



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA

WYLGNER BAGIO MACIÉSKI

**DESENVOLVIMENTO DE UMA ESTRATÉGIA PARA O MANEJO DE
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ASSOCIADAS AO TRATAMENTO DE
DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

Florianópolis
2023

WYLGNER BAGIO MACIÉSKI

**DESENVOLVIMENTO DE UMA ESTRATÉGIA PARA O MANEJO DE
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ASSOCIADAS AO TRATAMENTO DE
DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

Dissertação submetida ao Mestrado
Profissional em Farmacologia da
Universidade Federal de Santa Catarina
como requisito parcial para a obtenção do
título de Mestre em Farmacologia

Orientador: Prof^a Dr^a Daniel Fernandes

Florianópolis
2023

Maciéski, Wylgner

Desenvolvimento de uma estratégia para o manejo de interações medicamentosas associadas ao tratamento de doenças cardiovasculares / WYLGNER MACIÉSKI; orientador, DANIEL FERNANDES, 2023.

73 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Farmacologia. 2. Assistência farmacêutica. 3. Atenção básica. 4. Farmacoeconomia. 5. Interação medicamentosa. I. Fernandes, Daniel. II. Universidade Federal de Santa Catarina.

WYLGNER BAGIO MACIÉSKI

**Título: DESENVOLVIMENTO DE UMA ESTRATÉGIA PARA O MANEJO DE
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ASSOCIADAS AO TRATAMENTO DE
DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 19 de outubro de 2023 pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Daniel Fernandes Dr.
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

Profa. Flavia Martinello Dra.
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

Prof. Jose Eduardo Da Silva Santo, Dr.
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Farmacologia pelo Mestrado Profissional em Farmacologia.

Insira neste espaço a
assinatura digital

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Insira neste espaço a
assinatura digital

Prof. Dr. Daniel Fernandes
Orientador

Florianópolis, 2023.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao meu orientador, Prof. Dr. Daniel Fernandes, por me guiar com paciência e sabedoria ao longo deste projeto. Seu conhecimento, dedicação e encorajamento foram fundamentais para o meu sucesso.

Também sou muito grato aos meus colegas de curso, amigos e familiares que me apoiaram em momentos de dificuldade e me incentivaram a seguir em frente. Seus conselhos, encorajamento e inspiração foram essenciais para minha motivação e realização deste trabalho.

Expresso, minha sincera gratidão a todas as pessoas que me apoiaram durante a realização deste projeto. Seu apoio e encorajamento foram fundamentais para minha realização pessoal e profissional. Obrigado!

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original.” (Albert Einstein)

RESUMO

A prática da polifarmácia é caracterizada pela utilização de quatro ou mais fármacos de forma simultânea, a qual, quando não orientada de maneira adequada pode acarretar no surgimento de interações medicamentosas (IM). As interações medicamentosas podem interferir diretamente na saúde dos pacientes e causar sérios prejuízos à sua qualidade de vida. A conduta clínica dos pacientes que fazem o uso de medicamentos, que atuam no sistema cardiovascular, requer habilidade por parte do profissional de saúde. Na cidade de São Ludgero/SC, os pacientes não recebem orientação e conscientização a respeito de IM. Portanto, o objetivo desse trabalho foi avaliar as interações medicamentosas que acontecem entre os fármacos que atuam no sistema cardiovascular e outras classes de fármacos, que são fornecidos pela prefeitura municipal de São Ludgero/SC por meio da farmácia básica, e propor o ajuste da conduta terapêutica para minimizar a ocorrência de interações medicamentosas graves. Os dados foram obtidos através dos relatórios das dispensações de medicamentos na farmácia básica do município de São Ludgero/SC, por meio do sistema CELK SAÚDE®. Foram incluídos no estudo apenas os pacientes que apresentavam uma potencial interação medicamentosa grave em seu tratamento e os dados obtidos foram organizados utilizando o MICROSOFT EXCEL®. Foram identificados 126 pacientes que em seu tratamento foi possível afirmar a existência de uma uma interação medicamentosa grave e foi proposto um ajuste da conduta terapêutica.

Palavras-chave: ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA; ATENÇÃO BÁSICA; FARMACOECONOMIA; POLIFARMÁCIA; INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA.

ABSTRACT

The practice of polypharmacy is characterized by the simultaneous use of four or more drugs, which, when not appropriately guided, can lead to the occurrence of serious drug interactions (DI). Drug interactions can directly impact patients' health and cause significant harm to their quality of life. The clinical management of patients using cardiovascular system-acting medications requires skill on the part of healthcare professionals. In the city of São Ludgero/SC, patients do not receive guidance and awareness regarding drug interactions. Therefore, the objective of this study was to evaluate drug interactions occurring among cardiovascular system-acting drugs and other drug classes provided by the municipal pharmacy of São Ludgero/SC through the basic pharmacy, and to propose adjustments to therapeutic management to minimize the occurrence of serious drug interactions. Data were obtained from medication dispensation reports at the basic pharmacy of São Ludgero/SC through the CELK SAÚDE® system. Only patients presenting a potential serious drug interaction in their treatment were included in the study, and the data obtained were organized using MICROSOFT EXCEL®. A total of 126 patients were identified in whom it was possible to confirm the existence of a serious drug interaction in their treatment, and an adjustment to therapeutic management was proposed.

Keywords: PHARMACEUTICAL CARE; PRIMARY CARE; PHARMACOECONOMICS; POLYPHARMACY; DRUG INTERACTION.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação de alterações na metabolização induzidas por um fármaco	5.
Figura 2 – Resumo da metodologia.....	11. Erro! Indicador não definido.
Figura 3 - Proporção de IMs graves indicadas pelas plataformas DRUGS e MEDSCAPE e IMs graves confirmadas com dados da literatura.....	18.
Figura 4 – Proporção de IMs graves envolvendo os usuários de Amiodarona.....	21.
Figura 5 - Proporção de IMs graves envolvendo os usuários de Clopidogrel.....	23.
Figura 6 - Proporção de IMs graves envolvendo os usuários de Cilostazol.....	24.
Figura 7 - Proporção de IMs graves envolvendo os usuários de Sinvastatina.....	26.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação das interações medicamentosas.....	4.
Tabela 2: Perfil dos usuários do SUS do município de São Ludgero/SC em 2022.....	12.
Tabela 3: Perfil epidemiológico e medicamentos mais dispensados da população do município de São Ludgero/SC.....	12.
Tabela 4: Interações medicamentosas graves identificados com auxílio das ferramentas de identificação de IMs das plataformas DRUGS e MEDSCAPE.....	14.
Tabela 5: Número de pacientes sujeitos a interações medicamentosas graves indicadas pelas plataformas de consulta.....	15.
Tabela 6: Combinações de medicamentos não utilizadas em 2022.....	16.
Tabela 7: Combinação de medicamentos para as quais não foram encontradas evidências científicas para afirmar a existência de uma interação medicamentosa grave.....	17.
Tabela 8: Combinação de medicamentos em que foram indicadas e evidenciadas como IM graves pelas bases de dados PUBMED e SCIELO.....	19.
Tabela 9 – Resumo das IM graves, seus mecanismos e alternativas terapêuticas na REMUME.....	27.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS – Ácido acetilsalicílico

AF – Assistência Farmacêutica.

CBAF - Componente Básico de Assistência Farmacêutica.

CEP - Comitê de ética em pesquisa.

CYP - Citocromo P450.

CV – Cardiovascular.

DAC – Doença arterial coronária.

IECAS - Inibidores da enzima conversora de angiotensina.

HDL - High-density lipoprotein.

HMG-CoA - 3hydroxy-3-methylglutaryl-coenzima redutase A.

LDL – Do Inglês *Low-density lipoprotein*.

IM – Interação medicamentosa.

REMUME – Relação Municipal de Medicamentos.

SUS - Sistema Único de Saúde.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE E COMPONENTE BÁSICO DE ASSISTÊNCIA FARMACEUTICA.....	1
1.2 ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NO SUS E POLIFÁRMACIA	1
1.3 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	3
1.4 MODULAÇÃO DAS ENZIMAS HEPÁTICAS	4
1.4 DOENÇAS CARDIOVASCULARES E MEDICAMENTOS COM AÇÃO NO SISTEMA CARDIOVASCULAR.....	5
1.5 HIPÓTESE.....	6
2 OBJETIVO	7
2.1 OBJETIVO GERAL	7
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	7
3 METODOLOGIA	8
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	8
3.2 LOCAL DE ESTUDO	8
3.3 POPULAÇÃO ANALISADA	8
3.4 DEFINIÇÃO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.....	8
3.5 TAMANHO DA AMOSTRA	9
3.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	9
3.7 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO.....	9
3.8 COLETA DE DADOS	9
3.9 ANÁLISE DOS DADOS.....	10
3.10 MELHORIA DA FARMACOTERAPIA	10
3.11 ASPECTOS ÉTICOS.....	10
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
4.1 IDENTIFICAÇÃO DE IMS DE ACORDO COM BASES DE DADOS ONLINE: VANTAGENS E LIMITAÇÕES	17
4.2 DIGOXINA e AMIODARONA	19
4.3 CLOPIDOGREL e FLUOXETINA ou OMEPRAZOL	21
4.4 CILOSTAZOL e OMEPRAZOL	23
4.5 SINVASTATINA e AMIODARONA ou FLUCONAZOL	24
5. CONCLUSÃO	28
6. REFERÊNCIAS	29
ANEXO 2 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	43
ANEXO 3 – PRODUTO TÉCNICO/TECNOLÓGICO	46

1 INTRODUÇÃO

1.1 SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE E COMPONENTE BÁSICO DE ASSISTÊNCIA FARMACEUTICA

O Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil é baseado nos princípios da universalidade, equidade e integralidade, e um dos maiores desafios para os gestores da saúde é promover práticas que garantam a implementação adequada desses princípios. Para isso, políticas governamentais têm enfatizado a atenção primária à saúde como a porta de entrada para o SUS, fornecendo serviços essenciais à população (RODRIGUES *et al.*, 2014). A qualidade de vida relacionada à saúde é um conceito que abrange aspectos físicos, sociais e psicológicos, e é crucial investigar os fatores que contribuem para a melhoria desses aspectos, para identificar as áreas com maior deficiência e priorizar a alocação de recursos públicos (FERREIRA; FLYNN, 2012). A promoção da saúde está diretamente relacionada à qualidade de vida, e as políticas públicas de atenção primária à saúde estão sendo implementadas no sistema de saúde para prevenir o surgimento de doenças e melhorar os indicadores de saúde da população (BUSS *et al.*, 2020).

A atenção primária à saúde promove também o acesso da população a medicamentos e insumos essenciais para o tratamento dos principais problemas de saúde. O fornecimento dos medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF), que pertence à atenção básica, é de responsabilidade de cada município, os quais têm autonomia para decidir os medicamentos que serão fornecidos através do CBAF. Visto que o Brasil é um país com dimensões continentais e cada região possui características específicas, a escolha dos medicamentos a serem fornecidos pelo município leva em consideração fatores, como: estrutura organizacional do município, perfil epidemiológico e outros aspectos regionais (CONASS, 2007).

1.2 ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NO SUS E POLIFÁRMACIA

A assistência farmacêutica (AF) hoje representa um dos maiores orçamentos dos órgãos governamentais responsáveis pela gestão da saúde e o gerenciamento desses recursos requer profissionais qualificados, visto que a tendência de consumo de medicamentos é crescente e a falta de um

gerenciamento adequado pode gerar desperdícios (MOLTÓ-PUIGMARTÍ *et al.*, 2018). Gerenciar significa obter resultados consistentes através de pessoas e processos. Neste sentido, a capacitação dos profissionais do SUS, resulta em uma melhora na execução de projetos e dos resultados. Embora a saúde das pessoas não dependa exclusivamente de medicamentos, é inegável a importância desse componente no cuidado da saúde. Estratégias bem-sucedidas de AF no sistema público de saúde são cruciais para lidar com problemas de saúde pública e para um gerenciamento mais eficiente dos recursos financeiros disponíveis (OPAS - ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2003).

A segurança do tratamento medicamentoso é uma oportunidade para favorecer a prestação de cuidados à saúde, ampliando a qualidade dos serviços ofertados aos usuários do SUS. O uso correto dos medicamentos é um fator primordial para garantir o sucesso da farmacoterapia. Quando o tratamento não é realizado de maneira adequada podem surgir sérios riscos à saúde dos usuários (TAYLOR *et al.*, 2005). Os problemas causados por um tratamento farmacológico feito de forma incorreta, pode comprometer a qualidade de vida da população, aumentando as intervenções ambulatoriais e gerando custos desnecessários ao sistema de saúde (EXPERT GROUP ON SAFE MEDICATION PRACTICES, 2006; PALATNIK, 2000).

A intervenção do farmacêutico em atividades de educação e aconselhamento sobre a terapia medicamentosa proporciona benefícios para a promoção da saúde (COSTA; RABELO; DE LIMA, 2014). O farmacêutico também pode fornecer informações sobre os medicamentos, fazendo o paciente entender os riscos e os benefícios da farmacoterapia, melhorando, dessa forma, a adesão e o desfecho clínico do tratamento (KOOY *et al.*, 2014; NOGUEIRA *et al.*, 2020).

A polifarmácia é uma prática caracterizada pelo uso rotineiro de quatro ou mais medicamentos e quando executada de forma imprudente pode resultar em uma baixa adesão ao tratamento, aumento da taxa de eventos adversos e do custo do tratamento. Essa praxe é comum na área da cardiologia, sendo muitas vezes necessário a associação de várias classes de medicamentos para o controle adequado da doença. O uso de determinados medicamentos de forma

simultânea pode levar ao surgimento de interações medicamentosas (IMs), que em algumas situações podem causar sérios riscos à saúde dos usuários. A prevenção de IMs vem ganhando destaque nos sistemas de saúde de todo o mundo, devido ao grande potencial de causar prejuízos, tanto para a saúde dos usuários quanto financeiros para o Estado (GIZZI *et al.*, 2010; KIM; PARISH, 2017). No cenário da polifarmácia, os farmacêuticos têm grande relevância e as práticas de AF desempenham um papel importante para a identificação de IMs (RATHORE; WANG; KRUMHOLZ, 2002). O trabalho do farmacêutico junto a uma equipe multidisciplinar na revisão de um tratamento com medicamentos pode reduzir o risco de danos à saúde da população, melhorar a adesão ao tratamento e gerar benefícios econômicos (ANSELL *et al.*, 2001; MEKONNEN; MCLACHLAN; BRIEN, 2016).

1.3 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As IMs podem ser classificadas em níveis de gravidade e, essencialmente, em duas categorias principais: farmacocinéticas e farmacodinâmicas. As interações farmacocinéticas ocorrem quando um fármaco modifica a absorção, metabolismo, distribuição ou eliminação de outro fármaco (CARPENTER; BERRY; PELLETIER, 2019). As interações farmacodinâmicas acontecem quando um fármaco altera o efeito farmacológico de outro fármaco, sem necessariamente alterar a disposição do fármaco no organismo, ou seja, quando um fármaco diminui ou potencializa o efeito de outro fármaco (FRAVEL; ERNST, 2021).

No momento da prescrição, quando não avaliado as características dos medicamentos utilizados no tratamento de diversas doenças, podem surgir as IMs. Esse evento clínico relacionado à prescrição pode causar um sério problema a saúde dos usuários (RATHORE; WANG; KRUMHOLZ, 2002; TAYLOR *et al.*, 2005). As estratégias para reduzir o risco de IMs incluem minimizar o número de medicamentos prescritos, reavaliar a terapia regularmente, considerar opções não farmacológicas, monitorar sinais e sintomas de toxicidade e/ou eficácia, ajustar dosagens dos medicamentos e o horário de administração ou até mesmo a troca do medicamento por uma opção mais segura (FRAVEL; ERNST, 2021).

De acordo com a literatura, 13% dos pacientes que utilizam 2 ou mais medicamentos de forma simultânea desenvolvem uma IM. A incidência aproxima-se de 40% para pacientes que utilizam 5 medicamentos e excede 80% para pacientes que utilizam 7 medicamentos, entretanto, nem todas as IMs têm relevância clínica. As IMs são orientadas por níveis de gravidade, nas quais, as que requerem atenção imediata são classificadas como graves, como demonstrado na Tabela 1 (ARMAHIZER *et al.*, 2013; ELLIOTT; IRVING, 2012).

Tabela 1: Classificação das interações medicamentosas

Risco	Explicação
Grave	A interação pode ser fatal e requer alteração no tratamento.
Moderada	Pode resultar na piora do quadro clínico e uma alteração no tratamento pode ser necessária.
Leve	Pode incluir o aumento dos efeitos colaterais, mas os efeitos clínicos são mínimos. No geral, não exige alteração no tratamento.

Fonte: Classificação das interações medicamentosas adaptado de Armahizer *et al.*, 2013.

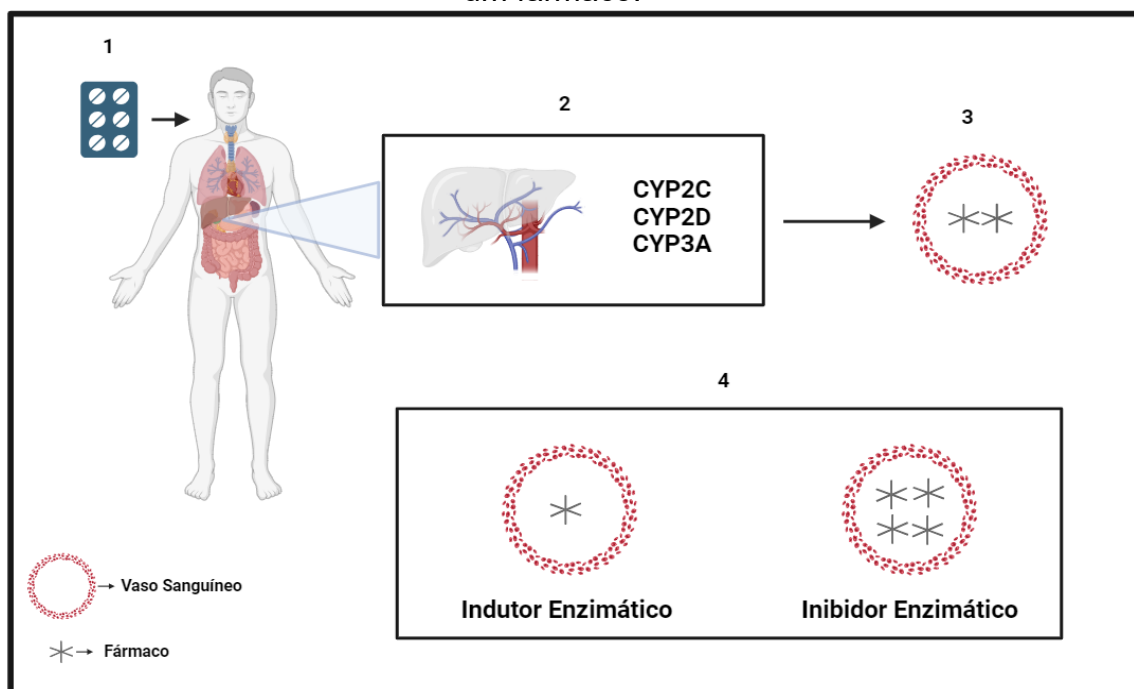
1.4 MODULAÇÃO DAS ENZIMAS HEPÁTICAS

A modulação das enzimas hepáticas é um mecanismo que pode causar uma IM. As enzimas hepáticas ajudam a catalisar as reações químicas necessárias para o funcionamento adequado do corpo. A atividade dessas enzimas pode ser influenciada por diversos fatores, e a sua atividade pode ser induzida, potencializando as reações de biotransformação, ou inibida, diminuindo a capacidade das reações. As enzimas hepáticas mais importantes para o metabolismo de fármacos, são: citocromo P450 (CYP), a UDP-glicuroniltransferase e a sulfotransferase (MANIKANDAN; NAGINI, 2017). As CYP com maior atividade na metabolização de fármacos são as: CYP2C; CYP2D e CYP3A. A CYP3A4 é responsável por metabolizar 50% dos fármacos e é também a enzima hepática em maior quantidade no fígado (MANIKANDAN; NAGINI, 2017).

A indução enzimática, como demonstrada na Figura 1, ocorre quando a exposição a certas substâncias faz com que o fígado aumente a produção de uma ou mais enzimas. Isso pode ser útil em algumas situações, como quando o corpo precisa metabolizar um medicamento ou toxina rapidamente. O consumo regular de álcool pode induzir a enzima álcool desidrogenase, que é responsável por metabolizar o álcool, levando a um aumento da tolerância ao álcool. (ZANGER; SCHWAB, 2013). Por outro lado, a inibição enzimática, demonstrada também na Figura 1, que é o principal mecanismo de IMs baseados no

metabolismo hepático, ocorre quando uma substância impede a ação de uma ou mais enzimas. A inibição enzimática também pode ter consequências negativas. Por exemplo, a inibição da enzima CYP3A4 pode levar a um aumento na concentração plasmática de certos medicamentos, aumentando o risco de efeitos colaterais e toxicidade (ZHAO *et al.*, 2021).

Figura 1: Representação de alterações na metabolização induzidas por um fármaco.



Legenda: 1 – Administração de um fármaco por via oral; 2 – Metabolização pelo fígado e as principais enzimas responsáveis pela metabolização de fármacos; 3 – Quantidade 'normal' de fármaco na corrente sanguínea; 4 – Um inibidor ou indutor de enzimas hepáticas pode aumentar ou diminuir a quantidade de fármaco na corrente sanguínea. Fonte: Autor 2023, BIORENDER.

1.4 DOENÇAS CARDIOVASCULARES E MEDICAMENTOS COM AÇÃO NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

As doenças cardiovasculares são essencialmente doenças crônicas e são a principal causa de morte no Brasil. A prevalência de doenças cardiovasculares foi estimada em 6,1% da população e esse índice vem crescendo desde 1990 devido ao envelhecimento populacional e às alterações no estilo de vida das pessoas. Entre as doenças cardiovasculares, a doença arterial coronária (DAC) foi a principal causa de morte no Brasil, entre 1990 e 2019, seguida pelo acidente vascular cerebral (AVC) (OLIVEIRA *et al.*, 2022). Os fármacos que atuam no

sistema cardiovascular são o grupo que mais causam IMs. Os diuréticos, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) e os β -bloqueadores têm a maior prevalência de ocorrência de IMs (ELLIOTT; IRVING, 2012). Uma análise do uso de medicamentos anti-hipertensivos em uma população, demonstrou que foi possível identificar uma IM em 75% dos pacientes que foram avaliados e que 35% dessas interações foram classificadas como potencialmente graves.

Os medicamentos com maior potencial para o desenvolvimento de IMs são aqueles prescritos para doenças crônicas, os quais são usados por longos períodos e o tratamento dessas patologias exigem, muitas vezes, que vários medicamentos sejam utilizados de forma simultânea, potencializando o risco de surgimento das IMs (INDERMITTE *et al.*, 2007). O processo de envelhecimento também favorece o surgimento de IMs, a farmacocinética e a farmacodinâmica são, frequentemente, alteradas em idosos, que podem apresentar: diminuição do trânsito intestinal, do metabolismo, da taxa de filtração glomerular, e mudanças na distribuição de gordura corporal (SHAPIRO; SHEAR, 2002; SITAR, 2007).

Em geral, apenas cerca de 64% dos usuários do SUS qualificam o trabalho prestado como satisfatório, nem todos os usuários recebem as orientações necessárias para o controle adequado da sua condição clínica (CARVALHO FILHA; NOGUEIRA; MEDINA, 2014).

No município de São Ludgero/SC, que é localizado em Santa Catarina, na regional de Laguna, e foi colonizado majoritariamente por alemães, os usuários da farmácia básica não recebem nenhuma orientação a respeito de potenciais IMs que podem comprometer o sucesso tratamento e como essas IMs podem influenciar diretamente a sua saúde.

1.5 HIPÓTESE

A hipótese desse estudo é de que as interações medicamentosas que ocorrem entre os fármacos que atuam no sistema cardiovascular e outros fármacos, prejudicam a qualidade de vida dos pacientes e causam problemas financeiros ao sistema de saúde.

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Identificar as interações medicamentosas que acontecem entre os fármacos que atuam no sistema cardiovascular e outras classes de fármacos e propor uma estratégia para o ajuste da conduta terapêutica, para assim evitar a ocorrência de interações medicamentosas e efeitos adversos indesejados nos usuários da farmácia básica do município de São Ludgero/SC.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Identificar as potenciais interações medicamentosas que acontecem nos pacientes que utilizam medicamentos que atuam no sistema cardiovascular e outras classes de fármacos, levando em consideração os medicamentos que compõem a relação municipal de medicamentos da cidade de São Ludgero/SC (REMUME).

2.2.2 Classificar as interações medicamentosas conforme um índice de gravidade.

2.2.3 Relatar o perfil dos pacientes que estão sujeitos a IMs graves.

2.2.4 Ajustar uma ferramenta do sistema de prescrição eletrônica utilizado pelo prescritor no município para informar a respeito da existência de uma potencial IM grave na prescrição.

3 METODOLOGIA

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional analítico transversal, cujo esquema está resumidamente apresentado na Figura 2.

3.2 LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi realizado na farmácia básica da cidade de São Ludgero/SC. Essa farmácia fornece medicamentos à toda população do município e é mantida pela prefeitura municipal. Os medicamentos que são fornecidos pela farmácia básica estão presentes na relação municipal de medicamentos (REMUME), que está disponível no site (<https://transparencia.betha.cloud/#/XriCTyNyF67KyBmh829yA==/consulta/11423>) da prefeitura municipal de São Ludgero/SC (ANEXO 1).

A farmácia básica funciona de segunda à sexta-feira e se encontra em anexo a unidade sanitária central do município, que disponibiliza atendimento médico 24 horas por dia à população. Todos os cidadãos residentes, devidamente cadastrados pelas unidades de saúde de São Ludgero/SC, têm o direito de utilizar os serviços da farmácia, inclusive o de obter medicamentos para o tratamento de diversas doenças e acesso a diferentes tipos de programa em saúde.

3.3 POPULAÇÃO ANALISADA

A população analisada foi composta por adultos, de ambos os sexos e sem distinção de etnias, usuários de medicamentos que possuem ação no sistema cardiovascular.

3.4 DEFINIÇÃO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações medicamentosas foram inicialmente identificadas por meio das plataformas DRUGS e MEDSCAPE, que fornecem informações sobre as possíveis interações que um determinado fármaco pode apresentar. Essas interações foram então associadas aos medicamentos listados na REMUME, a fim de selecionar as combinações de medicamentos que requerem uma análise mais aprofundada com base em evidências científicas.

A pesquisa para validar as interações medicamentosas graves na literatura científica foi conduzida utilizando as palavras-chave ((fármaco A) AND (fármaco B)) AND (interaction). Inicialmente, a pesquisa foi realizada no PUBMED e, em caso de ausência de resultados, a mesma abordagem foi aplicada no SCIELO. A escolha de ambas as plataformas simultaneamente justifica-se pela busca por uma abordagem abrangente, proporcionando um método de confirmação em duas etapas.

Após a conclusão da busca, os títulos dos trabalhos encontrados foram analisados, e os artigos relevantes foram selecionados com base na relação com as combinações específicas de medicamentos desejadas

3.5 TAMANHO DA AMOSTRA

No ano de 2022, 8200 pessoas foram atendidas na farmácia básica e foram feitas 49471 dispensações, média de 6 dispensações anuais por usuário. Todas as pessoas, maiores de 18 anos, atendidas na farmácia básica participaram do estudo.

3.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Utilizar medicamentos com ação no sistema cardiovascular;
- Ter na prescrição uma combinação de fármacos com potencial para causar uma IM grave de forma simultânea.
- Ter retirado o medicamento na farmácia básica do município entre 01/01/2022 à 31/12/2022.

3.7 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

- Ausência de evidências científicas a respeito das IMs graves indicadas pelas plataformas PUBMED e SCIELO.

3.8 COLETA DE DADOS

Os dados foram obtidos através dos relatórios das dispensações dos medicamentos de todo o ano de 2022, esse relatório é gerado no sistema informatizado que é utilizado pela farmácia e esse sistema é fornecido pela empresa CELK SISTEMAS ®. Os parâmetros para a geração dos relatórios foram definidos, baseados nos seguintes critérios:

- Dispensação deve ter sido realizada entre as datas: 01/01/2022 a 31/12/2022,

- Combinações de medicamentos indicados pelas plataformas DRUGS ou MEDSCAPE.

- Apenas medicamentos dispensados pela farmácia básica (excluindo dessa forma medicamentos injetáveis de, apenas, uso interno).

Foram selecionadas as dispensações que apresentaram uma combinação ou mais de fármacos, definidos previamente pela plataforma de identificação de interações medicamentosas DRUGS, que podem causar uma IM grave.

3.9 ANÁLISE DOS DADOS

As dispensações selecionadas foram relacionadas em uma planilha do software Microsoft Excel 2019®, para posterior análise, sendo as variáveis organizadas e apresentadas por distribuição em tabelas e gráficos.

3.10 MELHORIA DA FARMACOTERAPIA

Os ajustes propostos para os tratamentos que apresentavam pelo menos uma potencial IM grave foi baseada em dados encontrados nas bases de dados PUBMED e SCIELO, como demonstrado na Figura 2. A pesquisa nas bases de dados foi necessária para encontrar estudos confiáveis e fundamentar a proposição de ajuste no tratamento. A sugestão de ajuste no tratamento teve preferência por medicamentos ofertados pelo SUS, disponibilizados pelos componentes básico ou especializado, para dessa forma garantir o acesso a toda população, inclusive as pessoas em situações de vulnerabilidade econômica.

3.11 ASPECTOS ÉTICOS

O trabalho foi submetido ao comitê de ética em pesquisa (CEP), conforme parecer consubstanciado 5.972.222. Os autores asseguram total compromisso e responsabilidade pela coleta e manipulação dos dados obtidos através dos relatórios de dispensações utilizados para analisar a ocorrência de potenciais IMs.

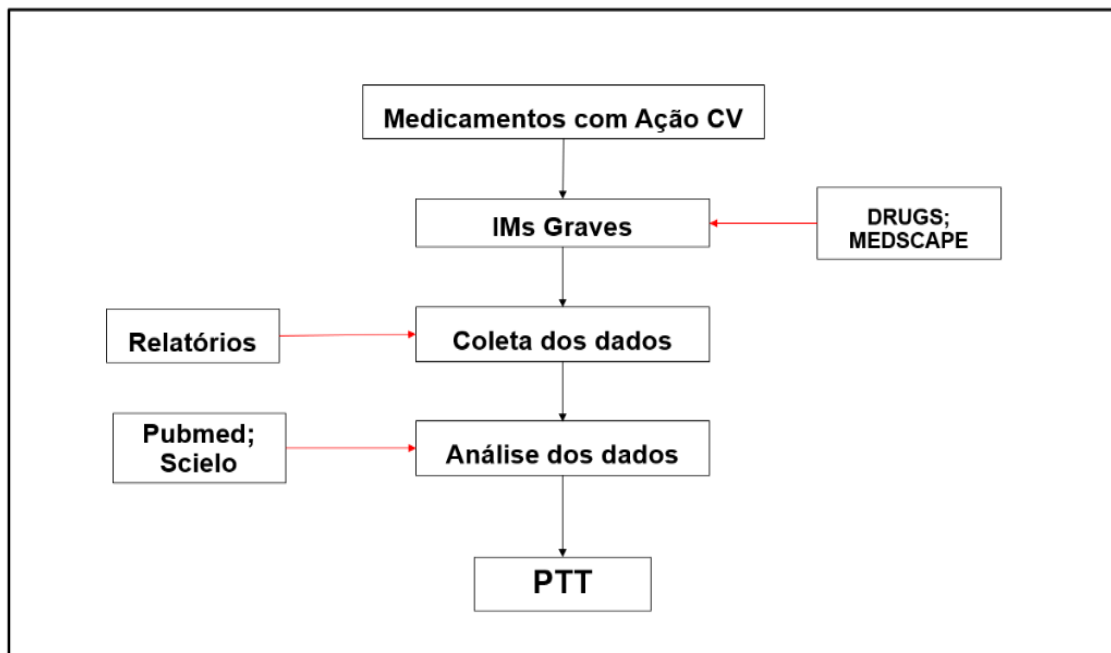


Figura 2: Resumo da metodologia da pesquisa. Fonte: Autor, 2023.
Abreviações: CV – Cardiovascular; IM – Interação Medicamentosa; PTT – Produto técnico/tecnológico. Fonte: Autor, 2023.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados descritos na Tabela 2, demonstram o perfil demográfico da população da cidade de São Ludgero/SC em 2022.

Tabela 2: Perfil dos usuários do SUS do município de São Ludgero/SC em 2022.

Idade	1 a 19 anos: 25,49%	20 a 49 anos: 41,33%	50 ou mais: 33,27%
Sexo	Feminino: 58,92%	Masculino: 41,08%	*
Raça	Branca: 83,12%	Negra: 16,44%	Outras: 0,44%

Fonte: Sistema da Secretaria de Saúde do Município de São Ludgero, 2022.

A Tabela 3 representa o perfil epidemiológico da população de São Ludgero/SC, com as patologias e condições mais prevalentes e os 10 medicamentos mais dispensados, em 2022, pela farmácia básica da cidade.

Tabela 3: Perfil epidemiológico e medicamentos mais dispensados da população do município de São Ludgero/SC.

Doenças/Condições mais prevalentes		Os dez medicamentos mais dispensados em ordem decrescente
Hipertensão Arterial	38,86%	Losartana 50 mg
Fumante	14,69%	Clonazepam 2 mg
Diabetes	12,48%	Omeprazol 20 mg
Doença Cardíaca	5,62%	Zolpidem 10 mg
Câncer	4,45%	Hidroclorotiazida 25mg
Deficiência Visual	3,67%	AAS 100 mg
Asma	2,97%	Metformina 850 mg
Doença Respiratória	2,97%	Sertralina 50 mg
Gestante	2,40%	Rosuvastatina 10 mg
Doença Renal	2,15%	Sinvastatina 20mg
Deficiência Física	1,48%	
Deficiência Intelectual	1,42%	
Alcoolismo	1,20%	
Outras	5,64%	

Fonte: Sistema da Secretaria de Saúde do Município de São Ludgero.

Foi definido que os seguintes medicamentos disponibilizados pelo município, através do CBAF (ANEXO 1), são utilizados para tratar doenças do sistema cardiovascular: **ácido acetilsalicílico (AAS), amiodarona, anlodipino, atenolol, carvedilol, metoprolol e propranolol, captopril e enalapril, cilostazol, clonidina, clopidogrel, digoxina, doxazosina, espironolactona, furosemida, hidroclorotiazida, isossorbida, losartana, valsartana,**

metildopa, nifedipino, propanilnitrato, rosuvastatina, sinvastatina e varfarina.

As IMs foram identificadas utilizando as plataformas DRUGS e MEDSCAPE (Tabela 4). Apenas as IMs indicadas como graves pelas plataformas foram consideradas. Foram consideradas apenas IMs com combinações de medicamentos que compõem a REMUME, ou seja, as IMs indicadas na tabela 4 não expressam todas as IMs graves que os fármacos pesquisados podem estar sujeitos, visto que, não foi de objetivo da pesquisa identificar IMs com medicamentos que não compõem a REMUME.

Os dados utilizados para gerar os relatórios, foram definidos através das combinações de medicamentos indicadas pelas plataformas DRUGS e MEDSCAPE, demonstrado na tabela 3. Esse relatório resultou em um arquivo, no formato PDF, com 4520 páginas. O relatório foi fundamental para determinar a quantidade de usuários que fizeram o uso simultâneo de uma combinação de medicamentos, capaz de causar uma potencial interação medicamentosa grave, no ano de 2022. A quantidade de usuários indicada na Tabela 5, foi baseada nas combinações de medicamentos que as plataformas de pesquisa classificaram com status de grave.

Tabela 4: Interações medicamentosas graves identificados com auxílio das ferramentas de identificação de IMs das plataformas DRUGS e MEDSCAPE.

Medicamento Pesquisado	IMs graves indicadas com medicamentos da REMUME
AAS	Varfarina
Amiodarona	Azitromicina, Carbamazepina, Clorpromazina, Cilostazol, Ciprofloxacino, Citalopram, Clomipramina, Dexametosona, Digoxina, Fluoxetina, Fluconazol, Furosemida, Fenitoína Haloperidol, Hidroclotiazida, Ibuprofeno, Imipramina, Levofloxacino, Ondansentrona, Fenobarbital, Prometazina, Quetiapina, Risperidona, Sertralina, Sinvastatina, Tramadol, Trazodona, Venlafaxina e Varfarina
Anlodipino	Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital e Sinvastatina
Atenolol, Carvedilol, Metoprolol e Propranolol	Aminofilina e Clonidina
Captopril e Enalapril	Espironolactona, Lítio, Losartana, Sulfametoxazol+Trimetropina e Valsartana
Cilostazol	Amiodarona, Fluconazol, Haloperidol e Omeprazol
Clonidina	Atenolol, Amitriptilina, Carvedilol, Clomipramina, Imipramina, Metoprolol E Propranolol
Clopidogrel	Fluconazol, Fluoxetina, Omeprazol e Varfarina
Digoxina	Amiodarona
Doxazosina	Nenhuma Interação Grave Detectada
Espironolactona	Captopril, Enalapril, Lítio, Losartana e Valsartana
Furosemida	Amiodarona e Lítio
Hidroclorotiazida	Amiodarona e Lítio
Isossorbida	Nenhuma Interação Grave Detectada
Losartana	Captopril, Enalapril, Lítio e Espironolactona
Metildopa	Nenhuma Interação Grave Detectada
Nifedipino	Carbamazepina, Fenobarbital e Fenitoína
Propatilnitrato	Nenhuma Interação Grave Detectada
Rosuvastatina	Nenhuma Interação Grave Detectada
Sinvastatina	Amiodarona, Anlodipino e Fluconazol
Valsartana	Captopril, Enalapril, Lítio e Espironolactona
Varfarina	Amiodarona, AAS, Carbamazepina, Ciprofloxacino, Clopidogrel, Diclofenaco, Fluconazol, Ibuprofeno, Levofloxacino, Metronidazol, Fenobarbital e Sulfametoxazol+Trimetropina

Legenda: REMUME: Relação Municipal de Medicamentos. As interações identificadas foram baseadas em medicamentos que constam na REMUME, o que não significa que esses medicamentos não possuem outras IMs graves. Fonte: Autor, 2023.

Tabela 5: Número de pacientes sujeitos a interações medicamentosas graves indicadas pelas plataformas de consulta.

Medicamento	Combinação	Pacientes em uso
Amiodarona	Azitromicina	5
	Ciprofloxacino	2
	Citalopram	4
	Digoxina*	7
	Fluoxetina	3
	Fluconazol	1
	Levofloxacino	1
	Ondansetrona	3
	Prometazina	1
	Quetiapina	3
	Risperidona	2
	Trazodona	1
	Total de IMs Identificadas:	33
Anlodipino	Carbamazepina	1
	Fenobarbital	1
	Total de IMs Identificadas:	2
Carvedilol	Aminofilina	1
	Total de IMs Identificadas:	1
Clopidogrel	Fluoxetina*	3
	Omeprazol*	43
	Total de IMs Identificadas:	46
Captopril	Lítio	2
	Total de IMs Identificadas:	2
Cilostazol	Amiodarona	1
	Fluconazol	1
	Omeprazol*	14
	Total de IMs Identificadas:	16
Enalapril	Lítio	2
	Sulfametoxazol+Trimetropina	2
	Total de IMs Identificadas:	4
Espironolactona	Captopril	2
	Enalapril	9
	Losartana	52
	Total de IMs Identificadas:	63
Furosemida	Amiodarona	16
	Lítio	2
	Total de IMs Identificadas:	18
Hidroclorotiazida	Amiodarona	10
	Lítio	5
	Total de IMs Identificadas:	15
Losartana	Captopril	5
	Enalapril	11
	Lítio	7
	Total de IMs Identificadas:	23
Sinvastatina	Amiodarona*	13
	Anlodipino*	100
	Fluconazol*	13
	Total de IMs Identificadas:	126
Total de IMs identificadas		349

*Medicamentos com IM grave confirmada, com evidências científicas na literatura.

Fonte: Autor, 2023.

As combinações de medicamentos apresentadas na Tabela 6 não apresentaram nenhum resultado, ou seja, nenhum usuário utilizou essas combinações de medicamentos no ano de 2022. Dessa forma, as combinações de medicamentos descritos na Tabela 6 não seguiram no estudo.

Tabela 6: Combinações de medicamentos não utilizadas em 2022.

MEDICAMENTO	COMBINAÇÃO
AAS	Varfarina
Amiodarona	Carbamazepina, Clorpromazina, Clomipramina, Dexametosona, Fenitoína, Haloperidol, Ibuprofeno, Imipramina, Fenobarbital, Tramadol, Sertralina, Venlafaxina, Varfarina
Anlodipino	Fenitoína
Atenolol, Metoprolol e Propranolol	Aminofilina e Clonidina
Carvedilol	Clonidina
Captopril	Espironolactona, Losartana, Sulfametoxazol+Trimetropina e Valsartana
Enalapril	Espironolactona, Losartana, Trimetropina e Valsartana
Cilostazol	Haloperidol
Clonidina	Atenolol, Amitriptilina, Carvedilol, Clomipramina, Imipramina, Metoprolol e Propranolol
Clopidogrel	Fluconazol e Varfarina
Espironolactona	Valsartana
Nifedipino	Carbamazepina, Fenobarbital e Fenitoína
Valsartana	Captopril, Enalapril, Litio e Espironolactona
Varfarina	AAS, Amiodarona, Carbamazepina, Ciprofloxacino, Clopidogrel, Diclofenaco, Fluconazol, Levofloxacino, Metronidazol, Fenobarbital e Sulfametoxazol+Trimetropina

Fonte: Sistema da Secretaria de Saúde de São Ludgero, 2022.

A triagem inicial das IMs feita com auxílio das plataformas DRUGS e MEDSCAPE, indicada na Tabela 4, resultou em várias possíveis combinações de medicamentos que poderiam teoricamente gerar uma IM grave. Para sustentar a existência dessas possíveis IMs foi utilizado as bases de dados PUBMED e SCIELO, para a obtenção de evidências científicas que sustentem as IMs indicadas.

Os resultados expressos na Tabela 7, indicam as combinações de medicamentos em que não foi possível afirmar a existência de uma IM grave com auxílio da literatura pesquisada. Após consulta nas bases científicas, não foi possível encontrar nenhum estudo a respeito dessas IMs. Foi determinado, dessa forma, que faltam evidências científicas suficientes para sustentar as todas as IMs que foram indicadas pelas plataformas DRUGS e MEDSCAPE. As

combinações de medicamentos em que não foi possível confirmar a existência de uma IM grave, também, não seguiram no estudo.

Tabela 7: Combinação de medicamentos para as quais não foram encontradas evidências científicas para afirmar a existência de uma interação medicamentosa grave.

Medicamento	Combinação
Amiodarona	Azitromicina, Cilostazol, Ciprofloxacino, Citalopram, Clomipramina, Fluoxetina, Fluconazol, Furosemida, Hidroclotiazida, Levofloxacino, Ondansetrona, Prometazina, Quetiapina, Risperidona, Sinvastatina e Trazodona
Anlodipino	Carbamazepina, Fenobarbital
Carvedilol	Aminofilina
Captopril	Lítio
Cilostazol	Amiodarona e Fluconazol
Enalapril	Lítio e Sulfametoxazol+Trimetropina
Espironolactona	Captopril, Enalapril, Lítio e Losartana
Furosemida	Amiodarona e Lito
Hidroclorotiazida	Amiodarona e lítio
Losartana	Captopril, Enalapril, Lítio e Espironolactona

Fonte: Autor, 2023.

As plataformas DRUGS e MEDSCAPE não indicaram que os medicamentos: doxazosina, isossorbida, propatilnitrato e rosuvastatina, teriam alguma IM grave com outros medicamentos que compõem a REMUME, logo não foi analisado nenhum dado de dispensações referentes a esses medicamentos.

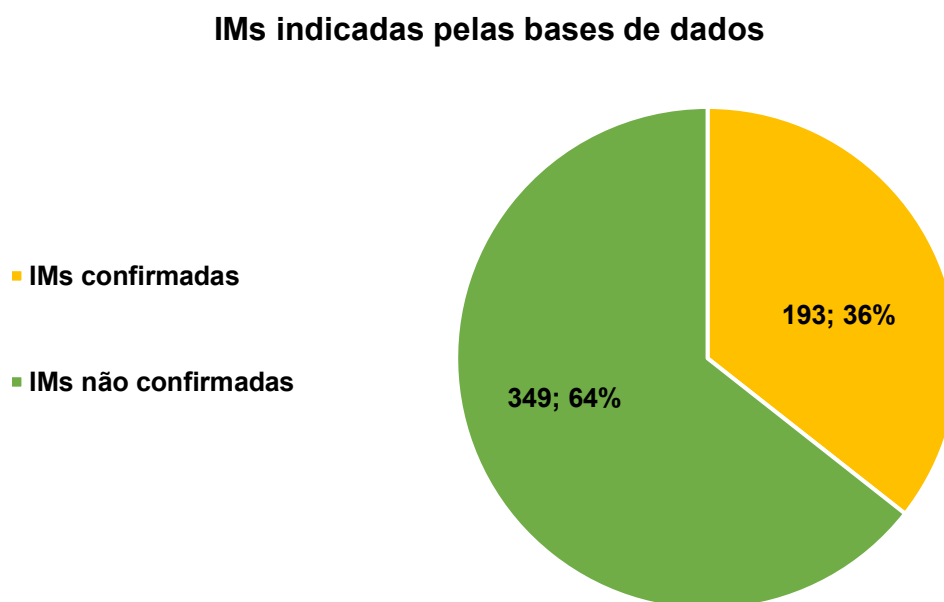
As ferramentas utilizadas para a verificação de IMs indicaram uma quantidade considerável de combinações de medicamentos que estão sujeitos a causar uma IM grave, demonstrado na Tabela 4, porém, após analisar a literatura não foi possível evidenciar a ocorrência de todas as IMs indicadas.

4.1 IDENTIFICAÇÃO DE IMS DE ACORDO COM BASES DE DADOS ONLINE: VANTAGENS E LIMITAÇÕES

Com base nas informações das plataformas de identificação de IMs, DRUGS e MEDSCAPE, foi possível identificar a existência de 349 pacientes cujo tratamento envolve, no mínimo, uma combinação de medicamentos que pode resultar em uma IM grave. Contudo, a literatura pesquisada não ofereceu evidências suficientes e confiáveis para respaldar todas as IMs graves mencionadas pelas plataformas, conforme indicado na Tabela 8.

No entanto, ao analisar o tratamento de 193 pacientes, correspondendo a 55% do total, foi possível afirmar, com base nas evidências encontradas, que esses pacientes estão recebendo uma combinação de medicamentos que poderia comprometer seriamente o sucesso do tratamento, com potencial para causar danos graves a sua saúde. Em 2022, a farmácia básica do município atendeu um total de 8200 pacientes, dos quais 193 pacientes (2,35% do total) apresentaram IMs graves, confirmadas também pela literatura, conforme indicado na Tabela 5.

Figura 3: Proporção entre IMs graves indicadas pelas plataformas DRUGS e MEDSCAPE e IMs graves confirmadas por evidência científica.



Fonte: Autor, 2023

O auxílio das bases de dados para obtenção de informações sobre medicamentos, incluindo as IMs, é de grande importância, uma vez que essas informações são compiladas de maneira organizada, possibilitando um acesso rápido e agilizando a tomada de decisões. No entanto, várias das IMs indicadas pelas bases de dados não foram embasadas em estudos clínicos recentes. Em muitos casos, a bibliografia utilizada se referia a um fármaco de mesma classe, o que não confirma necessariamente a existência de uma IM. Na prática, essas IMs teóricas podem não ser relevantes, já que frequentemente a bibliografia

utilizada não é confiável (ARMAHIZER *et al.*, 2013; DUNN; HOLMES; MOLITERNO, 2012).

Um estudo demonstrou que, quando as IMs graves indicadas por um sistema informatizado foram analisadas por farmacêuticos clínicos, apenas em 11% dos casos os profissionais concordaram sobre a existência de uma IM grave (KULKARNI *et al.*, 2013). Nas bases de dados consultadas, foi apontado que 550 indivíduos poderiam apresentar pelo menos uma IM grave em seu tratamento, porém apenas em 193 casos (35%) essa condição foi efetivamente confirmada. Esses resultados, também representados no Gráfico 1, reforçam a ideia de que não se pode confiar exclusivamente em uma plataforma de consulta de IMs para embasar decisões. A avaliação por um profissional capacitado permanece sendo fundamental, apesar de que o uso dessas ferramentas facilite a rotina de trabalho em muitos cenários.

Apenas as IMs destacadas na Tabela 8 se mostraram relevantes. Portanto, somente os mecanismos relacionados a essas IMs foram abordados de maneira adequada, também na Tabela 9.

Tabela 8: Combinação de medicamentos em que foram indicadas e evidenciadas como IM graves pelas bases de dados PUBMED e SCIELO.

Medicamento	IMs com outros medicamentos da REMUME
Amiodarona	Digoxina, Sinvastatina
Clopidogrel	Omeprazol e Fluoxetina
Cilostazol	Omeprazol
Digoxina	Amiodarona
Sinvastatina	Amiodarona, Anlodipino, Fluconazol

Fonte: Autor, 2023.

4.2 DIGOXINA e AMIODARONA

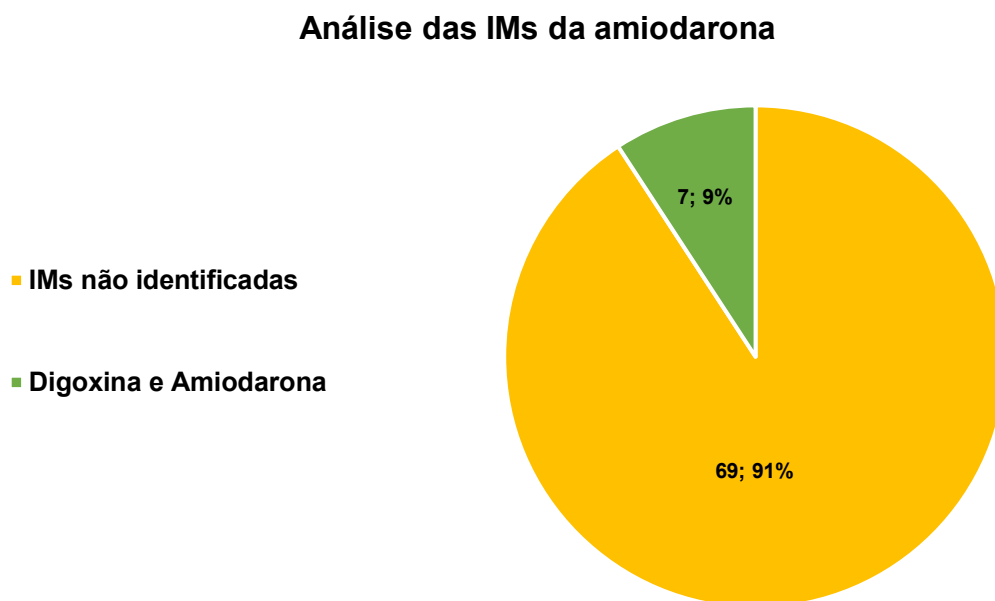
A amiodarona é um fármaco utilizado para tratar arritmias cardíacas, tem ação vasodilatadora e não demonstra um bom perfil de segurança, devido ao fato de possuir alguns efeitos adversos graves. Embora a amiodarona tenha sido classificada como um antiarrítmico de classe 3, baseado na descrição de Vaughan Williams (D.SC., 1975), ela exhibe características de todas as quatro classes de antiarrítmicos: bloqueio de canais de K^+ (classe III), canais de Na^+ (classe I), β -adrenoreceptores (classe II) e canais de Ca^{2+} (classe IV) (FREEDMAN; SOMBERG, 1991; MUJOVIĆ *et al.*, 2020).

A digoxina é um dos medicamentos com ação no sistema cardiovascular mais antigo ainda disponível no mercado, esse glicosídeo cardíaco é derivado da *Digitalis lanata*, planta originária da Europa, e tem como indicação vários problemas cardíacos, como: insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial e algumas outras arritmias. O efeito desse fármaco sobre o músculo cardíaco aumenta a força de contração das fibras, melhorando a fração de ejeção, a pressão arterial e diminuindo a frequência cardíaca. A janela terapêutica da digoxina é muito estreita e seus efeitos tóxicos são bem conhecidos, alguns estudos clínicos mostraram que a digoxina não diminui a taxa de mortalidade de pacientes, com determinados problemas cardíacos, entretanto, a taxa de hospitalização é diminuída (PATOCKA *et al.*, 2020; RATHORE, 2003; WANG *et al.*, 2010).

Um estudo retrospectivo analisou dados de mortalidade de 4133 pessoas, 2660 utilizavam apenas digoxina e 1473 utilizavam a combinação de digoxina e amiodarona, os dados encontrados demonstraram uma maior taxa de mortalidade para quem fazia uso de digoxina e amiodarona de forma simultânea, indicando que a combinação dos dois medicamentos diminui a expectativa de vida de pessoas com problemas cardiovasculares (CHIANG *et al.*, 2020). O uso de forma simultânea dos dois fármacos aumenta a concentração dos níveis séricos de digoxina, potencializando seus efeitos tóxicos, o que pode ser a explicação do aumento do índice de mortalidade. Estudos em animais e estudos de coorte demonstraram, também, essa alteração quando os dois fármacos são utilizados de forma simultânea (CHIANG *et al.*, 2020; SANTOSTASI *et al.*, 1987).

Foram identificados 7 usuários, indicado na Figura 4, fazendo a combinação desses dois fármacos de forma simultânea e segundo os dados encontrados o tratamento deve ser reavaliado. O prescritor pode optar por utilizar apenas um dos dois medicamentos, entretanto, a condição clínica do paciente deve ser levada em consideração, para que não aconteça nenhuma alteração no tratamento que possa levar a ainda mais prejuízos a saúde dos usuários.

Figura 4: Proporção de IMs graves envolvendo os usuários de amiodarona.



Fonte: Autor, 2023

4.3 CLOPIDOGREL e FLUOXETINA ou OMEPRAZOL

A terapia antiplaquetária é utilizada como uma 2ª linha de prevenção para doenças do sistema cardiovascular. O clopidogrel, que pertence a classe dos antiplaquetários, se liga nos receptores P2Y12, receptor metabotrópico ligado a uma proteína G com ação direta sobre a agregação plaquetária, e impede que a agregação plaquetária aconteça, prevenindo dessa forma uma série de problemas cardiovasculares, como em complicações causadas por aterosclerose. O clopidogrel é um pró fármaco e precisa de metabolização hepática para a geração do metabólito ativo, as enzimas hepáticas que participam dessa biotransformação são principalmente as CYP2C19, CYP3A4/5 e CYP1A2. Quando um fármaco diminui ou aumenta a atividade dessas enzimas a concentração sérica do metabólito ativo de clopidogrel é alterada e o efeito esperado do fármaco pode ser prejudicado (PATTI *et al.*, 2020)

O omeprazol, fármaco que pertence a classe dos inibidores da bomba de prótons é utilizado para o tratamento de problemas gastrointestinais. Esse fármaco interage com algumas isoformas de enzimas da CYP, principalmente CYP2C19 E CYP3A4, o que leva a uma diminuição do metabolismo do

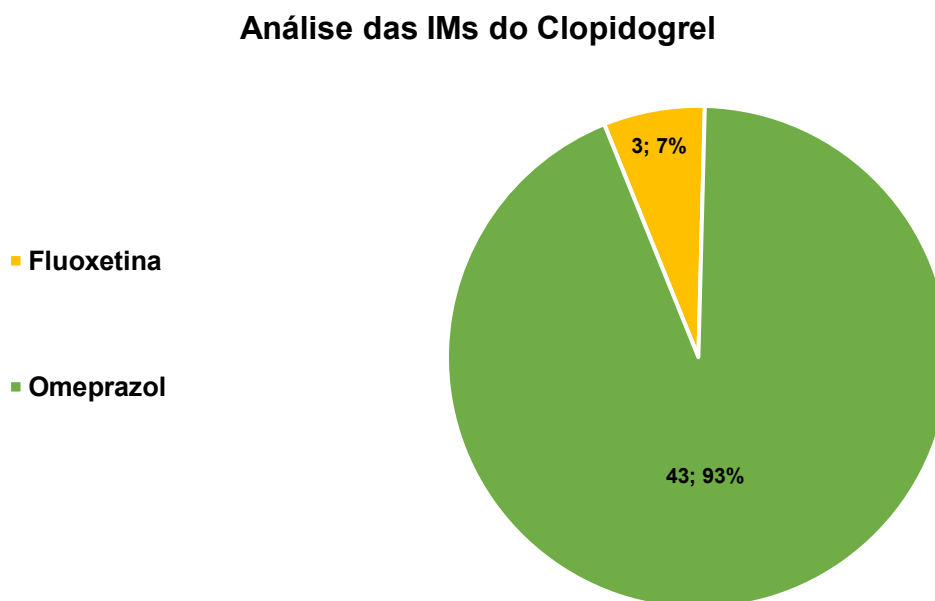
clopidogrel, que é necessário para a geração do metabólito na sua forma ativa, e conseqüentemente causa a diminuição do efeito antiagregante plaquetário do clopidogrel e, dessa forma, aumentando o risco de problemas cardiovasculares. O pantoprazol, outro fármaco que pertence à família dos inibidores da bomba de prótons, não é um inibidor tão potente de enzimas da CYP3A4 quanto o omeprazol. Esse fármaco não demonstra alterações significativas com as concentrações plasmáticas do metabólito ativo do clopidogrel e dessa forma se mostra uma melhor opção terapêutica quando utilizado em combinação com o clopidogrel. Devido a características desse medicamento de não alterar significativamente as concentrações do metabólito ativo do clopidogrel a troca do omeprazol pelo pantoprazol é altamente recomendada, visto que esse medicamento também está disponível na farmácia básica do município (BLUME, 2014; NUDURUPATI *et al.*, 2012; SIBBING *et al.*, 2009).

Outro fármaco que demonstrou inibir algumas enzimas da CYP é a fluoxetina, que é um medicamento que pertence a classes dos inibidores seletivos da receptação de serotonina e é usado para o tratamento de vários problemas, dentre eles a depressão. A fluoxetina demonstrou ser um forte inibidor de CYP2C19 e um fraco inibidor de CYP3A4 e por esse motivo as concentrações plasmáticas do metabólito ativo do clopidogrel são reduzidas em até 30%, dependendo do método de análise utilizado (BYKOV *et al.*, 2017; DELAVENNE *et al.*, 2013). A sertralina, outro medicamento pertencente a classe dos inibidores seletivos da receptação de serotonina, não demonstrou interagir com as concentrações plasmáticas de clopidogrel e a troca pode ser considerada, entretanto, o tratamento de patologias relacionadas ao sistema nervoso central é muito difícil e outros medicamentos, de outras classes, podem ser também considerados. O município possui uma ampla gama de medicamentos, na REMUME, que atuam no sistema nervoso central que podem ser utilizados (DE VANE; LISTON; MARKOWITZ, 2002).

Um total de 46 pessoas, indicados no gráfico 3, fizeram o uso das combinações de medicamentos que os dados indicaram ter potencial para causar risco a saúde dos usuários. Quarenta e três, utilizaram clopidogrel e omeprazol e 3 utilizaram clopidogrel e fluoxetina. Todas as IMs graves indicadas pelas plataformas foram confirmadas, pela literatura, e a troca dos

medicamentos deve ser considerada por opções mais seguras, como indicado na tabela 9.

Figura 5: Proporção de IMs graves envolvendo os usuários de clopidogrel.



Fonte: Autor, 2023.

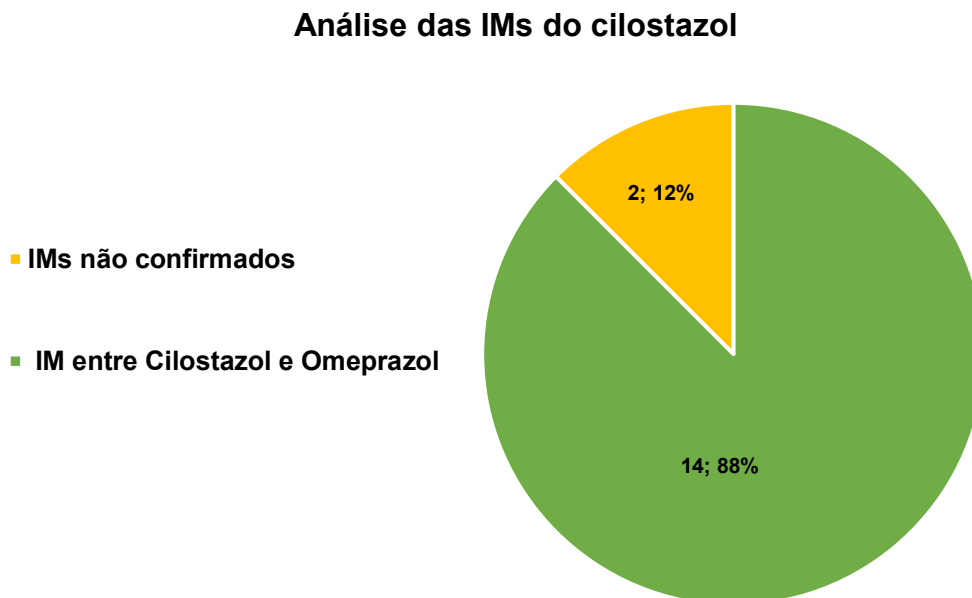
4.4 CILOSTAZOL e OMEPRAZOL

O cilostazol é um fármaco com ação antitrombótica, esse fármaco inibe a fosfodiesterase 3 levando a um subsequente aumento de cAMP, que é degradado pela fosfodiesterase 3. É documentado na literatura que o cilostazol possui ação sobre diferentes tipos de células, como plaquetas, células da musculatura lisa, adipócitos e miócitos. Dessa forma, o cilostazol apresenta ação em vários locais do corpo, mas no Brasil a indicação da bula do medicamento é apenas para doença vascular periférica (KHERALLAH *et al.*, 2022). A CYP3A4 é responsável pelo metabolismo do cilostazol no fígado e medicamentos que inibem essa CYP alteram também os níveis plasmáticos do cilostazol (ABBAS *et al.*, 2000).

O omeprazol como já mencionado diminui a expressão de CYP3A4 e é capaz de aumentar os níveis séricos de cilostazol e do seu metabólito ativo em até 69% (SURI; FORBES; BRAMER, 1999). O pantoprazol não exerce nenhum

efeito considerável sobre a CYP3A4 e a troca pode ser realizada sem nenhum prejuízo a saúde do paciente (BLUME, 2014).

Figura 6: Proporção de IMs graves envolvendo os usuários de Cilostazol.



LEGENDA: 14 pacientes utilizaram a combinação de Cilostazol e omeprazol e em 2 casos não foi possível afirmar a existência de uma IM grave com auxílio da literatura. Fonte: Autor, 2023.

Foi identificado através dos dados obtidos dos relatórios de dispensação, demonstrado na figura 6, que 14 pessoas fizeram o uso de cilostazol e omeprazol de forma contínua, dessa forma, é recomendado a interrupção do uso do omeprazol e a troca por pantoprazol. Em 2 casos, não foi possível afirmar a existência de uma IM grave devido à falta de dados na literatura científica.

4.5 SINVASTATINA e AMIODARONA ou FLUCONAZOL

A sinvastatina é um fármaco importante e muito utilizado para o controle de dislipidemias, ela pertence a classe dos inibidores da 3hydroxy-3-methylglutaryl-coenzima redutase A (HMG-CoA), a estatinas tem a capacidade de bloquear essa enzima e diminuindo dessa forma os níveis de colesterol. O uso dessa classe de medicamentos demonstrou diminuir os índices mortalidade em pacientes com problemas cardiovasculares, devido ao seu potencial de diminuir os níveis de LDL colesterol e triglicerídeos e aumentar os níveis de HDL colesterol (PEDERSEN; TOBERT, 2004). Dislipidemias podem acontecer em

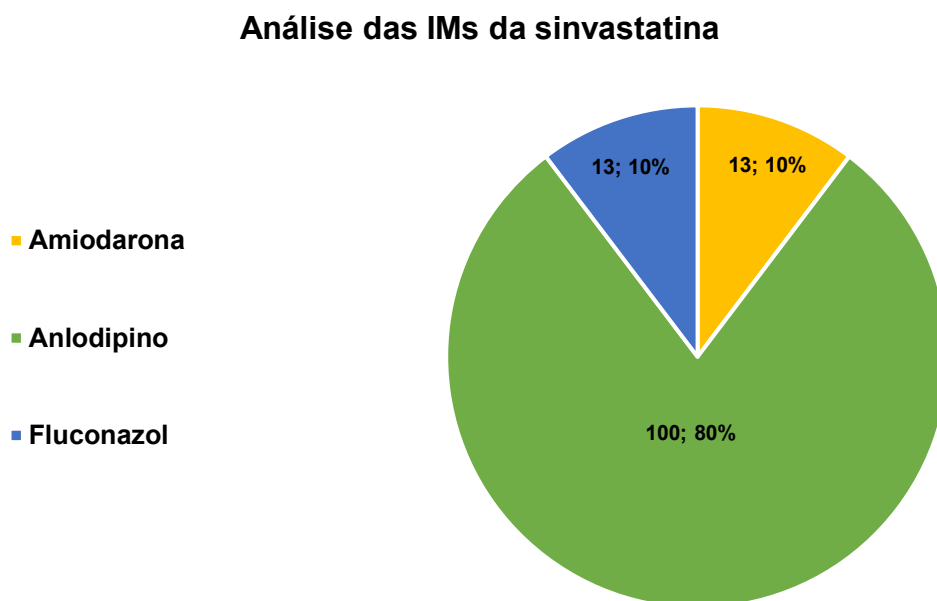
associação a hipertensão e bloqueadores de canais de cálcio, que são utilizados para o tratamento de hipertensão e não possuem nenhum tipo de ação nos níveis séricos de colesterol, podem ser associados a estatinas para o controle dessas duas doenças de forma conjunta (OLIVEIRA *et al.*, 2022). O anlodipino é um fármaco da classe dos bloqueadores de canais de cálcio e foi demonstrado que ele é capaz de diminuir a atividade de algumas enzimas CYP no fígado, dentre elas a CYP3A4. A metabolização da sinvastatina é feita no fígado principalmente pela CYP3A4, estudos demonstraram que a administração de sinvastatina e anlodipino de forma simultânea aumentam os níveis plasmáticos de sinvastatina, o que pode causar rabdomiólise, que é um efeito adverso grave da sinvastatina (NISHIO *et al.*, 2005). A administração de anlodipino com rosuvastatina, fármaco que também pertence a classes dos inibidores da HMG-CoA, não demonstrou nenhuma IM que impossibilitaria a troca pela rosuvastatina, dessa forma a rosuvastatina é uma melhor opção terapêutica para pacientes que devem fazer o uso de bloqueadores de canais de cálcio (SEONG *et al.*, 2019).

A administração de sinvastatina com amiodarona, que como demonstrado anteriormente é um medicamento utilizado para tratar arritmias cardíacas, mostrou também risco elevado de rabdomiólise, pela inibição também da CYP3A4. A troca da sinvastatina por rosuvastatina também é indicada em pacientes que devem fazer o uso de amiodarona (BECQUEMONT *et al.*, 2007).

Alguns casos de interações de estatinas com antifúngicos azóis, como o fluconazol, são descritos na literatura como potencialmente graves. O fluconazol inibe a CYP3A4, o que pode levar aos problemas já citados com sinvastatina, a troca por rosuvastatina também deve ser considerada (KAHRI *et al.*, 2005).

Os dados indicaram que 126 pessoas, como demonstrado no Figura 7, fizeram o uso de sinvastatina em associação com amiodarona (13 usuários), anlodipino (100 usuários) e fluconazol (13 usuários). A literatura indicou que essas combinações de medicamentos podem resultar em uma IM grave, logo, o ajuste da conduta terapêutica é recomendado e outras opções terapêuticas devem ser consideradas. Em todos os casos mencionados a rosuvastatina não demonstrou causar alterações consideráveis nas concentrações séricas dos medicamentos pesquisados e a substituição é possível, visto que esse medicamento também é fornecido pelo município.

Figura 7 - Proporção de IMs graves envolvendo os usuários de sinvastatina.



Fonte: Autor, 2023.

Por fim, tais descobertas podem ser utilizadas para melhorar a saúde dos pacientes e otimizar a alocação de recursos financeiros no SUS. É essencial ressaltar que a relevância dessas constatações não se limita apenas ao município de São Ludgero/SC, mas também pode ser estendida a outros estabelecimentos de saúde, uma vez que a maioria dos medicamentos disponibilizados pelo SUS é comum a todas as cidades brasileiras. Portanto, é crucial que os profissionais de saúde estejam atentos às interações medicamentosas e se esforcem continuamente para aprimorar seus conhecimentos, visando proporcionar um tratamento mais seguro e eficaz aos pacientes.

Tabela 9 – Resumo das IM graves, seus mecanismos e alternativas terapêuticas na REMUME.

Medicamento	IMs	Mecanismo da IM	Alternativa terapêutica
Amiodarona	Digoxina	Aumento das concentrações séricas da digoxina	*
Clopidogrel	Omeprazol e Fluoxetina	Interação com CYP3A4 - Diminui ação do clopidogrel	Pantoprazol**
Cilostazol	Omeprazol	Interação com CYP3A4 - Aumento dos EA do Cilostazol	Pantoprazol
Sinvastatina	Amiodarona, Anlodipino e Fluconazol	Interação com CYP3A4 - Aumento dos EA da Sinvastatina	Rosuvastatina

Legenda: EA: Efeitos adversos; *Estudos revelaram que a administração de amiodarona e digoxina aumenta o índice de mortalidade dos pacientes. **A fluoxetina pode ser substituída por outros inibidores seletivos da recaptção de serotonina ou outro medicamento da classe dos antidepressivos. Fonte: Autor 2023.

5. CONCLUSÃO

A análise dos relatórios de dispensação de medicamentos, utilizando bases de identificação de interações medicamentosas e a literatura científica, demonstrou a presença de interações medicamentosas graves em 193 pacientes que utilizam medicamentos para o tratamento de doenças do sistema cardiovascular. Foi ajustado, com base nos resultados encontrados, uma ferramenta disponível no sistema utilizado pelo gerenciamento das prescrições eletrônicas dos pacientes, onde será informado ao prescritor sobre a existência de uma IM grave na prescrição. Esses resultados destacam a importância de uma avaliação minuciosa e atualizada da literatura científica, a fim de tomar decisões mais precisas e efetivas na área da saúde.

6. REFERÊNCIAS

- ABBAS, R. *et al.* In vitro metabolism and interaction of cilostazol with human hepatic cytochrome P450 isoforms. *Human and Experimental Toxicology*, v. 19, n. 3, p. 178–184, 2000.
- ANSELL, J. *et al.* Managing oral anticoagulant therapy. *Chest*, v. 119, n. 1 SUPPL., p. 22S-38S, 2001.
- ARMAHIZER, M. J. *et al.* Comparing Drug-Drug Interaction Severity Ratings between Bedside Clinicians and Proprietary Databases. *ISRN Critical Care*, v. 2013, n. January 2016, p. 1–6, 2013.
- BECQUEMONT, L. *et al.* Amiodarone interacts with simvastatin but not with pravastatin disposition kinetics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 81, n. 5, p. 679–684, 2007.
- BLUME, R. W. H. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors : An Update. p. 201–211, 2014.
- BUSS, P. M. *et al.* Health promotion and quality of life: A historical perspective of the last two 40 years (1980-2020). *Ciencia e Saude Coletiva*, v. 25, n. 12, p. 4723–4735, 2020.
- BYKOV, K. *et al.* Impact of an Interaction Between Clopidogrel and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *American Journal of Cardiology*, v. 119, n. 4, p. 651–657, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.10.052>>.
- CARPENTER, M.; BERRY, H.; PELLETIER, A. L. Clinically relevant drug-drug interactions in primary care. *American Family Physician*, v. 99, n. 9, p. 558–564, 2019.
- CARVALHO FILHA, F. S. S.; NOGUEIRA, L. T.; MEDINA, M. G. Avaliação do controle de hipertensão e diabetes na Atenção Básica: perspectiva de profissionais e usuários. *Saúde em Debate*, v. 38, n. special, p. 265–278, 2014.
- CHIANG, J. Y. *et al.* Digoxin-amiodarone Combination is Associated With Excess All-cause Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, p. 1–9, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-61065-4>>.
- CONASS. *Assistencia Farmacêutica no SUS*. [S.l: s.n.], 2007.
- COSTA, E. M.; RABELO, A. R. DE M.; DE LIMA, J. G. Avaliação do papel do

- farmacêutico nas ações de promoção da saúde e prevenção de agravos na atenção primária. *Revista de Ciências Farmaceuticas Basica e Aplicada*, v. 35, n. 1, p. 81–88, 2014.
- D.SC., E. M. V. W. D. M. Classification of antidysrhythmic drugs. *Pharmacology And Therapeutics: Part B: General And Systematic*, v. 1, n. 1, p. 115–138, 1975.
- DE VANE, C. L.; LISTON, H. L.; MARKOWITZ, J. S. Clinical pharmacokinetics of sertraline. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 41, n. 15, p. 1247–1266, 2002.
- DELAVENNE, X. *et al.* Investigation of drug-drug interactions between clopidogrel and fluoxetine. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, v. 27, n. 6, p. 683–689, 2013.
- DUNN, S. P.; HOLMES, D. R.; MOLITERNO, D. J. Drug-drug interactions in cardiovascular catheterizations and interventions. *JACC: Cardiovascular Interventions*, v. 5, n. 12, p. 1195–1208, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2012.10.005>>.
- ELLIOTT, T.; IRVING, P. M. Avoiding Drug Interactions. *Clinical Dilemmas in Inflammatory Bowel Disease: New Challenges: Second Edition*, n. May 2014, p. 150–155, 2012.
- EXPERT GROUP ON SAFE MEDICATION PRACTICES. Creation of a better medication safety culture in Europe : Building up safe medication practices. *Council of Europe*, p. 275, 2006. Disponível em: <https://www.edqm.eu/medias/fichiers/Report_2006.pdf>.
- FERREIRA, G. L.; FLYNN, M. N. Artigo Original Artigo Original. v. 34, n. 12, p. 128–139, 2012.
- FRAVEL, M. A.; ERNST, M. Drug Interactions with Antihypertensives. *Current Hypertension Reports*, v. 23, n. 3, p. 1–8, 2021.
- FREEDMAN, M. D.; SOMBERG, J. C. Pharmacology and Pharmacokinetics of Amiodarone. *The Journal of Clinical Pharmacology*, v. 31, n. 11, p. 1061–1069, 1991.
- GIZZI, L. A. *et al.* Assessment of a safety enhancement to the hospital medication reconciliation process for elderly patients. *American Journal Geriatric Pharmacotherapy*, v. 8, n. 2, p. 127–135, 2010.
- INDERMITTE, J. *et al.* Management of drug-interaction alerts in community pharmacies. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. [S.l.: s.n.], 2007

- KAHRI, J. *et al.* Rhabdomyolysis in a patient receiving atorvastatin and fluconazole. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 60, n. 12, p. 905–907, 2005.
- KHERALLAH, R. Y. *et al.* Cilostazol: a Review of Basic Mechanisms and Clinical Uses. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, v. 36, n. 4, p. 777–792, 2022.
- KIM, J.; PARISH, A. L. Polypharmacy and Medication Management in Older Adults. *Nursing Clinics of North America*, v. 52, n. 3, p. 457–468, 2017.
Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cnur.2017.04.007>>.
- KOOY, M. J. *et al.* Effects of a TELEphone Counselling Intervention by Pharmacist (TelCIP) on medication adherence, patient beliefs and satisfaction with information for patients starting treatment: Study protocol for a cluster randomized controlled trial. *BMC Health Services Research*, v. 14, n. 1, p. 1–9, 2014.
- KULKARNI, V. *et al.* A study on drug–drug interactions through prescription analysis in a South Indian teaching hospital. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, v. 4, n. 4, p. 141–146, 2013.
- MANIKANDAN, P.; NAGINI, S. Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. *Current Drug Targets*, v. 19, n. 1, p. 38–54, 2017.
- MEKONNEN, A. B.; MCLACHLAN, A. J.; BRIEN, J. A. E. Effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation programmes on clinical outcomes at hospital transitions: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, v. 6, n. 2, 2016.
- MOLTÓ-PUIGMARTÍ, C. *et al.* A logic model for pharmaceutical care. *Journal of Health Services Research and Policy*, v. 23, n. 3, p. 148–157, 2018.
- MUJOVIĆ, N. *et al.* The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias. *Pharmacological Research*, v. 151, n. June 2019, 2020.
- NISHIO, S. *et al.* Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension. *Hypertension Research*, v. 28, n. 3, p. 223–227, 2005.
- NOGUEIRA, M. *et al.* Intervenções farmacêuticas no diabetes mellitus tipo 2 : uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados of

- randomized clinical trials. *Rev Einstein*, p. 1–14, 2020.
- NUDURUPATI, S. *et al.* A Randomized , 2-Period , Crossover Design Study to Assess the Effects of Dexametoprazole , Lansoprazole , Esomeprazole , and Omeprazole on the Steady-State Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel in Healthy Volunteers. v. 59, n. 14, 2012.
- OLIVEIRA, G. M. M. DE *et al.* Estatística Cardiovascular – Brasil 2021. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v. 118, n. 1, p. 115–373, 2022.
- OPAS - ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. *Assistência farmacêutica para gerentes municipais*. [S.l: s.n.], 2003. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=355061&indexSearch=ID>>.
- PALATNIK, A. M. *To Err Is Human*. Washington, D.C.: National Academies Press, 2000. v. 11. Disponível em: <<https://journals.lww.com/01244666-201609000-00001>>.
- PATOCKA, J. *et al.* Digoxin: Pharmacology and toxicology—A review. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, v. 79, n. April, p. 1–6, 2020.
- PATTI, G. *et al.* The Role of Clopidogrel in 2020: A Reappraisal. *Cardiovascular Therapeutics*, v. 2020, 2020.
- PEDERSEN, T. R.; TOBERT, J. A. Simvastatin : a review. n. November 1994, p. 2583–2596, 2004.
- RATHORE, S. S. Association of Serum Digoxin Concentration and Outcomes in Patients With Heart Failure. *JAMA*, v. 289, n. 7, p. 871, 19 fev. 2003. Disponível em: <<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.289.7.871>>.
- RATHORE, S. S.; WANG, Y.; KRUMHOLZ, H. M. Sex-Based Differences in the Effect of Digoxin for the Treatment of Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, v. 347, n. 18, p. 1403–1411, 2002.
- RODRIGUES, L. B. B. *et al.* A atenção primária à saúde na coordenação das redes de atenção: Uma revisão integrativa. *Ciencia e Saude Coletiva*, v. 19, n. 2, p. 343–352, 2014.
- SANTOSTASI, G. *et al.* Effects of Amiodarone on Oral and Intravenous Digoxin Kinetics in Healthy Subjects. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, v. 9, n. 4, p. 385–390, abr. 1987. Disponível em: <

198704000-00001>.

SEONG, S. J. *et al.* Pharmacokinetic Drug Interactions Between Amlodipine, Valsartan, and Rosuvastatin in Healthy Volunteers. *Advances in Therapy*, v. 36, n. 7, p. 1642–1656, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12325-019-00976-9>>.

SHAPIRO, L. E.; SHEAR, N. H. Drug interactions: Proteins, pumps, and P-450s. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 47, n. 4, p. 467–488, 2002.

SIBBING, D. *et al.* Platelets and Blood Cells Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. n. May, 2009.

SITAR, D. S. Aging issues in drug disposition and efficacy. *Proceedings of the Western Pharmacology Society*, v. 50, n. February 2007, p. 16–20, 2007.

SURI, A.; FORBES, W. P.; BRAMER, S. L. Effects of CYP3A inhibition on the metabolism of cilostazol. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 37, n. SUPPL. 2, p. 61–68, 1999.

TAYLOR, L. K. *et al.* Inappropriate prescribing practices: the challenge and opportunity for patient safety. *Healthcare quarterly (Toronto, Ont.)*, v. 8 Spec No, n. May 2016, p. 81–85, 2005.

WANG, M.-T. *et al.* Risk of digoxin intoxication in heart failure patients exposed to digoxin-diuretic interactions: a population-based study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 70, n. 2, p. 258–267, ago. 2010. Disponível em: <<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2125.2010.03687.x?src=getftr>>.

ZANGER, U. M.; SCHWAB, M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology and Therapeutics*, v. 138, n. 1, p. 103–141, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>>.

ZHAO, M. *et al.* Cytochrome p450 enzymes and drug metabolism in humans. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 23, p. 1–16, 2021.

**ANEXO 1 - RELAÇÃO MUNICIPAL DE MEDICAMENTOS (REMUME) 2022
EM ORDEM ALFABÉTICA.**

Denominação	Concentração	Forma Farmacêutica
Acebrofilina	5 mg/mL	Xarope
Acebrofilina	10 mg/mL	Xarope
Aciclovir	200 mg	Comprimido
Aciclovir	50mg/g	Creme dermatológico
Ácido Acetilsalicílico	100 mg	Comprimido
Ácido fólico	5 mg	Comprimido
Ácidos graxos essenciais + vitamina A e E + Lecitina de soja	200 mL	Loção oleosa
Adenosina	3 mg/mL	Solução injetável
Água para injeção	10 mL	Solução injetável
Albendazol	40mg/mL	Suspensão Oral
Albendazol	400 mg	Comprimido
Alendronato de sódio	70 mg	Comprimido
Amantadina	100 mg	Comprimido
Aminofilina	100 mg	Comprimido
Aminofilina	24 mg/mL	Solução injetável
Amiodarona	200 mg	Comprimido
Amiodarona	50 mg/mL	Solução injetável
Amitriptilina	25 mg	Comprimido
Amitriptilina	75 mg	Comprimido
Amoxicilina	500 mg	Cápsulas
Amoxicilina	50 mg/mL	Suspensão Oral
Amoxicilina + Clavulanato de potássio	500/125 mg	Cápsulas
Amoxicilina + Clavulanato de potássio	50/12,5 mg/mL	Suspensão Oral
Anlodipino	5 mg	Comprimido

Anlodipino	10 mg	Comprimido
Atenolol	25mg	Comprimido
Atenolol	50 mg	Comprimido
Atropina	0,25 mg/mL	Solução Injetável
Azitromicina	500 mg	Comprimido
Azitromicina	40 mg/mL	Suspensão Oral
Beclometasona	250 mcg/dose	Aerossol Oral
Benzilpenicilina benzatina	1.200.000 UI	Pó para suspensão injetável
Betaistina	24 mg	Comprimido
Betametasona, acetato + Betametasona, fosfato dissódico	3mg/mL + 3mg/mL	Suspensão injetável
Biperideno	2 mg	Comprimido
Brometo de ipratrópio	0,25 mg/mL	Solução inalatória
Bromidrato de fenoterol	5 mg/mL	Solução inalatória
Bromoprida		Solução injetável
Budesonida	32 mcg	Suspensão Nasal
Bupropiona	150 mg	Comprimido
Butilbrometo de escopolamina	20 mg/mL	Solução injetável
Butilbrometo de escopolamina + Dipirona sódica	10/250 mg	Comprimido
Butilbrometo de escopolamina + Dipirona sódica	4/500 mg/mL	Solução injetável
Butilbrometo de escopolamina + Dipirona sódica	6,67/333,4 mg/mL	Solução Oral
Captopril	25 mg	Comprimido
Carbamazepina	200 mg	Comprimido

Carbamazepina	20 mg/mL	Suspensão Oral
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	500 mg/ 400UI	Comprimido
Carbonato de lítio	300 mg	Comprimido
Carvedilol	3,125 mg	Comprimido
Carvedilol	6,25 mg	Comprimido
Carvedilol	12,5 mg	Comprimido
Carvedilol	25 mg	Comprimido
Cefalexina	500 mg	Comprimido
Cefalexina	50 mg/mL	Suspensão Oral
Ceftriaxona	1 g I.M.	Pó para suspensão injetável
Ceftriaxona	1 g I.V.	Pó para suspensão injetável
Cetoconazol	20 mg/g	Creme dermatológico
Cetoprofeno	100 I.M.	Solução injetável
Cetoprofeno	100 I.V.	Pó para suspensão injetável
Cilostazol	50 mg	Comprimido
Cilostazol	100 mg	Comprimido
Cinarizina	25 mg	Comprimido
Cinarizina	75 mg	Comprimido
Ciprofloxacino	500 mg	Comprimido
Citalopram	20 mg	Comprimido
Citrato de fentanila	50 mcg/mL	Solução injetável
Clobazam	10 mg	Comprimido
Clomipramina	25 mg	Comprimido
Clonazepam	2,5 mg/mL	Solução Oral
Clonazepam	0,5 mg	Comprimido
Clonazepam	2 mg	Comprimido
Clonidina	0,150 mg	Comprimido
Clopidogrel	75 mg	Comprimido

Cloranfenicol + Colagenase	0,01 g/0,6 U	Pomada
Cloreto de sódio	9 mg/mL	Spray nasal
Cloreto de sódio + Cloreto de potássio + Citrato de sódio + Glicose	3,5 / 1,5 / 2,9 / 20 g	Pó para solução oral
Cloridrato de memantina	10 mg	Comprimido
Cloridrato de tetracaína + Cloridrato de fenilefrina	1 % / 0,1 %	Solução oftálmica
Clorpromazina	25 mg	Comprimido
Clorpromazina	100 mg	Comprimido
Clorpromazina	5 mg/mL	Solução injetável
Decanoato de haloperidol	50 mg/mL	Solução injetável
Dexametasona	4 mg	Comprimido
Dexametasona	1 mg/g	Creme dermatológico
Dexametasona	4 mg/mL	Solução injetável
Dexclorfeniramina + Betametasona	0,4 + 0,05 mg/mL	Xarope
Diazepam	5 mg	Comprimido
Diazepam	10 mg	Comprimido
Diazepam	5 mg/mL	Solução injetável
Diclofenaco potássico	50 mg	Comprimido
Diclofenaco sódico	25 mg/mL	Solução injetável
Digoxina	0,25 mg	Comprimido
Dimenidrato + Cloridrato de Piridoxina	50 / 10 mg	Comprimido
Dimenidrato + Cloridrato de Piridoxina	25 + 5 mg/mL	Solução Oral
Dimenidrato + Cloridrato de Piridoxina	50 + 50 mg/mL	Solução injetável
Dimenidrato + Frutose + Glicose + Cloridrato de Piridoxina	3 + 100 + 100 + 5 mg/mL	Solução injetável

Dipirona sódica	500 mg	Comprimido
Dipirona sódica	500 mg/mL	Solução Oral
Dipirona sódica	500 mg/mL	Solução injetável
Doxazosina	2 mg	Comprimido
Duloxetina	60 mg	Comprimido
Enalapril	5 mg	Comprimido
Enalapril	10 mg	Comprimido
Enalapril	20 mg	Comprimido
Enantato de noretisterona + Valerato de estradiol	50 / 5 mg/mL	Solução injetável
Espironolactona	25 mg	Comprimido
Fenitoína	50 mg/mL	Solução injetável
Fenitoína sódica	100 mg	Comprimido
Fenobarbital	100 mg	Comprimido
Fenobarbital	40 mg/mL	Solução oral
Fenobarbital	100 mg/mL	Solução injetável
Finasterida	5 mg	Comprimido
Fluconazol	150 mg	Cápsulas
Flumazenil	0,1 mg	Solução injetável
Fluoxetina	20 mg	Cápsulas
Furosemida	40 mg	Comprimido
Furosemida	10 mg/mL	Solução injetável
Gabapentina	300 mg	Cápsulas
Glibenclamida	5 mg	Comprimido
Glicose	25 %	Solução injetável
Haloperidol	5 mg	Comprimido
Haloperidol	2 mg/mL	Solução oral
Haloperidol	5 mg/mL	Solução injetável
Hedera Helix	7 mg/mL	Xarope
Heparina sódica	5000 UI/0,25 mL	Solução injetável
Hidroclorotiazida	25 mg	Comprimido

Hidrocortisona	100 mg	Pó para suspensão injetável
Hidrocortisona	500 mg	Pó para suspensão injetável
Hidróxido de alumínio	61,5 mg/mL	Suspensão Oral
Ibuprofeno	300 mg	Comprimido
Ibuprofeno	600 mg	Comprimido
Ibuprofeno	100 mg/mL	Solução Oral
Imipramina	25 mg	Comprimido
Insulina glargina	100 UI/mL	Solução injetável
Insulina NPH	100 UI/mL	Suspensão injetável
Insulina Regular	100 UI/mL	Solução injetável
Isossorbida	5 mg	Comprimido
Isossorbida	20 mg	Comprimido
Ivermectina	6 mg	Comprimido
Lactulose	667 mg/mL	Xarope
Levodopa + Benserazida	100 / 25 mg	Comprimido
Levodopa + Benserazida	200 / 50 mg	Comprimido
Levodopa + Carbidopa	250 / 25 mg	Comprimido
Levofloxacino	500 mg	Comprimido
Levomepromazina	25 mg	Comprimido
Levomepromazina	100 mg	Comprimido
Levomepronazina	40 mg/mL	Solução Oral
Levonorgestrel	0,75 mg	Comprimido
Levonorgestrel + Etinilestradiol	0,15/0,03 mg	Comprimido
Levotiroxina sódica	25 mcg	Comprimido
Levotiroxina sódica	50 mcg	Comprimido
Levotiroxina sódica	75 mcg	Comprimido
Levotiroxina sódica	100 mcg	Comprimido
Lidocaína	2 %	Geléia
Lidocaína	2 %	Solução injetável

Loratadina	1 mg/mL	Xarope
Loratadina	10 mg	Comprimido
Losartana potássica	50 mg	Comprimido
Medroxiprogesterona	150 mg/mL	Suspensão injetável
Metformina	500 mg	Comprimido
Metformina	850 mg	Comprimido
Metildopa	250 mg	Comprimido
Metildopa	500 mg	Comprimido
Metoclopramida	10 mg	Comprimido
Metoclopramida	4 mg/mL	Solução oral
Metoclopramida	5 mg/mL	Solução injetável
Metoprolol	25 mg	Comprimido
Metoprolol	50 mg	Comprimido
Metoprolol	100 mg	Comprimido
Metronidazol	100 mg/g	Gel vaginal
Metronidazol	250 mg	Comprimido
Metronidazol	400mg	Comprimido
Midazolam	1 mg/mL	Solução injetável
Mikania glomerata spreng (Guaco)	0,1 mL/mL	Xarope
Morfina	10 mg/mL	Solução injetável
Naloxona	0,4 mg/mL	Solução injetável
Nifedipino	10 mg	Comprimido
Nifedipino	20 mg	Comprimido
Nimesulida	100 mg	Comprimido
Nimodipino	30 mg	Comprimido
Nistatina	100.000 UI/mL	Suspensão Oral
Nistatina	25.000 UI/g	Creme vaginal
Nitrofurantoína	100 mg	Comprimido
Noretisterona	0,35 mg	Comprimido
Óleo mineral		Óleo
Omeprazol	20 mg	Cápsulas

Omeprazol	40 mg	Pó para suspensão oral
Ondansetrona	4 mg	Comprimido
Ondansetrona	8 mg	Comprimido
Oxcarbazepina	300 mg	Comprimido
Oxcarbazepina	600 mg	Comprimido
Pantoprazol	40 mg	Cápsula
Paracetamol	500 mg	Comprimido
Paracetamol	750 mg	Comprimido
Paracetamol	200 mg/mL	Solução Oral
Paracetamol + Codeína	500mg/30mg	Comprimido
Paroxetina	20 mg	Comprimido
Permetrina	50 mg/mL	Loção
Petidina	50 mg/mL	Solução injetável
Prednisolona	3 mg/mL	Solução Oral
Prednisona	5 mg	Comprimido
Prednisona	20 mg	Comprimido
Prometazina	25 mg	Comprimido
Prometazina	25 mg/mL	Solução injetável
Propatilnitrato	10 mg	Comprimido
Propranolol	40 mg	Comprimido
Quetiapina	25 mg	Comprimido
Quetiapina	100 mg	Comprimido
Retinol acetato + Aminoácidos + Metionina + Cloranfenicol	10.000 UI + 2,5% + 0,5% + 0,5%	Pomada oftálmica
Risperidona	1 mg	Comprimido
Risperidona	2 mg	Comprimido
Rosuvastatina	10 mg	Comprimido
Salbutamol	100 mcg/dose	Aerossol oral
Sertralina	50 mg	Comprimido
Simeticona	75 mg/mL	Emulsão oral

Simeticona	40 mg	Comprimido
Sinvastatina	20 mg	Comprimido
Sinvastatina	40 mg	Comprimido
Sulfadiazina de prata	10 mg/g	Creme
Sulfametoxazol + Trimetoprima	400 / 80 mg	Comprimido
Sulfato de condroitina + Sulfato de glicosamina	1200 / 1500 mg	Sachês
Sulfato de neomicina + Bacitracina Zincica	5 mg + 250 UI/g	Pomada dermatológica
Sulfato ferroso	125 mg/mL	Solução Oral
Sulfato ferroso	40 mg	Comprimido
Tramadol	50 mg	Cápsula
Tramadol	50 mg/mL	Solução injetável
Trazodona	50 mg	Comprimido
Trazodona	150 mg	Comprimido
Valproato de sódio	250mg	Comprimido
Valproato de sódio	500 mg	Comprimido
Valproato de sódio	50 mg/mL	Xarope
Valsartana	160 mg	Comprimido
Varfarina sódica	5 mg	Comprimido
Venlafaxina	75 mg	Cápsula
Venlafaxina	150 mg	Cápsula
Vimopocetina	5 mg	Comprimido
Vitaminas Pró B5 + B3 + B6 + B2 + B1	6 + 40 + 4 + 2 + 8 mg/2mL	Solução injetável
Zolpidem	10 mg	Comprimido

ANEXO 2 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES QUE UTILIZAM FÁRMACOS PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES DISTRIBUÍDOS PELO SUS

Pesquisador: WYLGNER BAGIO MACIESKI

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 66824723.0.0000.0121

Instituição Proponente: Mestrado Profissional em Farmacologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.972.222

Apresentação do Projeto:

Segundo os pesquisadores:

Será uma análise a partir de um banco anônimo. No mesmo sentido, as informações retiradas dos prontuários que irão compor as variáveis (idade, gênero e comorbidades) serão apresentadas de forma anônima e agregada, não permitindo a identificação individual dos sujeitos da pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Segundo os pesquisadores:

Objetivo Primário:

Investigar as interações medicamentosas que acontecem entre os fármacos que atuam no sistema cardiovascular e outras classes de fármacos e propor uma conduta terapêutica ajustada, para tentar evitar a ocorrência de interações medicamentosas e efeitos adversos indesejados nos usuários da farmácia básica do município de São Ludgero/SC.

Objetivo Secundário:

1-Fazer uma revisão bibliográfica a respeito das interações medicamentosas, polifarmácia e assistência farmacêutica no SUS.

2- Verificar as interações medicamentosas potenciais entre fármacos que atuam no sistema cardiovascular e outras classes de fármacos, com base nos medicamentos que compõem a relação municipal de medicamentos da cidade de São Ludgero/SC (REMUME) e classificá-las, conforme um

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 701
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 5.972.222

Índice de gravidade.

3- Definir quais pacientes que estão fazendo o uso de medicamentos que estão sujeitos a interações medicamentosas.

4- Propor uma melhoria no sistema informatizado CELK SAUDE®, onde o sistema automaticamente vai gerar relatórios cruzando as informações de dispensação com as interações medicamentosas, para dessa forma facilitar a identificação desse problema em outros municípios que utilizam o mesmo sistema para gestão da farmácia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores:

Riscos:

- Vazamento de dados sensíveis referentes as dispensações de medicamentos que aconteceram na farmácia básica do ano de 2022, embora os dados recebidos foram anonimizados.

Benefícios:

- Potencial benefício para os participantes devido a melhora da farmacoterapia;
- Prevenção de futuras novas interações medicamentosas, resultantes do conhecido adquirido.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pendências da versão anterior:

- 1) Reescrever Riscos e Benefícios conforme orientação do item 2 do parecer anterior: existe o risco de vazamento de informações dos pacientes - este risco está sendo minimizado com as devidas medidas previstas na LGPD.
- 2) Antes de submeter a nova versão, orientamos avaliar a necessidade de ajuste do cronograma da pesquisa, considerando o tempo de tramitação preconizado pela CONEP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Vide "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências da versão anterior foram corretamente resolvidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 701
Bairro: Trindade CEP: 88.040-400
UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 5.972.222

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2072490.pdf	20/03/2023 13:03:07		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	20/03/2023 13:01:36	WYLGNER BAGIO MACIESKI	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Declacarao.pdf	27/02/2023 11:19:07	WYLGNER BAGIO MACIESKI	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	25/01/2023 14:54:56	WYLGNER BAGIO MACIESKI	Aceito
Declaração de concordância	SMS.pdf	25/01/2023 09:49:05	WYLGNER BAGIO MACIESKI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_Compromisso_para_Uso_de_Dadosassinado.pdf	24/01/2023 10:09:42	WYLGNER BAGIO MACIESKI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 29 de Março de 2023

Assinado por:

Luciana C Antunes
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 701
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

ANEXO 3 – PRODUTO TÉCNICO/TECNOLÓGICO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA

WYLGNER BAGIO MACIÉSKI

PRODUTO TÉCNICO-TECNOLÓGICO

**ESTRATÉGIA PARA MANEJO DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOS GRAVES
ENTRE MEDICAMENTOS DA REMUME DA CIDADE DE SÃO LUDGERO/SC**

Florianópolis
2023

Foram identificados 193 usuários da farmácia básica da cidade de São Ludgero/SC que estão utilizando pelo menos uma combinação de medicamentos com potencial para causar uma interação medicamentosa grave (IM). A relação municipal de medicamentos inclui as seguintes combinações com esse potencial:

Tabela 1: Combinação de medicamentos em que foram identificadas IM graves.

Medicamento	IMs com outros medicamentos da REMUME
Amiodarona	Digoxina, Sinvastatina
Clopidogrel	Omeprazol e Fluoxetina
Cilostazol	Omeprazol
Digoxina	Amiodarona
Sinvastatina	Amiodarona, Anlodipino, Fluconazol

Legenda: IMs graves identificados com auxílio das bases de dados PUBMED e SCIELO.
Fonte: Autor 2023.

Os mecanismos que causam IMs graves estão resumidos na Tabela 1, juntamente com uma alternativa terapêutica para prevenir as ocorrências de IMs. Pesquisas indicam que as combinações de medicamentos mencionadas podem causar sérios danos a saúde dos pacientes e resultar em custos desnecessários para o sistema de saúde, devido as intervenções clínicas necessárias que essas IMs podem causar.

Tabela 2 – Resumo das IMs: Seus mecanismos e alternativas

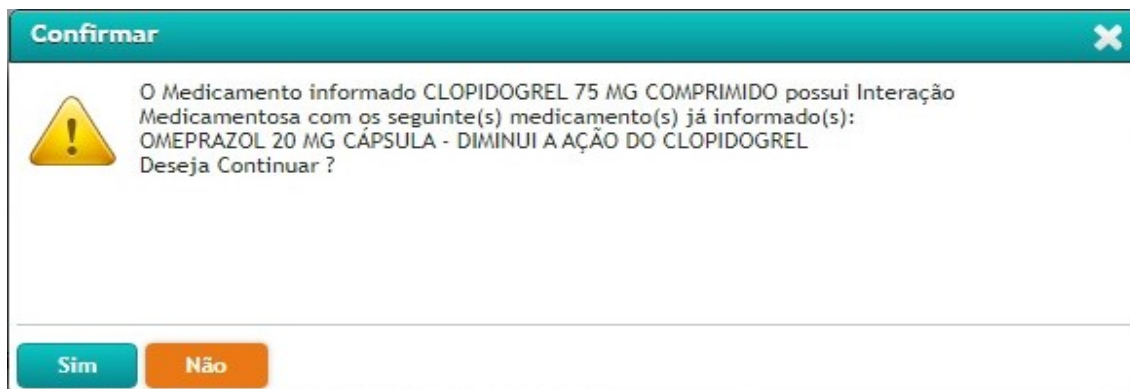
Medicamento	IMs	Mecanismo da IM
Amiodarona	Digoxina	Aumento das concentrações séricas da digoxina
Clopidogrel	Omeprazol e Fluoxetina	Interação com CYP3A4 - Diminui ação do clopidogrel
Cilostazol	Omeprazol	Interação com CYP3A4 - Aumento dos EA do Cilostazol
Sinvastatina	Amiodarona, Anlodipino e Fluconazol	Interação com CYP3A4 - Aumento dos EA da Sinvastatina

Legenda: EA: Efeitos adversos; *Estudos revelaram que a administração de amiodarona e digoxina aumenta o índice de mortalidade dos pacientes. **A fluoxetina pode ser substituída por outro ISRS ou outro medicamento da classe dos antidepressivos. Fonte: Autor 2023.

Foi implementada uma funcionalidade no sistema CELK SAÚDE®, o sistema informatizado utilizado pela prefeitura para gerenciamento da saúde no município, que trata das interações medicamentosas. Agora, o sistema informará o prescritor sobre a ocorrência de interações medicamentosas graves no

momento da prescrição, como exemplificado na figura 1. Para cada combinação de medicamentos, o sistema exibirá um aviso semelhante, mas a mensagem relativa à interação medicamentosa grave será diferente, levando em consideração as particularidades de cada combinação.

Figura 1 - Mensagem de alerta a respeito da ocorrência de uma IM grave.



Fonte: Sistema CELK SAÚDE®. O sistema informará a ocorrência da IM e um breve detalhamento a respeito da Interação Medicamentosa.

Esta pesquisa sobre interações medicamentosas graves é o resultado da dissertação de mestrado profissional em farmacologia do discente Wylgner Maciéski. É muito importante destacar que os fármacos descritos nesse estudo podem estar sujeitos a mais interações medicamentosas graves das quais não foram abordadas no estudo.

O estudo está disponível para acesso no repositório de dissertações da Universidade Federal de Santa Catarina. A pesquisa é intitulada "DESENVOLVIMENTO DE UMA ESTRATÉGIA PARA O MANEJO DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ASSOCIADAS AO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES".