número máximo de seis IMPPs em um único participante. A prevalência das IMPPs na população de referência (1.606), ou seja, entre os integrantes da linha-base da coorte idosa de Bambuí que responderam o questionário sobre uso de medicamentos foi de 8,4%. A maior parte das IMPPs (79,7%) foi classificada com gravidade de moderada (n=151 ou 66,5%) à maior (n=30 ou 13,2%). E apenas 46 (20,3%) foram classificadas como menores. Em média, os participantes expostos a IMPPs utilizaram 6,3 medicamentos.

Os episódios de IMPPs identificados corresponderam a 159 diferentes tipos de associações. A IMPP mais frequentemente encontrada foi a associação de teofilina + efedrina (29 vezes ou 18,2%), que apresenta uma gravidade menor. Dentre as IMPPs maiores (n=30), a associação mais frequente foi ocasionada pelo uso simultâneo de triantereno + cloreto de potássio, observada 5 vezes (Tabela 2).

Um total de 410 diferentes princípios ativos estavam presentes nas IMPPs detectadas. A tabela 3 apresenta os 10 princípios ativos mais frequentemente envolvidos nas IMPPs detectadas. Destaca-se o diclofenaco sódico, líder em uso de automedicação, com atuação no sistema músculo esquelético, presente em 42 IMPPs (10,2%), seguidos da efedrina (n=40; 9,8%) e a teofilina (n=35; 8,5%), ambos com ação no sistema respiratório. Em termos da classificação ATC, nível 1, os princípios ativos com atuação sobre o aparelho cardiovascular (n= 151; 36,8%) e sistema músculo esquelético (n= 114; 27,8%) foram os mais frequentes.

Na tabela 4, encontram-se descritos os resultados das análises univariada e multivariada das características sociodemográficas, de condições de saúde e de utilização de serviços de saúde, associadas ao risco de IMPPs. Na análise univariada, apresentaram-se associadas ao evento a polifarmácia, o número de consultas médicas e a hospitalização ($p < 0,05$). Após a análise multivariada, apresentaram-se significativamente associadas ao risco de IMPP a presença de doença crônica (OR=0,49; IC95% 0,27-0,92 para uma doença crônica e OR=0,46; IC95% 0,24-0,85 para duas doenças crônicas) e a utilização de polifarmácia (OR=4,49; IC95% 2,93-6,87). Em razão da associação entre o número de doenças crônicas e IMPP apresentar-se significativa na presença da polifarmácia, foi testado

um modelo incluindo o termo de interação para as duas variáveis, mas ele não se revelou significativo.

Tabela 1 - Características sociodemográficas, de condições de saúde e de utilização de serviços de saúde da população de estudo (consumiram dois ou mais medicamentos) e em função da exposição às Interações Medicamentosas Potencialmente Prejudiciais.

Variáveis	População total		Exposição a IMPPs			
	N	%	Sim		Não	
sociodemográficas	N	%	n	%	n	%
Sexo						
Masculino	356	31,5	35	25,9	321	32,2
Feminino	776	68,6	100	74,1	676	67,8
Idade						
60-69	620	54,8	81	60,0	539	54,1
70-79	363	32,1	39	28,9	324	32,5
≥ 80	149	13,2	15	11,1	134	13,4
Escolaridade						
0-3 anos	738	65,3	90	67,2	648	65,1
4-7 anos	298	26,4	35	26,1	263	26,4
≥ 8 anos	94	8,3	9	6,7	85	8,5
Renda familiar mensal (SM)						
< 2	347	30,9	37	27,4	310	31,3
2-3	411	36,6	51	37,8	360	36,4
≥ 4	366	32,6	47	34,8	319	32,3
Número de doenças crônicas						
Nenhuma	178	15,8	21	15,7	157	15,8
1	385	34,1	37	27,6	348	35,0
2	357	31,6	41	30,6	316	31,8
3 -5	209	18,5	35	26,1	174	17,4
Número de consultas médicas						
0-1	301	26,6	20	14,8	281	28,2

2-3	368	32,5	42	31,1	326	32,7
4-5	200	17,7	27	20,0	173	17,3
6 +	263	23,2	46	34,1	217	21,8
Hospitalização						
Não	827	73,1	83	61,5	744	74,6
Sim	305	26,9	52	38,5	253	25,4
Polifarmácia						
Não	723	63,9	44	32,6	679	68,1
Sim	409	36,1	91	67,4	318	31,9

.* A variável não para polifarmácia, refere-se aos pacientes que utilizaram de 2-4 medicamentos.

Tabela 2. Interações medicamentosas potencialmente prejudiciais de maior gravidade presentes entre 1.132 integrantes da linha-base da coorte idosa de Bambuí que consumiram dois ou mais medicamentos.

Princípio ativo A	Princípio ativo B	Frequência das IMMPS maiores		Risco potencial *
		N	%	
Triantereno	KCl	5	16,7	Hipercalcemia
Amilorida	KCl	3	10,0	Hipercalcemia
Espiro lactona	KCl	3	10,0	Hipercalcemia
Lisinopril	KCl	2	6,7	Hipercalcemia
Hidroxizina	KCl	2	6,7	Lesões gastrointestinais
Prometazina	Haloperidol	2	6,7	Arritmia
Amitriptilina	Efedrina	2	6,7	Hipertensão arterial e arritmia
Timolol	Tizanidina	1	3,3	Hipotensão e bradicardia
Maprotilina	KCl	1	3,3	Lesões gastrointestinais
Dexclorfeniramina	KCl	1	3,3	Lesões gastrointestinais
Imipramina	KCl	1	3,3	Lesões gastrointestinais
Furosemida	Neomicina	1	3,3	Nefrotoxicidade
Furosemida	Gentamicina	1	3,3	Nefrotoxicidade
Efedrina	Furazolidona	1	3,3	Hipertensão arterial
Varfarina	Diclofenaco	1	3,3	Hemorragia

Ciprofloxacino	Prednisona	1	3,3	Tendinite e ruptura de tendões
Amitriptilina	KCl	1	3,3	Lesões gastrointestinais
Amitriptilina	Clonidina	1	3,3	Hipertensão arterial

KCl: cloreto de potássio.

* Risco potencial segundo o drugs.com.

Tabela 3: Princípios ativos mais frequentemente envolvidos nas Interações Medicamentosas Potencialmente Prejudiciais.

Princípios ativos *	N	(%)**	Nível ATC 1 ***	Nível ATC 2 ***
Diclofenaco de sódio	42	(10,2)	Musculo esquelético	Anti-inflamatório
Efedrina	40	(9,8)	Sistema respiratório	Desobstrutor das vias aéreas
Teofilina	35	(8,5)	Sistema respiratório	Desobstrutor das vias aéreas
Triantereno	26	(6,3)	Cardiovascular	Diurético
Furosemida	20	(4,9)	Cardiovascular	Diurético
Cloreto de potássio	19	(4,6)	Trato alimentar e metabolismo	Suplemento mineral
Sulfato ferroso	17	(4,1)	Sangue	Anti-anêmico
Betametasona	16	(3,9)	Musculo esquelético	Anti-inflamatório
Cetoprofeno	16	(3,9)	Musculo esquelético	Anti-inflamatório
Amilorida	15	(3,7)	Cardiovascular	Diurético

* IMPPs: Interações Medicamentosas Potencialmente Prejudiciais

*** Classe dos princípios segundo os níveis 1 e 2 da Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Index, do World Health Organization Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology (WHO et al, 2011).

Tabela 4: Resultados das análises univariada e multivariada das características sociodemográficas, de condições de saúde e utilização de serviços de saúde associadas ao risco de IMPPs.

Variáveis sociodemográficas	OR Bruto (IC 95%)	OR Ajustado (IC95%)
Sexo (Ref: Masculino)		
Feminino	1,36 (0,90 - 2,04)	1,16 (0,74 - 1,80)
Idade (Ref: 60-69)		
70-79	0,80 (0,53 – 1,20)	0,78 (0,50 – 1,19)
≥ 80	0,75 (0,42 – 1,33)	0,64 (0,35 – 1,20)
Escolaridade (Ref:0-3 anos)		
4-7 anos	0,96 (0,63 – 1,45)	0,93 (0,59 – 1,48)
≥ 8 anos	0,76 (0,37 – 1,57)	0,76 (0,34 – 1,68)
Renda familiar mensal (SM) (Ref:< 2)		
2-3	1,19 (0,76 – 1,86)	1,12 (0,69 – 1,79)
≥ 4	1,23 (0,78 – 1,95)	1,21 (0,72 – 2,04)
Número de doenças crônicas (Ref:0)		
1	0,80 (0,45 – 1,40)	0,49 (0,27 – 0,92)
2	0,97 (0,55 – 1,70)	0,46 (0,24 – 0,85)
3-5	1,50 (0,84 – 2,69)	0,59 (0,30 – 1,15)
Número de consultas médicas (Ref: 0-1)		
2-3	1,81 (1,04 – 3,16)	1,53 (0,86 – 2,75)
4-5	2,19 (1,19 – 4,03)	1,48 (0,78 – 2,83)
6 +	2,98 (1,71 – 5,18)	1,81 (0,98 – 3,32)
Hospitalização (Ref: Ausente)		
Presente	1,84 (1,27 – 2,68)	1,37 (0,90 – 2,06)

Polifarmácia (Ref: Ausente)

Presente

4,42 (3,01 – 6,48)

4,49 (2,93 – 6,87)

OR: Odds Ratio. SM: Salário Mínimo (=US\$ 120 à época).

5 DISCUSSÃO

O presente estudo revelou que aproximadamente 12 em cada 100 participantes estiveram expostos ao risco de IMMPs, sendo a polifarmácia a característica mais fortemente associada a esse evento. Os medicamentos com atuação sobre o sistema cardiovascular (nível 1 da classificação ATC) foram os mais frequentemente envolvidos nas IMPPs identificadas, ao passo que entre os princípios ativos, predominou o diclofenaco de sódio, um anti-inflamatório não-esteróide (AINE).

A prevalência das IMPPs no presente estudo (11,9%) foi quase cinco vezes inferior à observada (54,9%) em um estudo semelhante ao nosso, entre idosos residentes na cidade de São Paulo (SECOLI et al., 2010). Foi também inferior aos 48,9% verificados na Bahia (LEÃO et al., 2014) e aos 63,0% encontrados no Paraná (TEIXEIRA et al., 2011), mas ambos focaram usuários de serviços de atenção primária e não se restringiram à população idosa. A frequência de IMPs foi também inferior ao verificado em estudos desenvolvidos em outros países (HOFFMAN, 2011; SKVRCE et al., 2011; DOUBOVA, 2007; BJORKMAN et al., 2002), embora superior àquela detectada entre idosos norte-americanos (MARCUM, 2014).

A comparação de prevalências de IMPs é difícil, pois a sua variabilidade em estudos epidemiológicos pode ter origem em questões diversas. Em se tratando do padrão de uso de medicamentos em nível populacional, destacam-se as tradições terapêuticas e diretrizes prescritivas vigentes, e especialmente, a intensidade do consumo múltiplo de medicamentos. Neste aspecto, populações que utilizam medicamentos em maior quantidade tendem a apresentar riscos mais frequentes de exposição a IMPs. É o que se constata, ao comparar os nossos resultados com outros estudos, em que o uso da polifarmácia foi maior (HOFFMAN, 2011; SECOLI et al., 2010; DOUBOVA, 2007).

A prevalência de IMP pode variar também em função de diferenças metodológicas ligadas à sua definição e ao cenário do estudo. Diferentemente do nosso estudo, que restringiu a investigação às interações medicamentosas potencialmente prejudiciais, outros estudos (LEÃO et al., 2014; TEIXEIRA et al., 2011; SECOLI et al., 2010; BJÖRKMAN, 2002) não deixaram explícito se incluíram ou não as IMPs seguras ou recomendadas. Entre idosos europeus, a exclusão das últimas significou uma redução de até 50% na prevalência de IMPs (BJÖRKMAN, 2002). Além disso, populações de estudos usuárias de serviços de saúde

(HOFFMAN, 2011; DOUBOVA, 2007; BJÖRKMAN, 2002) tendem a apresentar piores condições de saúde e utilizar mais medicamentos.

A característica mais fortemente associada ao risco de IMPPs foi a polifarmácia: a chance de exposição a IMPPs entre idosos que relataram o consumo de cinco ou mais fármacos foi equivalente a 4,5 vezes a chance de quem consumiu entre dois e quatro medicamentos. O consumo de múltiplos medicamentos tem sido a característica mais consistentemente associada às IMPs, em estudos realizados junto a diferentes populações e com metodologias distintas (LEÃO et al., 2014; TEIXEIRA et al., 2011; HOFFMAN, 2011; LIN et al., 2011; SECOLI et al., 2010; SCHULER et al., 2008; DOUBOVA, 2007). A explicação para isso parece óbvia: quanto maior o número de medicamentos utilizados concomitantemente, maior será a quantidade de princípios ativos ingeridos, especialmente se levarmos em conta que vários medicamentos apresentam associações de fármacos em sua formulação, favorecendo, por conseguinte, a possibilidade de ocorrência de IMPs.

Estudos epidemiológicos têm associado as IMPPs ao maior número de doenças crônicas, ainda que tenham sido investigadas interações medicamentosas específicas (JUURLINK et al., 2009) ou populações com doenças específicas (MARZOLINI et al., 2010). Entre os idosos de Bambuí, de maneira surpreendente, as chances de exposição ao risco de IMPPs foram menores entre aqueles que apresentavam uma ou duas das condições crônicas investigadas, em comparação àqueles livres delas, após o ajustamento pelas demais variáveis. Como todas as doenças consideradas no estudo preveem a terapia medicamentosa na sua abordagem, era de se esperar o resultado oposto. A explicação para uma situação como a observada é difícil. Suspeitando de que esse achado pudesse ser fruto de uma interação entre essa variável e o número de medicamentos utilizados, introduzimos um termo de interação para essas variáveis no modelo, mas ele não se revelou significativo.

Quanto a gravidade, quase 80 % das IMPPs foram de moderada a grave. Como em outros estudos (AMARAL & PERASSOLO 2012; HOLFMAN et al., 2011; VENTURINE et al., 2011; OBRELI NETO et al., 2011; SECOLI et al., 2010; BJORKMAN et al., 2002), as IMPPs moderadas foram as mais comumente identificadas. Já a proporção de IMPPs maiores foi de 13,2%, menor que a observada por Secoli et al (2010) (17,6%), mas superior à verificada (10,0%) por Björkman et al (2002).

Foram encontradas 18 tipos de IMPPs maiores, metade das quais tem a participação do cloreto de potássio (KCl), princípio ativo envolvido na segunda mais frequente IMP danosa identificada entre idosos europeus (BJÖRKMAN, 2002). As associações do cloreto de potássio com triantereno, amilorida, lisinopril ou espirolactona, podem ocasionar um aumento significativo dos níveis de potássio no sangue. Altos níveis sanguíneos de potássio podem evoluir para uma condição conhecida como hipercalemia, que em casos graves pode levar à insuficiência renal, paralisia do músculo, ritmo cardíaco irregular, e parada cardíaca. A hipercalemia é mais propensa a se desenvolver em pacientes desidratados, portadores de doença renal, diabetes ou insuficiência cardíaca avançada, condições comuns entre os idosos (INDERMITTE et al., 2007). Assim essas associações só devem ser utilizadas em situações onde inexistam alternativas terapêuticas adequadas, devendo, por isso, ser cautelosamente acompanhadas.

Entre as IMPPs maiores detectadas, merece destaque ainda a associação de varfarina e diclofenaco, observada em um participante. Os princípios ativos com intervalos terapêuticos estreitos ou com baixos índices terapêuticos, são naturalmente mais propensos a se envolver em IMPPs maiores. Situação como essa exige uma monitorização laboratorial rigorosa dos tempos de protrombina e acompanhamento cauteloso de sinais e sintomas de sangramentos (HOLBROOK et al., 2005; JUURLINK et al., 2003; BACHMANN, 2003; GRAHAME-SMITH & ARONSON, 2002; TATO, 2002).

O diclofenaco de sódio (sistema músculo esquelético – anti-inflamatório), efedrina e teofilina (sistema respiratório - desobstrutores das vias aéreas) e triantereno e furosemida (sistema cardiovascular – diuréticos) foram os princípios ativos mais frequentemente presentes em todas as IMPPs. O envolvimento frequente em IMPs de diuréticos que podem demandar mudança de dose (como a furosemida) foi também observado em outros estudos (HOFFMAN et al., 2011; SECOLI et al., 2010; CODAGNONE et al., 2010; BJÖRKMAN, 2002). Entre idosos, os diuréticos (classe de fármacos frequentemente utilizada como adjuvante no manejo da hipertensão), têm sido associados a quedas, decorrente da hipotensão postural (LEIPZIG et al., 1999). O diclofenaco de sódio é um anti-inflamatório não esteroide (AINE), cujo mecanismo de ação ocorre pela inibição do ciclo-oxigenase 2 (COX-2). O uso de doses diárias de 150 mg tem sido relacionado ao aumento do risco de infarto do miocárdio e morte por doença cardiovascular (FOSBOL et al.,

2009). Por sua vez, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e os medicamentos cardiovasculares têm sido associados a internações hospitalares, muito em função de hemorragias gastrointestinais, arritmias cardíacas e hiper ou hipotensão (BECKER, 2007; BJÖRKMAN et al., 2002). Em razão disso, esses medicamentos devem ser prescritos aos idosos na menor dose eficaz e devem merecer monitoramento cauteloso por parte do profissional de saúde. O diclofenaco, por ser um medicamento de venda livre no Brasil, é um dos mais frequentemente consumidos pelos idosos através da automedicação. Dessa forma, é necessário medidas que inibam essa perigosa prática entre os idosos (OLIVEIRA, 2012).

A IMPP mais comumente encontrada foi a associação de efedrina-teofilina, usada para o tratamento de broncoespasmo e enfisema pulmonar. A eficácia dessa associação tem sido questionada, pois a combinação de tais fármacos pode levar ao aumento dos efeitos colaterais relacionado aos efeitos farmacológicos sinérgicos dos mesmos. Os pacientes que usam esta combinação devem ser cuidadosamente monitorizados para detecção de efeitos colaterais como náuseas, vômitos, taquicardia, nervosismo ou insônia (WEINBERGER et al., 1975).

Já as classes terapêuticas mais frequentemente envolvida nas IMPPs identificadas foram as referentes aos sistemas cardiovascular (36,8%) e músculo esquelético (27,8%), resultado que corrobora a literatura pertinente (LEÃO et al., 2014; SANTOS et al., 2011; OBRELI et al., 2011; SECOLI et al 2010; CRUCIOL-SOUZA et al. 2006). Parte desse resultado pode refletir o perfil de utilização dos medicamentos pelos participantes, sendo razoável supor que a alta prevalência da doença de Chagas (28,9%) e artrite reumatoide (34,8%) observada na região, quando da constituição da linha base do estudo, possam ter influenciado esse perfil (dados não mostrados em tabela).

O presente estudo apresenta algumas limitações. A principal delas é o fato dos dados terem sido coletados em 1997, quando a linha-base da coorte idosa de Bambuí foi constituída. Dessa forma, alguns resultados encontrados devem ser analisados com cautela e à luz do momento histórico, pois o padrão de prescrições e disponibilidade de medicamentos podem ter sofrido importantes alterações ao longo do tempo. É o caso, por exemplo, do triantereno, um diurético poupador de potássio que tem sido menos utilizado em razão do seu envolvimento em importantes reações medicamentosas adversas (RUIZ et al., 1997). Outro limite importante é ausência de variáveis com relevante potencial explicativo do evento, como é o caso

do número de profissionais de saúde consultados ou envolvidos na prescrição dos medicamentos utilizados pelos participantes. Todavia, vale ressaltar a força do estudo, derivada dos cuidados metodológicos nos procedimentos de coleta de dados (padronização e treinamento de pessoal, conferência de embalagens e receitas), o caráter de base populacional e a representatividade amostral, e o fato de que o estudo vem ajudar a preencher a carência de produção científica sobre o tema em populações idosas residentes em comunidade, em um cenário distinto do serviço de saúde, especialmente o hospitalar.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo revelou que uma parcela considerável da população idosa investigada esteve exposta ao risco de experimentar uma interação medicamentosa potencialmente prejudicial, risco este aumentado pelo consumo elevado de medicamentos, medicamentos esses classicamente utilizados na abordagem de problemas de saúde comuns à população idosa, como a hipertensão e as artropatias.

Em um cenário em que as dificuldades de acesso a banco de dados de prescrições e registros clínicos de pacientes não hospitalizados (como é frequente em países de maior renda), este estudo constitui uma importante contribuição para a melhoria da qualidade de prescrição, integrando assim os esforços despendidos para reforçar as ações de farmacovigilância, especialmente se levarmos em consideração o fato de se tratar de uma população idosa, em que os riscos no uso de medicamentos são agravados pelos problemas fisiológicos próprios do envelhecimento.

Como nem todas as interações medicamentosas podem ser prevenidas, os resultados do presente estudo apontam para a necessidade dos prescritores avaliarem continuamente a quantidade de medicamentos prescritos, limitando-os tão somente àqueles estritamente necessários, além de estimularem o relato e valorizarem as queixas de efeitos adversos sofridos pelos pacientes, quando novos medicamentos são introduzidos. A educação multidisciplinar e contínua do profissional de saúde em relação ao envelhecimento, com suas comorbidades, deficiências fisiológicas e o efeito do uso de medicamentos nesse grupo etário, também é uma importante intervenção para diminuir os riscos das IMPPs (Seymour et al, 1998). Nesse processo, o farmacêutico tem uma contribuição importante, seja na divulgação das informações para uma tomada de decisão mais fundamentada e segura, seja nos esforços que busquem a ampliação do espaço para a atenção farmacêutica nos serviços de saúde e para o incremento na qualidade do uso dos medicamentos.

7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Amaral DMD; Perassolo MS. Possíveis interações medicamentosas entre os anti-hipertensivos e antidiabéticos em participantes do Grupo HIPERDIA de Parobé, RS (Uma análise teórica). *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, 2012;33(1):99-105.

Astrand B, Astrand E, Antonov K, Petersson G. Detection of potential drug interactions - a model for a national pharmacy register. *Eur J Clin Pharmacol* 62: 749–756, 2006.

Bachmann KA. *Drug interactions handbook*. Hudson (OH): Lexi, 2003

Becker ML, Caspers PW, Kallewaard M, Bruinink RJ, Kylstra NB, Heisterkamp S, et al. Determinants of potential drug-drug interaction associated dispensing in community pharmacies in the Netherlands. *Pharm World Sci.* 2007;29:51–7. [PMCID: PMC1805038] [PubMed: 17187223]

Beyth RJ & Shorr RI 2002. *Uso de medicamentos*. In Duthie EH & Katz PR. *Geriatría prática* (3ª ed.). Ed. Revinter, Rio de Janeiro.

Bjorkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, et al., The Pharmaceutical Care of the Elderly in Europe Research (PEER) Group. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1675-81

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica Básica. Hoefler R & Wannmacher L. *Interações medicamentosas*. Editora MS, 2010.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. *Formulário Terapêutico Nacional*. Editora MS, 2008.

Byrne B. Drug interactions: a review and update. *Endodontic Topics*. V. 4, n. 1, p. 9-21, 2003.

Carvalho MFC. A polifarmácia em idosos do Município de São Paulo: Estudo SABE - Saúde, Bem-estar e Envelhecimento [dissertação de mestrado]. São Paulo (SP): Faculdade de Saúde Pública. Universidade de São Paulo; 2007.

Chan A, Yap KY, Koh D, Low XH, Cheung YT. Electronic database to detect drug-drug interactions between antidepressants and oral anticancer drugs from a cancer center in Singapore: implications to clinicians. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(9):939-47.

Codagnone Neto V, Garcia VP, Santa Helena ET. Possible pharmacological interactions in hypertensive and/or diabetic elderly in Family health units at Blumenau (SC). *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.46, n.4, p.795-804, 2010.

Cordeiro CHG, Chung MC, Sacramento LVS. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*. *Rev Bras Farmacogn* 2005, 15: 272-278.

Correr CJ, Pantarolo R, Ferreira LC, Baptidão SAM. Risco de Problemas Relacionados com Medicamentos em Pacientes de uma Instituição Geriátrica. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, Vol 43 n.1, jan/mar, 2007.

Cruciol-Souza JM, Thomson, JC. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. *J Pharm Pharm Sci*; 9:427-33, 2006.

Dhabali AA, Awang R, Hamdan Z, Zyoud SH. Associations between prescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the potential prescription-related problems in a primary care setting. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2012 Dec; 50(12):851-61. doi: 10.5414/CP201689.

Dobova SV, Reyes-Morales H, Torres-Arreola L DEL 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*, 2007; 7: 147.

Drugs.com. Disponível: <http://www.drugs.com/>, em: Maio de 2014.

Egger SS, Drewe J, Schlienger RG. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. *Eur J Clin Pharmacol*; 58:773-8, 2004.

Eisenberg S. Intravenous drug compatibility: a challenge for the oncology nurse. *Oncol Nurs Forum*, v. 24, n.5, p.859-69, 1997.

Flores LM, Mengue SS. Uso de medicamentos por idosos em região do sul do Brasil. *Rev. Saúde Pública* 2005; 39 (6): 924-929.

Fosbol EL, Gislason GH, Jacobsen S, Folke F, Hansen ML, Schramm TK. et al. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study. *Clin Pharmacol Ther*. 2009; 85(2):190-7.

Grahame-Smith DG, Aronson JK. Drug interactions. In: Grahame-Smith DG, Aronson JK. *Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy*. Oxford: Oxford University Press, 2002: 105-18

Grinberg M, Rossi EG. Cardiologia. In: CORDAS, TA.; BARRETTO, OCO. *Interações medicamentosas*. Sao Paulo, Lemos Editorial, 1998. p.289-302.

Grymonpre RE, Mitenko PA, Sitar DS, Aoki FY, Montgomery PR. Drug-associated hospital admissions in older medical patients. *J Am Geriatr Soc*, 1998; 36: 1092-1098.

Hamilton RA, Briceland LL, Andritz MH. Frequency of hospitalization after exposure to known drug-drug interactions in a Medicaid population. *Pharmacotherapy*, 1998; 18: 1112- 1120.

Hansten PD, Horn JR. *Drug interactions analysis and management. Facts & Comparisons*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2009).

Hoffmann W, Van Den Berg N, Thyrian JR, Fiss T. Frequency and determinants of potential drug-drug interactions in an elderly population receiving regular home visits

by GPs – results of the home medication review in the AGnES-studies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2011; 20: 1311–1318.

Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1095-106.

Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a New Tool to Evaluate Drug Interaction Cases.. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2007;41(4):674-680.

Hosmer DW & Lemenshow S 1989. *Applied logistic regression*. Johns Wiley and Sons, Nova York.

Indermitte J, Burkolter S, Drewe J, Krahenbuhl S, Hersberger KE. Risk factors associated with a high velocity of the development of hyperkalaemia in hospitalised patients. *Drug Safety* 30: 71–80, 2007

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Síntese de indicadores sociais: uma análise das condições de vida. 2012. Disponível em: ftp://ftp.ibge.gov.br/Indicadores_Sociais/Sintese_de_Indicadores_Sociais_2012/SIS_2012.pdf

INSTITUTO BRASILEIRO DE OPINIÃO E ESTATÍSTICA. Pyxis Consumo – Versão 2013 – IBOPE Inteligência. Disponível em: <http://www.pyxisconsumo.com.br/>

Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmitko PE, Austin PC, Tu JV, Henry DA, Koop A, Mamdani MM. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180(7):713-8.

Kawano DF, PereirA LRL, Ueta JM, Freitas O. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los? *Rev Ciênc Farmacêut*. 2006; 42(4):487-95.

Leão DFL, Moura CS, Medeiros DS. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições da atenção primária de Vitória da Conquista (BA), Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 19(1): 311-318, 2014.

Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Department of Geriatrics and Adult Development, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York 10029-6574, USA. *Journal of the American Geriatrics Society* 1999, 47(1):40-50.

Lima-Costa MF, Firmo JOA, Uchôa E. The Bambuí Cohort Study of Aging: methodology and health profile of participants at baseline. *Cad. Saúde Pública*, 27 Sup 3:S327-S335, 2011.

Lima REF, Cassiani SHDB. Interações medicamentosas potenciais em pacientes de unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. *Rev Latino-am Enfermagem* 2009 março-abril; 17(2).

Lin CF, Wang CY, Bai CH. Polypharmacy, aging and potential drug-drug interactions in outpatients in Taiwan: a retrospective computerized screening study. *Drugs Aging* 28: 219–225, 2011.

Locatelli L. Interações medicamentosas em idosos hospitalizados. *einstein*. 2007; 5(4):343-346, 2007.

Loyola Filho AI, Uchoa E, Firmo JOA, Lima-Costa MF. Estudo de base populacional sobre o consumo de medicamentos entre idosos: Projeto Bambuí. *Cad. Saúde Pública* vol.21 no.2 Rio de Janeiro, 2005.

Malone DC, Abarca J, Hansten PD, Grizzle A J, Armstrong EP, Van Bergen RC, et al. Identification of serious drug-drug interactions: results of the partnership to prevent drug-drug interactions. *J Am Pharm Assoc (Wash DC)* 2004; 44(2):142-51.

Marcum ZA, Driessen J, Thorpe CT, Gellad WF, Donohue JM. Effect of Multiple Pharmacy Use on Medication Adherence and Drug–Drug Interactions in Older Adults with Medicare Part D. *Journal The American Geriatrics Society*. 62:244–252, 2014.

Marzolini C, Elzi L, Gibbons S, Weber R, Fux C, Furrer H, Chave JP, Cavassini M, Bemasconi E, Calmy A, Vernazza P, Khoo S, Ledergerber B, Back D, Battegay M.

Prevalence of comedications and effect of potential drug-drug interactions in the Swiss HIV Cohort Study. *Antiviral Therapy* 2010 15:413-423.

Moura CS, Belo NO, Acurcio FA. Drug-Drug Interactions Associated with Length of Stay and Cost of Hospitalization. *J Pharm Pharmaceut Sci* (www.cspCanada.org) 12(3) 266 - 272, 2009.

Moura CS, Prado NM, Belo NO, Acurcio FA. Evaluation of drug–drug interaction screening software combined with pharmacist intervention. *Int J Clin Pharm* (2012) 34:547–552. DOI 10.1007/s11096-012-9642-2.

Mysql. Disponível: www.mysql.com em: Maio de 2014.

Nies AS, Spielberg SE. Principles of Therapeutics. In: GOODMAN ; GILMAN'S. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th New York, Mc Graw-Hill, 1996.Cap.3, p.43-62.

Nobili A, Pasina L, Tettamanti M, Lucca U, Riva E, et al. Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database. *J Clin Pharm Ther* 34: 377–386, 2009.

Putnam W, Lawson B, Frail D, Bower K, Archibald G, et al. Potential for drug interactions in seniors with osteoarthritis. *Can Fam Physician* 52: 340–341, 2006.

Obreli-Neto PR, Vieira JC, Teixeira DRA, Silva FP, Gaetti WP, Cuman RKN. Potential risks in drug prescriptions to elderly: a cross-sectional study in the public primary health care system of Ourinhos micro-region, Brazil. *Acta Farm Bonaerense*, 2011; 30: 629-635.

Oliveira MA, Francisco PMSB, Costa KS, Barros MBA. Automedicação em idosos residentes em Campinas, São Paulo, Brasil: prevalência e fatores associados. *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 28, n. 2, p. 335-345, 2012.

Onder G, Landi F, Cesari M, Gambassi G, Carbonin P, Bernabei R. et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the elderly (GIFA). *Journal of the American Geriatric Society*, Chicago, v. 50, n. 12, p. 1962-68, 2002.

Prybys KM, Melville K, Hanna J, Gee A, Chyka P. Polypharmacy in the elderly: clinical challenges in emergency practice: part 1 overview, etiology, and drug interactions. *Emerg Med Rep*. V. 23, n.8, p.145-53, 2002.

Ribeiro AQ, Acurcio FA, Wick JY. Pharmacoepidemiology of the elderly in Brazil: state of the art. *Consult Pharm* 2009; 24:30-44.

Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist. *DrugsAging*. V. 11, p: 817-832, 2003.

Rozenfeld S. Prevalence, associated factors, and misuse of medication in the elderly: a review. *Cad Saude Publica*. 2003;19:717-24, doi: 10.1590/S0102-311X2003000300004

Ruiz AJG, Ruiz IG, Lara PA, Montesinos AC, Crespo FM, LA Cuesta FS. Estudio sobre los enfermos hipertensos en tratamiento en españa durante el período 1990-1993. *Rev Esp Salud Pública* 1997, Vol. 71, N. 1.

Santos MR, Sette IMF, Belém LF. Drug use by elderly inpatients of a philanthropic hospital. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 47, n. 2, 2011.

Schramm JMA, Oliveira AF, Leite IC, Valente JG, Gadelha AMJ, Portela MC, Campo MR. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 9(4):897-908, 2004.

Schuler J, Duckelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, et al. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr*. 120: 733–741, 2008.

Secoli SR. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. Rev Esc Enf USP, v.35, n. 1, p. 28-34, mar. 2001.

Secoli SR, Figueiras A, Lebrão LM, Lima FD, Santos JLF. Risk of Potential Drug-Drug Interactions among Brazilian Elderly A Population-Based, Cross-Sectional Study. *Drugs Aging* 2010; 27 (9): 759-770.

Seymour RM, Routledge PA. Important drug-drug interactions the elderly. *Drugs Aging*; 12: 485-94; 1998.

Shad MU, Marsh C, Preskorn SH. The economic consequences of a drug–drug interaction. *J Clin Psychopharmacol*, 2001; 21: 119–120.

Silva AL, Ribeiro AQ, Klein CH, Acurcio FA. Use of medications by elderly Brazilians according to age: a postal survey. *Cad. Saúde Pública*, 2012, 28(6):1033-1045.

Skvrce NM, Šarinić VM, Mucalo I, Krnić D, Božina N, Tomić S. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices: a retrospective observational study. *Croat Med J*. 2011; 52: 604-14.

Stata Corporation, 2007. Versão 10.0. Disponível em: www.stata.com

Stockley IH. Drug interactions. 5 th. Ed. London: Pharmaceutical Press; 2002.

Tato DS. Drug interactions facts. Saint Louis (MO): Facts and Comparisons, 2002

Tatro DS. Drug Interaction Facts 2008: Facts and Comparisons. St.Louis: Wolters Kluwer Health Inc, 2008.

Teixeira JJV, Crozatti MTL, Santos CAD, Romano-Lieber NS. Potential Drug-Drug Interactions in Prescriptions to Patients over 45 Years of Age in Primary Care, Southern Brazil. *PLoS ONE*. V. 7(10), p: 01-06, 2012.

Thomas A, Routledge PA. Drug interaction in clinical practice. Focus Pharmacovigilance Bull 2003: 1-7

Vasco MR, Brater DC. Interações de drogas. Farmacologia em terapia intensiva. Rio de Janeiro, 1993.

Veehof LJG et al. The development of polypharmacy a longitudinal study. Fam Pract 2000; 17(3): 261-267.

Venturine CD, Engroff P, Ely LS, Zago LFA, Schroeter G, Gomes I, Carli GA, Morrone FB. Gender differences, polypharmacy, and potential pharmacological interactions in the elderly. CLINICS 2011; 66(11):1867-1872. DOI:10.1590/S1807-593220110011000041867.

Weinberger M, Bronsky E, Bensch GW, Bock GN, Yecies JJ. Interaction of ephedrine and theophylline. Clinical Pharmacology and Therapeutics 1975, 17(5):585-592.

Woodward MC. Deprescribing: achieving better health outcomes for older people through reducing medications. J Pharm Pract Res 2003; 33:323-8.

World Health Organization Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. Disponível: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ em: Maio de 2014.