



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
CAMPUS MACAÉ  
CURSO DE FARMÁCIA



AValiação DE FONTES DE INFORMAÇÕES DISPONÍVEIS SOBRE INTERAÇÕES  
MEDICAMENTOSAS

KAMILA BIGONHA DE PAULA

Macaé  
Abril de 2014

KAMILA BIGONHA DE PAULA

Título: Avaliação de fontes de informações disponíveis sobre interações medicamentosas.

Monografia Apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro - *Campus Macaé* como um dos requisitos para obtenção do título de farmacêutico.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Magdalena Nascimento Rennó

Macaé  
Abril de 2014



P324 Paula, Kamila Bigonha de.

Avaliação de fontes de informações disponíveis sobre interações medicamentosas / Kamila Bigonha de Paula. - Macaé: [s. n.], 2014.

56 f. : il.

Orientador: Magdalena Nascimento Rennó

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal do Rio de Janeiro. Campus Macaé - Macaé, 2014.

Bibliografia: f. 49-56.

1. Medicamentos. 2. Base de dados. 3. Reação adversa a medicamento. I. Rennó, Magdalena Nascimento. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Campus Macaé. IV. Título.

CDD 615.5

## Agradecimentos

Foram cinco anos de amadurecimento e aprendizado, ao meu lado contei com pessoas que acreditaram no meu sonho e me ajudaram a chegar até aqui.

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus, por me guiar nessa caminhada, ouvindo minhas orações, me dando saúde, paciência, força e dedicação para chegar até aqui.

À minha querida mãe Rosimar, um exemplo de dedicação, força e luta sempre me dando amor e apoio em todos os momentos.

À minha amada vó Lúcia, que sempre esteve ao meu lado torcendo e orando por mim. Uma segunda mãe, um exemplo de vida.

Ao meu querido avô Zito, por sua presença paterna em minha vida, se mostrando sempre preocupado e se esforçando ao máximo para que nada me faltasse.

À minha querida irmã Maria Eduarda, um incentivo para que eu chegasse até aqui, e que me recebia sempre com aquele abraço gostoso sempre que eu retornava para casa.

Às minhas “mocréias”, amigas e companheiras Luana, Marcela, Raquel e Stephanie, pessoas incríveis que conheci durante a graduação e que me acompanharam todos esses anos compartilhando todos os momentos, a presença de vocês foi fundamental.

Ao meu namorado Renan, pelo amor, paciência e incentivo para escrever esse trabalho, aturando meu mau humor e consolando minhas lágrimas de ansiedade.

À minha querida orientadora Magdalena, pela paciência e por todo o conhecimento que me foi passado para que esse trabalho fosse concluído, obrigada por tudo.

Aos meus queridos mestres que tiveram paciência e se mostraram sempre dispostos a ensinar e dividir seus conhecimentos e experiências, me ajudando a crescer e me tornar finalmente uma profissional.

Enfim, agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para mais uma vitória em minha vida. Muito Obrigada.

*“Ser feliz não é ter uma vida perfeita, mas deixar de ser vítima dos próprios problemas e se tornar o autor da própria história.”*  
*Abraham Lincoln.*

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Figura representando a página de acesso do sítio da <i>internet</i> referente ao banco de dados <i>Drug Interaction Charts</i> .....	24
Figura 2:	Página de acesso do <i>Drug Digest</i> ®.....	25
Figura 3:	Página de acesso do <i>Drugs.com</i> .....	26
Figura 4:	Página de acesso do <i>DrugBank</i> .....	27
Figura 5:	Página de acesso ao <i>Micromedex</i> ®.....	27
Figura 6:	Página de acesso ao <i>Bulário eletrônico da ANVISA</i> .....	28

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Classificação ATC para os medicamentos selecionados neste estudo.....	31
Tabela 2:	Número de interações encontradas através do cruzamento entre os medicamentos.....	34
Tabela 3:	Interações medicamentosas encontradas no <i>Drug Interaction Charts</i> após cruzamento entre os fármacos selecionados e os destinados ao tratamento da hepatite.....	35
Tabela 4:	Interações medicamentosas encontradas no <i>Drugs.com</i> após cruzamento entre os medicamentos.....	36
Tabela 5:	Classe terapêutica dos medicamentos selecionados.....	37
Tabela 6:	Interações medicamentosas encontradas no <i>Drug Digest</i> ® após o cruzamento entre os medicamentos.....	38
Tabela 7:	Interação medicamentosa encontradas no <i>Micromedex</i> ® após o cruzamento entre os medicamentos.....	38
Tabela 8:	Número de IM das fontes de informações <i>Drugs.com</i> , <i>Drugbank</i> , <i>Drug Digest</i> ®, <i>Micromedex</i> ® e <i>Bulário eletrônico da ANVISA</i> .....	40
Tabela 9:	Dados obtidos sobre interações entre medicamentos e alimentos nas bases de dados, <i>Drugs.com</i> , <i>Drugbank</i> , <i>Drug digest</i> ® e <i>Micromedex</i> ®.....	43
Tabela 10:	Bases de dados que apresentam informações sobre as enzimas da família P450.....	46

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Número de IM encontradas após o cruzamento dos medicamentos em diferente fontes.....	33
Gráfico 2: Número total de interações medicamentosas das fontes <i>Drugs.com</i> , <i>Drug Bank</i> , <i>Drug Digest®</i> , <i>Micromedex®</i> e <i>Bulário eletrônico da ANVISA</i> .....	39

## **LISTA DE ABREVIACÕES**

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATC- Anatomical Therapeutic Chemical

DCNT- Doença Crônica não-transmissível

EM- Erro de Medicação

EUM – Erros de Utilização de Medicamentos

IM - Interações Medicamentosas

OMS – Organização Mundial de Saúde

PNM – Política Nacional de Medicamentos

PRM - Problemas Relacionados aos Medicamentos

RAM - Reações Adversas a Medicamentos

REMUME – Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

SUS – Sistema Único de Saúde



## SUMÁRIO

<b>1- Introdução</b> .....	10
1.1- Tipos de interações medicamentosas e seus mecanismos.....	13
1.2- Classificação das Interações Medicamentosas quanto à gravidade.....	16
1.3- Fatores de Risco que podem ocasionar uma Interação Medicamentosa.....	16
1.4- Importância das informações.....	18
1.5- Epidemiologia dos Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRM) e das Interações Medicamentosas (IM).....	19
1.6- Bases de dados sobre informações relacionadas a Interações Medicamentosas (IM).....	20
<b>2- Justificativa</b> .....	22
<b>3- Objetivos</b> .....	23
<b>4- Material e Métodos</b> .....	23
4.1- Banco de dados sobre interações medicamentosas.....	24
4.2- A seleção dos medicamentos.....	29
4.3- Coleta de dados.....	30
4.4- Cruzamento de interações entre os medicamentos.....	30
<b>5- Resultados e Discussão</b> .....	31
<b>6- Conclusões</b> .....	48
<b>Referências Bibliográficas</b> .....	49

## RESUMO

As interações medicamentosas são consideradas, como um evento clínico onde os efeitos do fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, ou ainda pela presença de certos alimentos, bebidas ou algum agente químico ambiental, que pode levar ao aumento, a redução ou inativação do efeito farmacológico do medicamento, podendo inutilizar o tratamento de uma doença ou a sua prevenção. As interações medicamentosas também podem causar o aumento de casos de toxidez gerada pelo uso de medicamentos. O objetivo deste estudo é correlacionar diferentes fontes de informações, em bases de dados disponíveis na *internet*, sobre interações medicamentosas de medicamentos presentes na lista da atenção básica e de controle especial a fim de avaliar o tipo de informações disponíveis nas diferentes bases de dados. Para este estudo foram selecionados onze medicamentos, dentre os diversos presentes na lista: Atenolol, Captopril, Clonazepam, Diazepam, Dipirona, Fluoxetina, Furosemida, Hidroclorotiazida, Metformina, Omeprazol e Sinvastatina. A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados: *Drug Interactions Charts*, *Drug Digest*®, *Drugbank*, *Drugs.com*, *Micromedex*® e Bulário eletrônico 2013 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Essas fontes estão disponíveis na *internet* e os dados coletados sugerem que há divergências, tais como: a classificação das interações quanto à gravidade, possibilidade de realizar cruzamento entre os medicamentos; o número de interações encontradas após os cruzamentos dos medicamentos, o número total de interações encontradas para cada medicamento nas diferentes fontes, informação de interação fármaco-alimento e sobre as enzimas metabolizadoras dos fármacos. Na análise da classificação das interações quanto à gravidade apenas 4 fontes classificaram as interações, sendo elas o *Drug Interaction Charts*, *Drugs.com*, *Micromedex*® e *Drug Digest*®. Ao avaliar a disponibilidade da ferramenta para realizar o cruzamento de interação medicamentosa entre os medicamentos, o *Drug Interaction Charts*, o *Drugs.com*, o *Micromedex*® e o *Drug Digest*® foram as fontes que apresentaram essa ferramenta. Após o cruzamento observou-se diferenças no número de interações. Ao analisar o número total de interações encontradas para cada medicamento observou-se que existe uma diferença significativa entre eles. Cinco fontes apresentaram informações de interações fármacos-alimentos, com algumas diferenças. Por exemplo atenolol, no site *Drugs.com* apresentou interação com álcool, alguns minerais e suco de toranja, no *Drug Bank* apenas uma interação foi descrita sendo esta com a vitamina K. Já nas outras duas fontes analisadas o *Drug Digest*® e o *Micromedex*® esta informação não foi descrita. Apenas 3 fontes informaram sobre as enzimas metabolizadoras dos fármacos, são elas o *Micromedex*®, *Drug Bank* e o Bulário da ANVISA. Atualmente existe no mercado um arsenal terapêutico formado por diferentes medicamentos destinados a diversos tratamentos. Entretanto, a administração de medicamentos distintos, simultaneamente levando a polifarmácia, pode algumas vezes causar interações desfavoráveis ao paciente. O estudo realizado apresenta diferentes fontes para consulta disponíveis na *internet*, de maneira livre, e quais os tipos de informação sobre interação medicamentosa que se pode obter. Este trabalho tem como perspectiva auxiliar o profissional de saúde no contexto da atenção farmacêutica visando à promoção da saúde.

Palavras-chave: interação medicamentosa; base de dados; problemas relacionados a medicamentos; uso irracional de medicamentos; reações adversas a medicamentos; evento adverso.

## 1- Introdução

Grande parte dos medicamentos, no início do século XIX, era de origem natural, porém a natureza e a estrutura química das moléculas ainda não estavam elucidadas (MELO *et al.*, 2006). A utilização de produtos medicinais a base de plantas era prática comum na terapêutica, entretanto o mercado desses produtos decaiu com o desenvolvimento dos medicamentos de origem sintética (CARVALHO *et al.*, 2007). No século XX novas pesquisas em indústrias químicas e farmacêuticas aumentaram a oferta de fármacos/medicamentos (VEIGA-JUNIOR, 2008). O avanço das pesquisas fez surgir novos fármacos no mercado, e conseqüentemente novos medicamentos, o que possibilitou o tratamento e a cura de algumas doenças que antes eram consideradas fatais ao ser humano. Este fato elevou a confiança e credibilidade da sociedade no geral em relação aos medicamentos (MELO *et al.*, 2006).

A partir de então, os medicamentos passaram a ser fabricados em grande quantidade pela indústria, tornando-se fundamental no tratamento dos pacientes, e passando a ser considerado um fator principal na terapia. Sua prescrição era praticamente obrigatória dentro dos consultórios médicos, onde o médico que prescrevesse o maior número de medicamentos era considerado o profissional mais competente, levando ao aumento do consumo dos mesmos (NASCIMENTO, 2002; MELO *et al.*, 2006). Esse fato se estende até os dias atuais, onde os medicamentos desempenham um papel cada vez mais relevante nos tratamentos de doenças, com a finalidade de gerar benefício, cura, aumento da expectativa e da qualidade de vida dos usuários (FOELLMER *et al.*, 2010).

A crescente oferta de medicamentos e suas variedades de formulações, além do poder do médico em prescrever, do marketing comercial, da frequência de utilização e da facilidade de aquisição contribuíram diretamente para o consumo irracional de medicamentos (CASTRO, 2000; MELO *et al.*, 2006; FOELLMER *et al.*, 2010).

A elevação do uso não discriminado de medicamentos trouxe conseqüências desfavoráveis que atingiram tanto o governo quanto consumidores. Os custos aumentaram devido ao crescimento do consumo, e ainda houve o favorecimento do número de casos de efeitos indesejáveis causadas pelo uso dos medicamentos (BARROS e JOANY, 2002).

A atenção para necessidade de identificar, quantificar, estudar e prevenir os efeitos indesejáveis causados pelos medicamentos surgiu na década de 30 a partir de dois casos relatados. O primeiro caso foi a morte de centenas de crianças causada pela utilização de dietilenoglicol como solvente em um xarope de sulfonamida, e o segundo caso foi o

aparecimento de icterícia em pacientes que faziam uso de salvarsan, um arsenical orgânico indicado para o tratamento de sífilis (MELO *et al*, 2006).

Foi a partir de então que em 1938, nos Estados Unidos foi aprovada a lei que deu origem a “Food and Drug Administration” conhecido como FDA, que é a agência regulatória de medicamentos nos Estados Unidos da América. Este órgão passou a fiscalizar as indústrias farmacêuticas e tornou indispensável a apresentação das informações clínicas dos novos medicamentos produzidos, antes da autorização para comercialização (KAWANO *et al*,2006).

Outro fato bem impactante na história do uso dos medicamentos foram os casos de focomelia, que surgiram em 1961 na Alemanha Oriental. A focomelia é assim denominada pelo fato dos membros superiores e inferiores dos recém-nascidos se assemelharem com os membros de uma foca. Esse evento ocorreu devido ao uso da talidomida por mulheres grávidas, pois sua mistura racêmica deriva dois isômeros, sendo que o isômero R(+) tem efeito sedativo e o isômero S(-) apresenta efeito teratogênico ocasionando má formação nos recém-nascidos. A talidomida é um hipnótico não barbitúrico e na época foi usado para o tratamento de náuseas e vômitos matinais em mulheres grávidas (LIMA, 2007).

Foi a partir de então que surgiu o questionamento quanto à confiabilidade, segurança e qualidade dos medicamentos. Todavia, os eventos que aconteceram, não estão somente ligados aos efeitos indesejáveis devido ao uso dos medicamentos, como também podem estar associado a diversos fatores, desde a prescrição até ao uso inapropriado do medicamento pelo paciente (LIMA, 2007).

Apesar desses questionamentos, os medicamentos apresentam grande importância na prevenção, manutenção e recuperação da saúde, entretanto sua prescrição e seu uso inadequado podem contribuir para os danos causados à saúde, geralmente, esses danos estão associados aos Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRM). Os PRM são cada vez mais comuns no sistema de saúde, podendo estar relacionados às Reações Adversas a Medicamentos (RAM) ou aos Erros de Medicação (EM). As RAM não podem ser evitadas e sempre causam dano ao paciente, já os EM são evitáveis e podem causar ou não danos ao paciente (AIZENSTEIN e TOMASSI, 2011).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define as reações adversas a medicamentos (RAM) como: *"qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não intencional, que aparece após a administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas no homem para a profilaxia, o diagnóstico e o tratamento de uma enfermidade"* (OMS, 2005).

Na área da saúde, as RAM são um problema de grande relevância, pois além de serem responsáveis pelo acréscimo do número de casos de hospitalização, também aumentam o tempo de internação de certos pacientes podendo em alguns casos levar a morte. Esse fato interfere na relação entre o médico e o paciente, afeta o custo do tratamento e torna o diagnóstico da doença lento e difícil devido à presença de sintomas semelhantes a algumas doenças (GOMES e REIS, 2001).

A identificação, avaliação e compreensão de uma RAM que não são observadas nos ensaios clínicos dos medicamentos antes da comercialização, podem ser detectadas através das notificações espontâneas no programa de Farmacovigilância (COELHO, 1998). A notificação de uma RAM leva em consideração a sua intensidade e sua gravidade. Esses fatores não devem ser confundidos, pois uma IM pode ser intensa, mas não significa que ela seja grave. A intensidade de uma RAM está relacionada a sua severidade. Por exemplo, uma dor de cabeça é severa quando esta promove uma dor intensa (BRASIL, 2010).

Uma RAM é considerada grave quando gera ameaça à vida, hospitalização ou prolongamento do tempo de hospitalização, incapacidade significativa ou persistente, anomalia congênita, ou até mesmo o óbito (BRASIL, 2010).

Já os EM têm como característica a possibilidade de prevenção. O EM pode ou não causar algum tipo de dano ao paciente. Este fato não leva em consideração com quem o medicamento se encontra, ou seja, o medicamento pode estar sob responsabilidade de profissionais que trabalham na área da saúde, do próprio paciente ou do usuário (ROSA e PERINI, 2003).

As causas desses EM podem estar correlacionadas a diferentes fatores como a prática profissional, produtos usados na área da saúde, procedimentos, problemas de comunicação, além de prescrições, rótulos, embalagens, nomes, preparação, dispensação, distribuição, administração, educação, monitoramento e o uso de medicamentos (ROSA e PERINI, 2003). As interações medicamentosas (IM) estão inseridas dentro desse contexto de EM (BATES *et al.*, 1997).

Na literatura ainda não se encontra disponível um consenso quanto ao termo para definição das IM. Alguns autores consideram as IM como erro de utilização de medicamentos que ocorrem na fase da prescrição do mesmo (MENESES e MONTEIRO, 2000) ou devido à falha na monitorização da terapêutica medicamentosa (OTERRO *et al.*, 2003). Segundo estes autores, as interações possuem uma importante peculiaridade conceitual que é a possibilidade de sua prevenção. Outros consideram as IM como sendo causa dos PRM (SEHN *et al.*, 2003).

Lima e Cassianiz (2009) definem as IM como um evento clínico onde os efeitos do fármaco são alterados pela presença de outro, ou ainda pela presença de certos alimentos e bebidas. Isso leva ao aumento, a redução ou inativação do efeito farmacológico do medicamento. A ocorrência de interações também pode ser responsável pelo aumento da toxidez dos fármacos (LIMA e CASSIANIZ, 2009).

Fuchs e colaboradores, (2004) consideram IM como interações farmacológicas onde um fármaco interfere no efeito do outro (FUCHS *et al.*, 2004). Já Tatro (2010) define IM como uma interação que ocorre quando um fármaco altera o efeito ou a farmacocinética de outro fármaco quando a administração é realizada antes ou de forma concomitante (TATRO, 2010). E finalmente, segundo o Ministério da Saúde as IM são: “eventos clínicos em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental” (BRASIL, 2010).

As IM constituem na atualidade um dos temas mais importantes da farmacologia para a prática clínica dos profissionais da saúde (SECOLI, 2001), sendo percebidas quando os efeitos e/ou a toxidez de um fármaco são alterados pela presença de outro sendo geralmente imprevistas e indesejáveis. O desenvolvimento contínuo de novos medicamentos e, conseqüentemente, prescrições com combinações cada vez mais complexas aumentam o risco de sua ocorrência e a gravidade (HAMMES *et al.*, 2008).

### **1.1-Tipos de interações medicamentosas e seus mecanismos**

Existem duas formas de IM baseadas no tipo de efeito causado pela interação, podendo ser do tipo sinérgica ou antagônica. A interação do tipo sinérgica é a combinação do efeito dos dois fármacos sendo esse efeito maior do que os efeitos individuais de cada um. Já a interação tipo antagônica é aquela que acontece quando a combinação dos efeitos de dois fármacos é menor do que o efeito da administração isolada de cada um, ou ainda pode acontecer a inativação de um dos fármacos ou de ambos (KAWANO, 2006).

Os mecanismos das interações na maioria das vezes são desconhecidos ou difíceis de definir, e em grande parte dos casos as interações são conseqüências de mais de um mecanismo de ação. Entretanto, elas podem ser classificadas quanto ao seu mecanismo em: físico-químicas ou farmacêutica, farmacodinâmica, farmacocinética e de efeito, de acordo com o mecanismo predominante na interação (GREGHI, 2002; HOEFLER e WANNMACHER, 2010).

As interações físico-químicas ou farmacêuticas são aquelas que acontecem antes dos medicamentos serem administrados, ou seja, a interação ocorre fora do organismo. Nesse caso os efeitos do fármaco podem ser inativados ou ainda ocorrer fenômenos físicos como precipitação, floculação, modificação da cor, e, em alguns casos o tipo de alteração pode não ser visível, o que não significa que a interação não esteja acontecendo. Existem diferentes tipos de mecanismos responsáveis pelas interações físico-químicas, que ocorrem através de algumas reações como: óxido-redução, adsorção, formação de complexos e precipitação (GREGHI, 2002).

As interações farmacocinéticas são diferentes das interações físico-químicas, pois ocorrem dentro do organismo através da modificação do perfil farmacocinético do fármaco alterando sua absorção, distribuição, biotransformação (metabolismo) ou ainda sua excreção (BIBI, 2008).

A absorção é o processo de transferência do fármaco do seu local de administração até a corrente sanguínea. Por exemplo, um fármaco que é administrado por via oral necessita primeiramente que aconteça sua absorção no estômago e/ou intestino, o fármaco então passa pelo fígado onde pode sofrer efeito de primeira passagem, o que nada mais é do que a metabolização ou excreção biliar antes do fármaco alcançar a circulação sistêmica (GOODMAN e GILMAN, 2005).

O processo de absorção pode ser alterado através de diversos mecanismos durante a interação medicamentosa como: alteração no pH gastrointestinal; alteração na motilidade gastrointestinal; esvaziamento gástrico; desintegração; dissolução; difusão do fármaco através das membranas absorptivas; adsorção; quelação ou outros processos de formação de complexos (HOEFLER e WANNMACHER, 2010). Um exemplo bem conhecido que ocorre por conta da interação é a quelação entre a tetraciclina e o cálcio (KAWANO, 2006). Os íons divalentes e trivalentes como  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  e  $\text{Fe}^{3+}$ , que são encontrados em alimentos como o leite, apresentam capacidade de formar quelatos com as tetraciclinas que não são absorvidos, gerando a excreção dos minerais e do fármaco nas fezes, e conseqüentemente, não temos a ação do fármaco e a cura da doença (MOURA e REYES, 2002).

Logo após o processo de absorção o fármaco é distribuído pelos líquidos intersticiais e intracelulares em todo corpo, envolvendo uma série de processos. Essa passagem do fármaco para o interstício é dependente do fluxo sanguíneo, da permeabilidade capilar, do grau de ligação entre o fármaco e as proteínas plasmáticas e sua propriedade físico-química. As IM

podem ocorrer durante esse processo, como por exemplo, a competição do fármaco pela ligação as proteínas plasmáticas (LARINI, 2008).

Os medicamentos que apresentam afinidade significativa pelas proteínas plasmáticas, quando usados em associação com outros, podem vir a elevar a forma livre de um dos medicamentos, ou seja, sua concentração sérica pode ser aumentada. Um exemplo bem característico desse tipo de interação é a administração do ácido acetilsalicílico com a varfarina, onde o anticoagulante varfarina tem sua concentração sérica aumentada, o que possibilita o aparecimento de quadros hemorrágicos quando se faz essa associação, pois o ácido acetilsalicílico também possui ação anticoagulante (SECOLI, 2001).

O fígado é o principal órgão metabolizador, embora a maior parte dos tecidos apresente alguma capacidade de metabolização/biotransformação dos fármacos (FRANCO *et al.*, 2006). No processo de biotransformação ocorre a modificação do fármaco em moléculas com frações menores, mais hidrofílicas, com maior polaridade pelas enzimas microssomais hepáticas, gerando metabólitos ativos ou inativos. Este processo ocorre em duas fases conhecidas como Fase I e Fase II (PEREIRA, 2007).

A Fase I pode ocorrer através das reações de oxidação, redução ou hidrólise com auxílio das enzimas do complexo P450, alterando a lipofilicidade da molécula e facilitando sua excreção através do sistema renal. Atualmente, nos seres humanos, existem descritos 57 genes que codificam a formação das enzimas do citocromo P450. Estas enzimas do citocromo P450 atuam tanto em substâncias endógenas quanto em substâncias exógenas (xenobióticos). A biotransformação dos xenobióticos no organismo humano é feita principalmente pelas enzimas pertencentes às famílias 1, 2 e 3, sendo as principais: CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2 e CYP2D9. As interações nessa fase ocorrem por meio da indução ou inibição dessas enzimas (FUKUMASU, 2008).

A fase II consiste a fase de conjugação do fármaco com outras moléculas como o sulfato, acetato e principalmente com o ácido glicurônico. Essa conjugação realizada na fase II associada às reações da fase I leva ao aumento de solubilidade do fármaco em água tornando o processo de excreção renal facilitado, embora a excreção também possa ocorrer por outros órgãos e tecidos (ORELLANA e GUAJARDO, 2004).

A eliminação do fármaco através da excreção ocorre principalmente nos rins, embora possa ocorrer em outros órgãos e tecidos. Algumas interações acontecem entre fármacos através da competição pelo mesmo sistema de eliminação, como por exemplo, a probenicida que foi desenvolvida para retardar a eliminação da penicilina e conseqüentemente



aumentando o tempo de ação da mesma. Neste caso a interação pode ser favorável à terapia medicamentosa (FRANCO *et al.*, 2006)

As interações farmacodinâmicas ocorrem no sítio de ação dos fármacos, ocasionando em sinergismo ou antagonismo sem alterar a farmacocinética ou mecanismo de ação dos fármacos envolvidos. Um exemplo de interação de ação sinérgica é a associação da trimetoprima e do sulfametoxazol, que agem em etapas diferentes da mesma via metabólica e quando administrados conjuntamente tem seu espectro bacteriano aumentado. Já as interações de efeito acontecem quando dois ou mais fármacos são usados em conjunto e apresentam ação farmacológica similar ou oposta, ocasionando sinergismo ou antagonismo (HOEFLER, 2005).

### **1.2 – Classificação das Interações Medicamentosas quanto à gravidade**

Além da classificação das interações medicamentosas quanto ao seu mecanismo, elas também podem ser classificadas quanto ao nível de gravidade, podendo ser divididas em interações de maior, moderada ou de menor gravidade. As interações denominadas de maior gravidade são aquelas que apresentam capacidade de causar danos irreversíveis a saúde do paciente ou até mesmo levar a morte (TATRO, 2006).

As interações moderadas causam um desgaste clínico ao paciente através dos seus efeitos, trazendo consequências como a necessidade de um tratamento alternativo, a internação hospitalar do paciente ou aumento do seu tempo de permanência no hospital. As interações com menor gravidade, geralmente, não exigem tratamento alternativo, pois os seus sintomas apresentam características leves, sem afetar a farmacoterapia, e em alguns casos seus efeitos podem gerar desconforto ou não ser percebida pelo paciente (TATRO, 2006).

### **1.3 – Fatores de risco que podem ocasionar uma interação medicamentosa**

A vulnerabilidade da ocorrência de uma IM está relacionada a alguns fatores, dentre eles: a quantidade de medicamentos prescritos (polifarmácia); o tempo de duração do tratamento; a idade; o polimorfismo genético; a ingestão de álcool, a dieta do paciente, como também a utilização de tabaco (HAMMES *et al.*, 2008., MONTEIRO *et al.*, 2007; SHEN *et al.*, 2003).

A polifarmácia está entre os fatores que influenciam no aumento da chance de acontecer uma IM (SECOLI, 2010). Segundo o Ministério da Saúde é considerado polifarmácia quando existe a utilização de pelo menos um medicamento desnecessário ou a presença de cinco ou mais fármacos em associação (BRASIL, 2008a). Alguns estudos

demonstram que esta relação entre a quantidade de medicamentos utilizados e as IM é verdadeira. Quanto maior a quantidade de medicamentos usados maior a exposição à IM (MENDES-NETTO, 2011; SEHN *et al.*, 2003).

Quanto ao tempo de duração do tratamento ele pode aumentar o risco de ocorrência de IM no paciente. Estudos do Harvard Medical Practice Study II mostram que 19% dos pacientes hospitalizados, apresentam algum tipo de evento adverso relacionado ao uso de medicamentos, sendo que 2-3% desses pacientes obtiveram reações devido à IM (HAMMES *et al.*, 2008).

Outro fator de risco potencial para uma IM é a idade. Por exemplo, no Brasil, aproximadamente 23% da população utiliza um número significativo de medicamentos, principalmente pessoas acima de 60 anos. A idade avançada associada ao número de medicamentos utilizados aumenta o risco de IM dessa população, além de outros fatores como: as diversas doenças que acometem os idosos, a situação social e econômica e a hospitalização (FLORES e MENGUE, 2005). Estudos demonstram também que esse número é maior entre as pessoas idosas do sexo feminino, mas não descarta possibilidade de IM entre a população idosa masculina (MENDES-NETTO *et al.*, 2011). Além disso, nas suas prescrições são encontradas com bastante frequência indicações inapropriadas, associações entre medicamentos e algumas incoerências (MOSEGUI *et al.*, 1999).

O organismo humano é frequentemente exposto a substâncias estranhas, conhecidas como xenobióticos. A grande maioria dos fármacos são xenobióticos, que são substâncias que sofrem transformações realizadas por uma série de enzimas, o que é conhecido como biotransformação/metabolização de fármacos (ORTIZ DE MONTELLANO, 2004). Alterações existentes destas enzimas, entre os indivíduos, são denominadas de polimorfismo genético, que é outro fator de risco que pode estar associado à IM.

Essas alterações acontecem, pois algumas pessoas podem apresentar metabolização lenta, intermediária ou acelerada. A metabolização lenta é causada pela diminuição ou ausência da enzima, a metabolização intermediária é considerada uma metabolização “normal” e a metabolização rápida acontece quando há aumento da produção da enzima metabolizadora. Quando o metabolismo é lento ocorre o acúmulo do fármaco no organismo podendo levar a toxidez. Entretanto quando o metabolismo é acelerado ocorre diminuição dos níveis de fármaco no organismo reduzindo sua eficácia e havendo assim a necessidade do aumento da dose do mesmo (METZGER *et al.*, 2006).

As interações entre os medicamentos e bebidas alcóolicas dependem da quantidade ingerida de álcool e a frequência com que isso acontece. O tipo de interação varia de acordo com o mecanismo de ação do fármaco e também sua biotransformação, podendo ser do tipo sinérgica ou antagônica, gerando interações farmacocinéticas, farmacodinâmicas e interações de efeito. As interações farmacocinéticas acontecem, pois o álcool apresenta capacidade de acelerar o esvaziamento gástrico alterando a absorção do medicamento, e ainda altera a biotransformação e a eliminação do fármaco. A interação farmacodinâmica ocorre quando o álcool altera os receptores, neurotransmissores ou efetores interferindo no sítio de ação dos fármacos. Já as interações de efeito são aquelas que acontecem quando o álcool interfere no efeito do fármaco, seja por inibição ou aumento do seu efeito (WANNMACHER, 2007).

As alterações que podem acontecer como consequência de uma interação entre fármaco e o nutriente presente nos alimentos são: alterações na biodisponibilidade, na ação ou na toxidez dessas substâncias, podendo ser de caráter físico-químico, fisiológico ou fisiopatológico. As interações físico-químicas normalmente acontecem através da complexação entre os nutrientes presentes no alimento e o fármaco; as fisiológicas alteram a digestão, o esvaziamento gástrico, a biotransformação do fármaco e seu tempo de eliminação; já as interações consideradas fisiopatológicas ocorrem quando os nutrientes tem sua absorção e/ou biotransformação alteradas pelo fármaco (MOURA e REYES, 2002).

#### **1.4- Importância das informações**

As informações disponíveis sobre os medicamentos é parte fundamental da Política Nacional de Medicamentos (PNM) aprovada pela Portaria n.º 3.916, de 30 de outubro de 1998, que foi criada após a implantação do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil (BRASIL, 2001). Para que a qualidade e a eficiência dessas informações sejam garantidas, elas devem apresentar algumas características, tais como: deve ser isenta e segura, ser imparcial, atualizadas e objetivas sem sofrer influências políticas e comerciais. Dentro desse cenário, essas informações são de grande importância para utilização da forma correta dos medicamentos, a fim de se evitar o uso irracional e inadequado dos mesmos (MARIN, 2003).

O fato das IM influenciarem na farmacoterapia do paciente aumenta a relevância do conhecimento das fontes de informações disponíveis sobre interações para os profissionais de saúde. Essas informações possibilitam a detecção dos tipos de IM tornando os profissionais, tais como o médico, um profissional capacitado para diminuir ou evitar que essas interações aconteçam, fazendo o ajuste da dose, posologia ou até mesmo buscando alternativas para o tratamento do paciente. Além de facilitar e tornar segura a administração dos medicamentos

pela equipe de enfermagem. Os profissionais farmacêuticos também são beneficiados, pois tendo acesso a essas informações possibilita o estabelecimento e a prática da Atenção Farmacêutica de maneira completa e adequada, melhora o atendimento e a dispensação do medicamento, e facilita o acompanhamento farmacoterapêutico do usuário e ou paciente (SILVA, 2006).

Segundo o Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica de 2002 esse conceito é definido como: *“um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitada as suas especificidades biopsicossociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde”* (BRASIL, 2002).

Portanto, é importante que as informações sejam corretas e completas de forma a facilitar o trabalho dos profissionais e minimizar os problemas que possam acontecer com o paciente e/ou usuário durante o seu tratamento e uso de medicamentos, evitando gerar complicações clínicas, e problemas financeiros ao sistema de saúde (GUIDONI *et al*, 2011).

### **1.5- Epidemiologia dos Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRM) e das Interações Medicamentosas (IM)**

A prevalência de PRM tomou destaque nos últimos anos, aumentando sua participação como fator de risco na causa de morbidade e mortalidade. Na Espanha foi realizado um estudo onde detectaram que um a cada três pacientes que buscavam pelo serviço de emergência nos hospitais era devido a um PRM, desse total, 73,13% são passíveis de ser evitado, incluindo as IM. Nos Estados Unidos, estima-se que o total gasto com os PRM seja aproximadamente 177,4 bilhões de dólares por ano (CORRER *et al.*, 2007).

Estudos realizados com pacientes ambulatoriais hipertensos e pacientes internados em clínicas geriátricas, na Croácia e na Finlândia, respectivamente, identificaram que 90,6% dos pacientes hipertensos utilizavam combinações de medicamentos com risco potencial de IM, e 34,9% dos pacientes das clínicas geriátricas usavam pelo menos um medicamento com potencial de risco alto, sendo 4,8% sujeito à IM (HOEFLER e WANNMACHER, 2010).

No Brasil, um estudo prospectivo das intervenções do farmacêutico clínico e dos PRM identificados durante a revisão das prescrições médicas na Unidade de Farmácia Hospitalar do

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, foram identificados n=933 PRM, dentre os quais as IM representavam 7,50% (n=70) do total. Observou-se que de cada sete prescrições analisadas pelo menos uma apresentava algum tipo de PRM, sendo necessária a intervenção do profissional farmacêutico (REIS *et al.*, 2013).

Um estudo transversal e retrospectivo, realizado no Brasil em um hospital público, avaliou prescrições e registros médicos, com o objetivo de detectar possíveis IM. Foi percebido então que, a ocorrência das IM aumentava de acordo com alguns fatores como a faixa etária do paciente, a quantidade de medicamentos prescritos, o tempo de hospitalização e a relação do médico com o paciente durante o tratamento (MOURA *et al.*, 2009).

Atualmente, na prática clínica dos profissionais da saúde as IM estão em evidência, entretanto as interações consideradas relevantes na clínica são descritas com pouca frequência. Estima-se que entre os pacientes que utilizam uma baixa quantidade de fármacos de 3-5% apresentam chance de ter uma IM, entre os que recebem de 10 a 20 fármacos esse número é maior podendo atingir até 20%. O que mostra nitidamente a importância do problema (JÚNIOR *et al.*, 2009).

#### **1.6- Bases de dados sobre informações relacionadas a Interações Medicamentosas (IM)**

Com o crescimento do arsenal terapêutico, com diferentes medicamentos presentes no mercado, juntamente com a evolução do conhecimento sobre os fármacos/medicamentos, leva a importância de se aumentar cada vez mais o número de informações disponíveis sobre os mesmos e conseqüentemente a importância da avaliação do serviço prestado no atendimento aos usuários, que deve ser correto e seguro exigindo informações de qualidade, imparciais, eficazes e de maneira rápida, com os profissionais da saúde sempre atualizados (CORRÊA *et al.*, 2004).

A informática hoje participa em vários aspectos no cotidiano dos profissionais da saúde. Atualmente, existem disponíveis fontes de informações em sítios da *internet*. Podemos citar algumas destas fontes de informações, sobre características de fármacos/medicamentos, tais como: *Drugs.com*, Micromedex<sup>®</sup>, *Drug Bank*, Bulário eletrônico da ANVISA, *Drug Digest*<sup>®</sup>, *Drug Interactions Charts*, *entre outras*. Esses bancos de dados podem auxiliar no trabalho do profissional da saúde (SILVA, 2006; GUIDONI *et al.*, 2011).

O *Drugs.com* é uma fonte internacional sobre medicamentos, cuja finalidade é educacional e não de diagnóstico ou tratamento médico, sendo o seu acesso livre, na *internet*, tanto para o paciente quanto para o profissional da saúde. Este site possui um link para o banco de dados de informações sobre IM, o *Interactions Checker*. A partir deste banco de

dados é possível pesquisar informações sobre medicamentos que são utilizados em concomitância, dados sobre possíveis interações, nomes comerciais do medicamento, efeitos adversos relacionados ao medicamento pesquisado, informações ao consumidor, entre outras informações. As informações são consideradas precisas e independentes abrangendo mais de 24 mil medicamentos e produtos naturais (DRUGS.COM, 2013).

O *Micromedex*<sup>®</sup> apresenta acesso restrito e é uma ferramenta ideal para os profissionais da saúde, cujas informações são baseadas em revisões sistemáticas sobre os medicamentos. É uma fonte confiável e robusta de informações sobre medicamentos, sendo referência em informações clínicas. Este site também disponibiliza *links* de informações sobre toxicologia, doenças, cuidado primário, educação do paciente, medicina alternativa, interações medicamentosas, compatibilidades para injeções intravenosas e informações laboratoriais (HEALTHCARE, 2009). Atualmente no Brasil o acesso ao *Micromedex*<sup>®</sup> é através do Periódicos Capes e atualmente também é disponibilizado pelo Ministério da Saúde para os profissionais da saúde.

As informações do *DrugBank* estão disponíveis gratuitamente na internet, tanto para os profissionais da saúde quanto para os consumidores. É um banco de dados que apresenta recursos de bioinformática e quimioinformática que combina de forma detalhada informações como a estrutura química e características farmacológicas das moléculas. Disponibiliza diversas informações, tais como: indicação terapêutica, dose, reações adversas, interações medicamentosas, estrutura química, mecanismo de ação, entre outras (KNOX et. al, 2011.; WISHART et. al, 2008.; WISHART et. al, 2006).

O Bulário eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) está livremente disponível no portal da ANVISA, e este sítio foi criado para facilitar o acesso da população e dos profissionais da saúde às bulas dos medicamentos. Neste site encontram-se disponíveis bulas, para os profissionais e para o paciente, de 600 medicamentos que são registrados no Brasil. Estas bulas são atualizadas de acordo com o registro (BRASIL, 2013).

O *Drugdigest*<sup>®</sup> é uma abrangente fonte de informações não comercial sobre medicamentos, interações medicamentosas, vitaminas, plantas medicinais e doenças e está disponível gratuitamente na *internet*. Está voltada para o público consumidor. Suas informações contam com os recursos de instituições acadêmicas, principalmente de farmacêuticos e médicos americanos. Seu conteúdo é revisado pelo menos uma vez por ano. Neste site estão disponibilizados diferentes *links*, tais como: biblioteca de fármacos, checagem

para interações, comparação entre fármacos, condição de saúde e tratamento, entre outros (EXPRESS SCRIPTS, 2011).

O *Drug Interaction Charts* é uma fonte confiável e útil na clínica, fornecendo informações sobre IM de fármacos usados para o tratamento da hepatite, é disponibilizado de forma gratuita para os profissionais da saúde, pacientes e pesquisadores. Sua atualização é constante. Neste site é possível verificar possíveis interações entre os fármacos usados no tratamento da hepatite e outros fármacos, além de disponibilizar outras informações tais como: recursos de farmacologia, notícias que foram recentemente divulgadas sobre os medicamentos usados no tratamento da hepatite, entre outros (BACK *et al.*, 2013).

## **2- Justificativa**

Uma interação medicamentosa pode influenciar negativamente na farmacoterapia do paciente, e este fato aumenta a relevância do conhecimento das fontes de informações disponíveis, para os profissionais de saúde. Os bancos de dados sobre informações relacionadas aos medicamentos possibilitam o conhecimento sobre os tipos de interações medicamentosas existentes, e estas informações podem auxiliar os profissionais da área da saúde na detecção e na diminuição de possíveis interações evitáveis.

As informações sobre os medicamentos é parte fundamental do bom funcionamento da saúde, e essas informações devem ser seguras, imparciais e atualizadas, para garantir que os usuários dessas fontes tenham acesso a conhecimento com qualidade. Dessa forma o benefício será tanto para os profissionais de saúde envolvidos com a prescrição, dispensação e administração do medicamento quanto para os pacientes que utilizam os serviços de saúde. Para os profissionais o conhecimento dessas bases de dados garante um atendimento melhor e mais eficaz aos pacientes e/ou usuários além de gerar tranquilidade nas suas ações, reduzindo eventualidades durante seu trabalho. Enquanto que para os usuários dos serviços de saúde e/ou pacientes, esse conhecimento garantirá uma maior satisfação no atendimento e no seu tratamento farmacoterapêutico evitando IM e evitando complicações do seu estado de saúde.

Diante disso, justifica-se a importância do presente trabalho em correlacionar e avaliar diferentes fontes de informações sobre IM de alguns medicamentos presentes na lista de medicamentos da atenção básica e controle especial. A escolha desses medicamentos deve-se ao fato de que estes têm como função atender ao quadro de doenças prevalentes e de solucionar problemas de saúde da população, e, portanto são utilizados e dispensados com frequência.

A avaliação e a correlação de diferentes fontes tiveram como objetivo detectar quais os tipos de informações estava disponível em cada uma delas e quais seriam as vantagens de se utilizar essas bases de dados como fonte de pesquisa. Buscando assim contribuir para o aumento do conhecimento dos profissionais da saúde sobre as bases de dados que estão atualmente disponíveis na *internet*, garantindo a qualidade da assistência prestada no cuidado à saúde.

### **3 - Objetivo Geral**

O objetivo deste estudo é correlacionar diferentes fontes de informações sobre IM, em bases de dados disponíveis em sítios presentes na *internet*.

#### **3.1- Objetivos específicos**

Avaliar o número de interações existentes para cada medicamento em seis bases de dados, a saber: *Drug Interaction Charts*, *Drug Digest*®, *Drug Bank*, *Drugs.com*, *Micromedex*® e Bulário eletrônico 2013 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária;

Analisar as informações fornecidas pelas bases de dados para onze medicamentos, escolhidos aleatoriamente, presentes na lista da atenção básica e de controle especial, vigentes na atual lista padronizada de medicamentos do município de Macaé/RJ, a saber: Atenolol, Captopril, Dipirona, Furosemida, Hidroclorotiazida, Metformina, Omeprazol e Sinvastatina, Fluoxetina, Clonazepam e Diazepam;

Analisar a existência de classificação dos tipos de interação quanto à gravidade;

Avaliar em quais fontes é possível realizar cruzamento de interações entre os medicamentos;

Observar se há interação entre os medicamentos escolhidos e que tipos de interações;

Observar em quais bases de dados há a informação sobre as enzimas responsáveis pela biotransformação de fármacos.

### **4- Material e Métodos**

O presente trabalho foi desenvolvido no período de agosto a dezembro de 2013. Foi realizado um estudo descritivo de seis bases de dados disponíveis na *internet* sobre interações medicamentosas. Também foram analisados outros tipos de informações tais como: o número de interações existentes para cada medicamento; a classificação das interações quanto à gravidade; em quais fontes é possível realizar o cruzamento de interações entre os

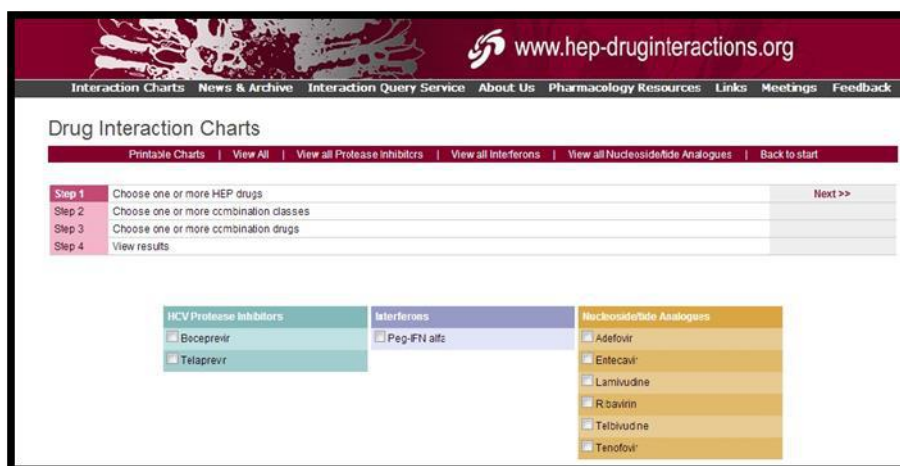


medicamentos; observar se há interações entre os medicamentos escolhidos e verificar se as fontes oferecem informações sobre as enzimas responsáveis pela metabolização dos fármacos.

#### 4.1-Banco de dados sobre interações medicamentosas

Para a escolha das bases de dados para a pesquisa, levou-se em consideração a facilidade para o acesso via *internet* e a confiabilidade das informações oferecidas. As bases de dados escolhidas apresentam o idioma da publicação em inglês, com exceção do Bulário eletrônico da ANVISA. As seis fontes escolhidas foram as seguintes: *Drug Interaction Charts*, *Drug Digest*®, *Drug Bank*, *Drugs.com*, Micromedex® e Bulário eletrônico 2013 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

O *Drug Interaction Charts* é uma base de dados de acesso livre e contém informações sobre interações medicamentosas de fármacos utilizados no tratamento da hepatite. A Figura 1 ilustra a página principal, do sítio eletrônico desta página. Para acessar as informações o usuário deve entrar na página: [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org). Neste link encontrará diferentes janelas que darão acesso a diversos tipos de informações em inglês, como recursos de farmacologia, interação medicamentosa com a classe terapêutica do fármaco ou com cada medicamento individualmente, entre outras informações.

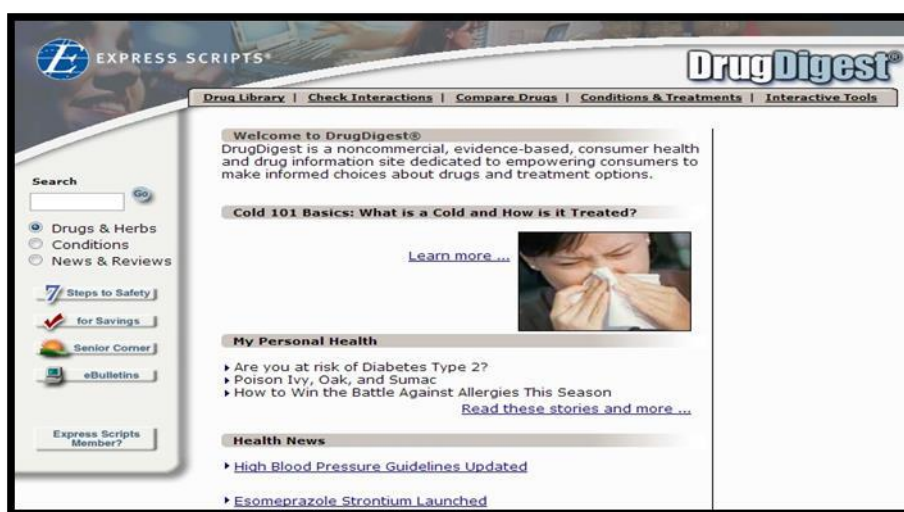


**Figura 1:** Figura representando a página de acesso do sítio da *internet* referente ao banco de dados *Drug interaction charts*.

A fonte *Drug Interaction Charts* disponibiliza informações sobre medicamentos utilizados para o tratamento da hepatite, portanto não foi possível quantificar o número de interações entre os medicamentos selecionados. Nela é possível analisar se os medicamentos escolhidos interagem com os medicamentos nele disponíveis como: Boceprevir, Sofosbuvir,

Telaprevir, Peg-INF alfa, Adefovir, Entecavir, Lamivudine, Ribavirin, Telbivudine e Tenofovir. As outras informações estão relacionadas apenas a esses medicamentos.

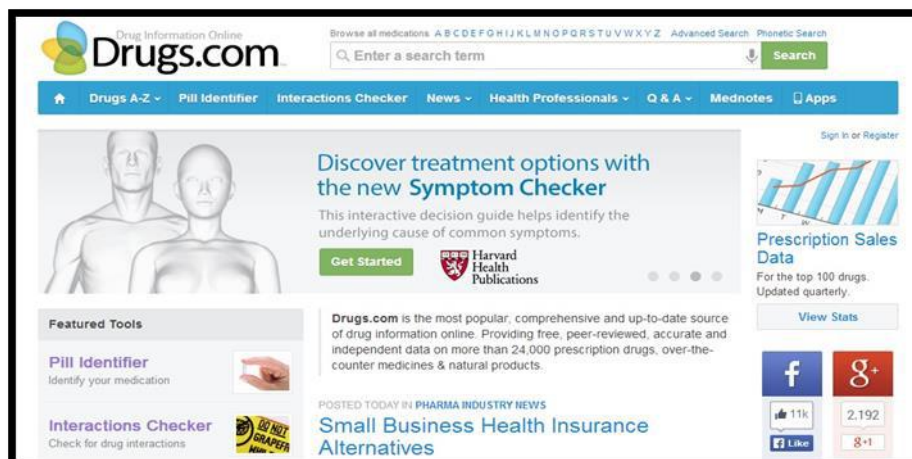
O *DrugDigest*® é uma fonte internacional não comercial, está disponível gratuitamente na *internet* e é baseada em evidências. Suas informações são voltadas para saúde do consumidor informando-os sobre os fármacos e as opções existentes para o tratamento de algumas doenças. A Figura 2 ilustra a página principal, do sítio eletrônico desta página. Para acessar essa informação o usuário deve entrar em: [www.drugdigest.org](http://www.drugdigest.org). Neste link encontrará diferentes janelas que darão acesso a diversos tipos de informações em inglês.



**Figura 2:** Figura representando a página de acesso do sítio da *internet* referente ao banco de dados do *DrugDigest*®.

Para quantificar o número de interações existentes, na base de dados do *DrugDigest*®, e avaliar as possíveis interações com alimentos e verificar as enzimas responsáveis pela biotransformação do fármaco os seguintes passos foram seguidos: acessar a página principal do sítio eletrônico como ilustrado na Figura 2; abrir a janela *Drug Library*; entrar em *Drugs e Vitamins*; digitar o nome do medicamento que deseja pesquisar, em inglês; escolher a forma farmacêutica do medicamento, comprimido; verificar as interações. Nessa base de dados também foi possível realizar o cruzamento entre os medicamentos, sua metodologia será descrita a seguir no item 4.4.

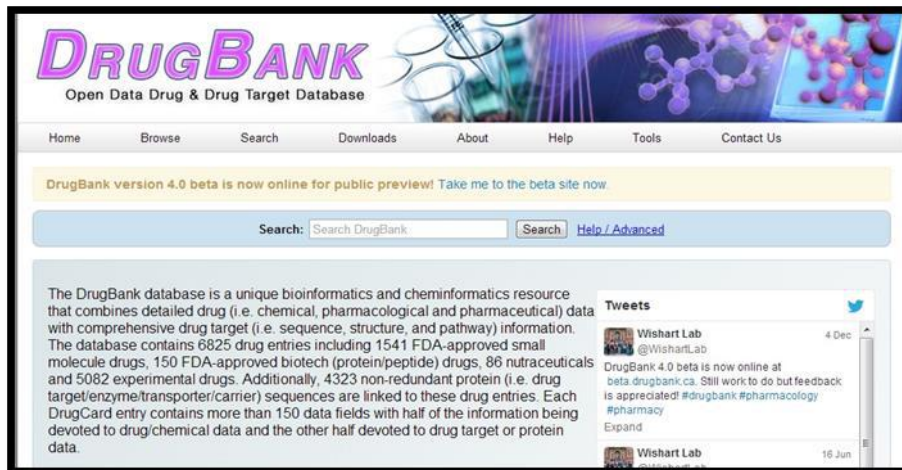
O *Drugs.com* também é uma fonte internacional de informações consideradas precisas e independentes, apresenta apenas fins educacionais e não tem finalidade de diagnóstico ou tratamento médico, seu acesso é livre. A Figura 3 ilustra a página principal, do sítio eletrônico desta página. Para acessar essa informação o usuário deve entrar em: [www.drugs.com](http://www.drugs.com). Neste link encontrará diferentes janelas que darão acesso a diversos tipos de informações em inglês.



**Figura 3:** Figura representando a página de acesso do sítio da *internet* do banco de dados do *Drugs.com*.

Para quantificar o número de interações existentes, na base de dados do *Drugs.com*, e avaliar possíveis interações com alimentos e verificar a classificação das interações quanto à gravidade os seguintes passos foram seguidos: acessar a página principal do sítio eletrônico como mostrado na Figura 3; entrar na janela *Interactions Checker*; digitar o nome do fármaco; clicar na seta ao lado do nome do fármaco (Ex: view all drug interactions atenolol); uma página será aberta com todas essas informações. Neste sítio eletrônico também é possível realizar o cruzamento entre os medicamentos, sua metodologia será descrita a seguir no item 4.4.

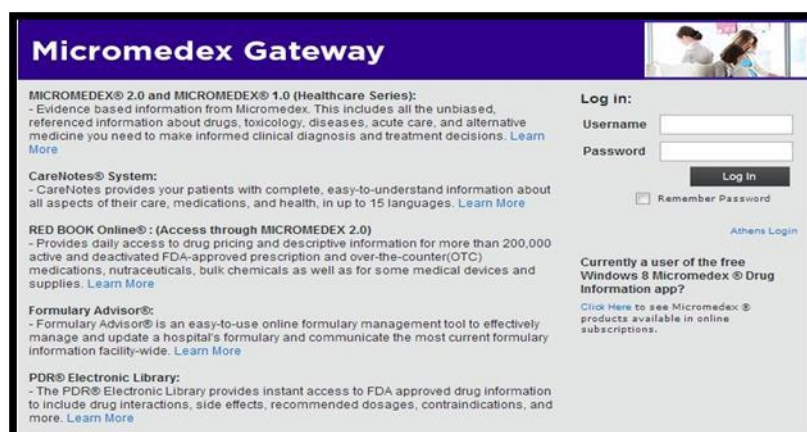
O *Drug Bank* é um banco de dados que apresenta recursos de bioinformática e quimioinformática combinando de forma detalhada informações como estrutura química e características farmacológicas da molécula que estão disponíveis gratuitamente na *internet*. A Figura 4 ilustra a página principal, do sítio eletrônico desta página. Para acessar essa informação o usuário deve entrar em: [www.drugbank.ca](http://www.drugbank.ca). Neste link encontrará diferentes janelas que darão acesso a diversos tipos de informação em inglês.



**Figura 4:** Figura representando a página do sítio da *internet* referente ao banco de dados do *Drug Bank*.

Para quantificar o número de interações existentes, na base de dados do *Drug Bank*, e avaliar as possíveis interações com alimentos, verificar a classificação das interações quanto à gravidade e verificar as enzimas responsáveis pela metabolização dos fármacos os seguintes passos foram seguidos: acessar a página principal do sítio eletrônico como mostrado na Figura 3; digitar o nome do fármaco que deseja pesquisar, em inglês; clicar no nome do fármaco; uma página então será aberta com todas as informações. Nessa fonte não foi possível realizar o cruzamento entre os medicamentos.

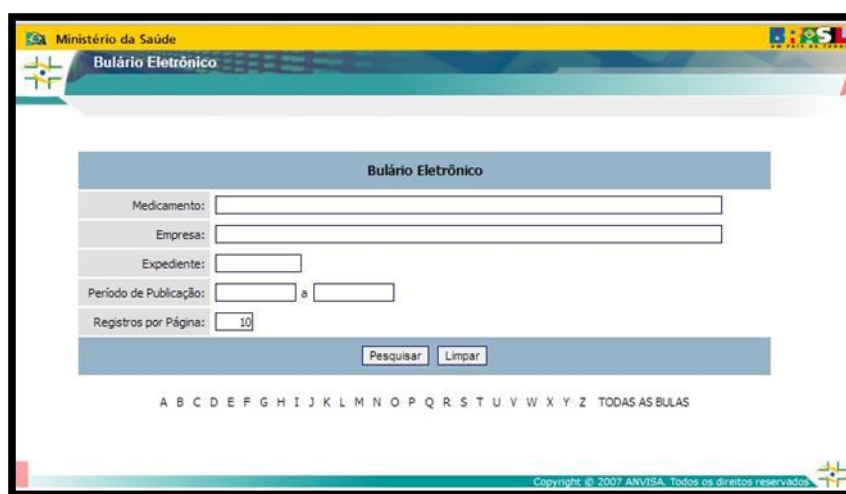
O *Micromedex*<sup>®</sup> é uma fonte confiável e robusta de informações sobre medicamentos, sendo referência clínica baseada em evidências, apresenta acesso restrito. A Figura 6 ilustra a página principal do sítio eletrônico desta página. Para acessar essa informação o usuário deve entrar em: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com). Neste link o usuário deverá realizar o *login* para que possa acessar as informações.



**Figura 5:** Figura representando a página de acesso do sítio da *internet* referente ao banco de dados *Micromedex*<sup>®</sup>.

Para quantificar o número de interações existentes, na base de dados do *Micromedex*®, e avaliar possíveis interações com alimentos, verificar a classificação das interações quanto à gravidade, e as enzimas metabolizadoras dos fármacos, os seguintes passos foram seguidos: acessar a página principal do sítio eletrônico como mostrado na Figura 5; entrar na aba *Drug Interaction*; digitar o nome do fármaco; verificar as interações. Neste sítio eletrônico também é possível realizar o cruzamento entre os medicamentos, sua metodologia será descrita a seguir no item 4.4.

O Bulário eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi criado pra facilitar o acesso da população e dos profissionais da saúde as bulas dos medicamentos, o sítio eletrônico apresenta livre acesso e nele encontram-se disponíveis todos os medicamentos que são aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. A Figura 6 ilustra a página principal, do sítio eletrônico desta página. Para acessar essa informação o usuário deve entrar em: [www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp). Neste link o usuário deverá digitar o nome do medicamento e pesquisar, e serão encontradas diferentes bulas.

The image shows a screenshot of the ANVISA Bulário Eletrônico search interface. At the top, there is a yellow header with the logo of the Ministério da Saúde and the text 'Bulário Eletrônico'. Below this, there is a search form with several input fields: 'Medicamento:', 'Empresa:', 'Expediente:', 'Período de Publicação:' (with 'a' between two boxes), and 'Registros por Página:' (with '10' in a box). There are two buttons, 'Pesquisar' and 'Limpar', below the form. At the bottom of the form area, there is a navigation bar with letters A through Z and the text 'TODAS AS BULAS'. The footer of the page contains the text 'Copyright © 2007 ANVISA. Todos os direitos reservados.' and a small logo.

**Figura 6:** Figura representando a página de acesso do sítio da *internet* referente ao banco de dados do Bulário eletrônico da ANVISA.

Para quantificar o número de interações existentes, utilizando o Bulário Eletrônico da ANVISA, e avaliar possíveis interações com alimentos, verificar a classificação das interações quanto à gravidade e analisar quais as enzimas responsáveis pela metabolização dos fármacos foi seguido os seguintes passos: acessar a página principal do sítio eletrônico como mostrado na Figura 6; digitar o nome do fármaco; abrirá uma página com bulas de

diferentes indústrias farmacêuticas. Neste sitio eletrônico não é possível realizar o cruzamento entre os medicamentos.

#### **4.2-A seleção dos medicamentos**

Para que fossem realizadas análises nas diferentes bases de dados, onze medicamentos foram selecionados a partir da atual lista de medicamentos da atenção básica e de controle especial do Município de Macaé. Os seguintes medicamentos foram usados nesta análise: Atenolol, Captopril, Clonazepam, Diazepam, Dipirona, Furosemida, Fluoxetina, Metformina, Hidroclorotiazida, Omeprazol, Sinvastatina. O Clonazepam, o Diazepam e a Fluoxetina são medicamentos que constam na lista de controle especial e os demais medicamentos fazem parte da lista da atenção básica. A pesquisa foi realizada para os medicamentos na forma farmacêutica comprimido, apesar de serem encontradas outras formas farmacêuticas nas fontes, como por exemplo, a injetável.

Essa escolha foi realizada com base na importância que esses medicamentos têm para a população, já que todos estão presentes na Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME) e são utilizados com frequência no atendimento das especificidades da região, solucionando as necessidades de saúde prioritárias da população. Essa relação deve ser atualizada regularmente e ser aprovada nos Conselhos de Saúde (BRASIL, 2009).

Os medicamentos selecionados são utilizados para diferentes finalidades clínicas, tais como: o Atenolol é um betabloqueador indicado para o tratamento da hipertensão, geralmente é usado em associação com um diurético, para melhor eficácia no tratamento; o Captopril é um supressor do sistema renina-angiotensina-aldosterona, inibindo a enzima conversora de angiotensina (ECA), muito utilizado para o tratamento da hipertensão, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e nefropatia diabética; o Clonazepam é um benzodiazepínico, responsável pela inibição pós-sináptica mediada pelo GABA, é utilizado para o tratamento de distúrbio epiléptico, transtornos de ansiedade, transtornos do humor, síndromes psicóticas e transtornos do equilíbrio (BRASIL, 2013).

O Diazepam também é um benzodiazepínico indicado para tratamento da ansiedade, agitação e tensão; a Dipirona é um inibidor da ciclooxigenase 1 e 2 (COX-1 e COX-2) ou de ambas é indicado como analgésico e antipirético; a Furosemida é um diurético de alça responsável pelo bloqueio do cotransportador de  $\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$  da alça de Henle, é utilizado para tratamento da hipertensão leve a moderada, edema devido a distúrbios cardíacos, hepáticos ou renais, e edema devido a queimaduras; a Metformina é um fármaco antidiabético da família

da biguanidas com efeitos antihiperlicêmicos, ela não estimula a secreção de insulina, é muito utilizada no tratamento da Diabetes tipo 1 e tipo 2 e na Síndrome de ovários policísticos (BRASIL, 2013).

A Hidroclorotiazida é um diurético tiazídico que aumenta a excreção e redistribuição do sódio, é indicada no tratamento da hipertensão arterial, edemas associados a insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática, a terapia de corticosteroides ou estrógenos, e também edema relacionado a disfunção renal, síndrome nefrótica, glomerulonefrite aguda e insuficiência renal crônica; o Omeprazol é um inibidor da Bomba de prótons, diminuindo consequentemente a secreção gástrica, usado no tratamento de úlceras pépticas benignas gástrica ou duodenal, e também na erradicação da *Helicobacter pilory*, proteção da mucosa gástrica contra danos causados pelo anti-inflamatórios não-esteroidais e esofagite de refluxo; a Sinvastatina é um agente redutor do colesterol, usada no tratamento de doença coronariana e hiperlipidemia (BRASIL,2013).

Os medicamentos apresentam uma classificação Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) determinada pelo *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics* da Organização Mundial de Saúde. Essa classificação é considerada padrão-ouro para investigação e comparação de dados sobre os medicamentos a nível internacional, nacional ou local. A classificação dos medicamentos teve como base o *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*, e esta fonte disponibiliza um *link* chamado ATC/DDD index, e neste link é preciso apenas digitar o nome do medicamento que deseja encontrar sua classificação.

#### **4.3-Coleta de dados**

A coleta de dados foi realizada de acordo com os seguintes itens: número de interações existentes de todos os medicamentos estudados; possíveis interações com os alimentos; classificação das interações quanto à gravidade; em quais fontes possibilitavam a realização da obtenção da presença de interação medicamentosa entre os medicamentos e em quais delas apresentavam informações sobre as enzimas responsáveis pela biotransformação dos fármacos. Em todas as fontes esses itens foram avaliados para cada medicamento individualmente.

#### **4.4 - Cruzamento de interações entre os medicamentos**

Foi observado em quais fontes é possível realizar o cruzamento de IM, entre os medicamentos escolhidos, buscando avaliar quais as possíveis interações entre eles e o tipo de

informação que cada banco de dados fornece. Para isso os cruzamentos foram realizados, seguindo os seguintes passos: acessar a página principal do site escolhido; em seguida entrar no *link Interactions Checker*; digitar ou selecionar os onze medicamentos neste link e verificar as possíveis interações. Esses passos foram seguidos para cada um deles, o *Drugs.com*, *Drug Digest*®, *Drug Interactions Charts* e no *Micromedex*®.

## 5-Resultados e Discussão

As divergências entre as fontes de informações sobre medicamentos podem afetar a qualidade da assistência oferecida ao paciente no tratamento farmacoterapêutico, sabendo-se que a qualidade dessas informações é tão importante quanto a efetividade do princípio ativo (MARIN, 2003) na forma de medicamento. Para este trabalho as seguintes fontes sobre interações medicamentosas, foram consultadas: *Drug Interaction Charts*, *Drugs.com*, *Drug Digest*®, *Drug Bank*, Bulário eletrônico da ANVISA e *Micromedex*®.

Os medicamentos selecionados para este trabalho foram: Atenolol, Captopril, Clonazepam, Diazepam, Dipirona, Furosemida, Fluoxetina, Metformina, Hidroclorotiazida, Omeprazol e Sinvastatina. Esses medicamentos são identificados através da classificação ATC, encontrada na Tabela 1, o que facilita a comparação e a pesquisa de dados internacionais e nacionais.

**Tabela 1:** Classificação ATC para os medicamentos selecionados neste estudo.

MEDICAMENTOS	CLASSIFICAÇÃO ATC
Atenolol	C07AB03
Captopril	C09AA01
Clonazepam	N03AE01
Diazepam	N05BA01
Dipirona	N02BB02
Fluoxetina	N06AB03
Furosemida	C03CA01
Hidroclorotiazida	C03AA03
Metformina	A10BA02
Omeprazol	A02BC01
Sinvastatina	C10AA01

Fonte: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.

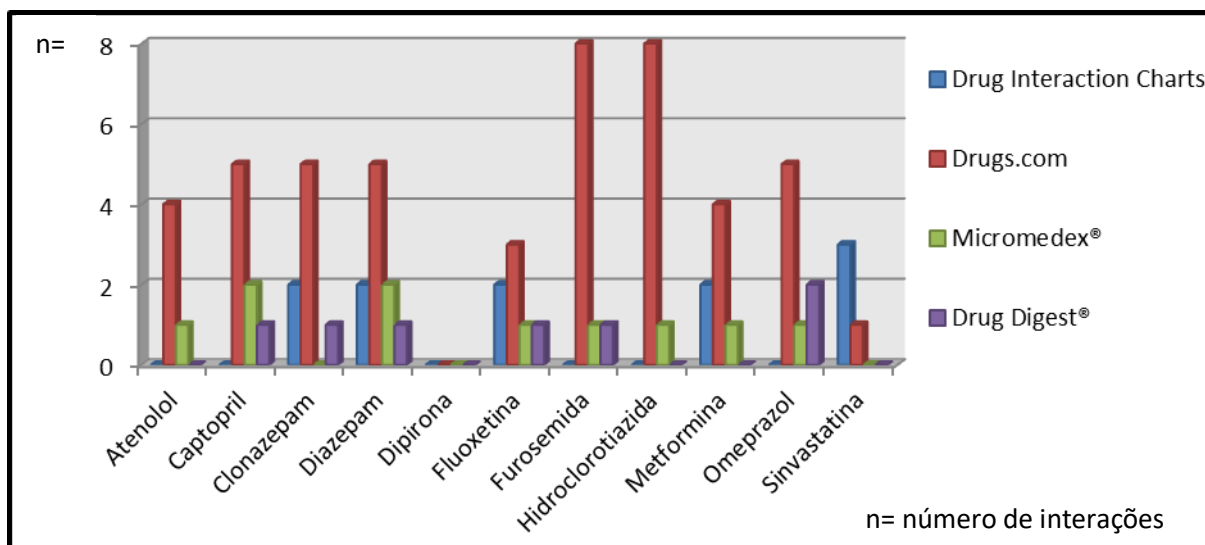


Analisando as fontes quanto ao tipo de classificação usada para denominar as IM segundo sua gravidade, o *Drug Interaction Charts* que tem suas informações baseadas e monitoradas pela Universidade de Liverpool e pela agência de saúde *eMedFusion* classificam as IM da seguinte maneira: estes fármacos não devem ser coadministrados; potencial interação; não existe interação clinicamente significativa; ou esta interação não foi avaliada.

O *Drugs.com* baseia suas informações em quatro fontes independentes: Wolters Kluwer Health; da Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde; o Cerner Multum e Thomson Reuters Micromedex. Esta fonte classifica as IM como: menor, moderada e maior. O *Micromedex*® é uma fonte reconhecida mundialmente e considerada um padrão de excelência, seus dados são avaliados atentamente sendo referência em informações clínicas. O *Drug Digest*® conta com os recursos de instituições acadêmicas, principalmente de farmacêuticos e médicos americanos, o sitio eletrônico é financiado pelo *Espress Script* e pela Universidade de St. Louis College of Pharmacy, ambos utilizam o mesmo tipo de classificação usada no *Drugs.com*. No *Drug Bank* e no Bulário eletrônico da ANVISA não foram encontradas classificação das IM quanto à gravidade.

É importante ressaltar que a maioria das fontes usadas para pesquisa é de origem estrangeira e disponíveis em inglês, sendo apenas o bulário eletrônico da ANVISA brasileiro. Isso pode dificultar o acesso dos profissionais a essas fontes. Lembrando que todas estão disponíveis *online* e é necessário ter acesso à *internet*, o que também atrapalha a consulta a essas bases de dados já que grande parte dos ambientes de saúde não oferece estrutura suficiente para isso.

Além disso, as fontes também foram avaliadas quanto a capacidade de realizar cruzamento entre os medicamentos e verificar a existência de possíveis interações entre eles. Apenas quatro fontes das seis escolhidas para serem estudadas apresentaram essa ferramenta, são elas: *Drug Interaction Charts*, *Drugs.com*, *Micromedex*® e *Drug Digest*®. O Gráfico 1 mostra o número de interações de cada medicamento nas diferentes bases de dados.



**Gráfico 1:** Número de IM encontradas após o cruzamento entre os medicamentos em diferentes fontes.

As fontes apresentaram a possibilidade de realizar o cruzamento entre os medicamentos, o que facilita o trabalho dos profissionais que necessitam avaliar possíveis IM. O profissional deve utilizar a ferramenta ao seu favor, realizando uma avaliação criteriosa dos dados encontrados comparando sempre com outras fontes e seus conhecimentos específicos. Como pode ser observado na Tabela 2, o número de interações apresentadas para os medicamentos, na maioria das vezes, não são iguais em todas as fontes pesquisadas.

Alguns medicamentos escolhidos apresentaram maior número de interações em uma fonte quando comparadas a outra. Por exemplo, o Atenolol não apresentou interação no *Drug Interaction Charts* e no *Drug Digest®*, enquanto que no *Micromedex®* uma interação foi encontrada e no *Drugs.com* foram quatro interações. O maior número de interações entre os medicamentos foi encontrado no *Drugs.com*.

**Tabela 2:** Número de interações encontradas através do cruzamento entre os medicamentos.

<b>MEDICAMENTOS</b>	<b><i>Drug Interaction Charts</i></b>	<b><i>Drugs.com</i></b>	<b><i>Micromedex®</i></b>	<b><i>Drug Digest®</i></b>
<b>Atenolol</b>	0	4	1	0
<b>Captopril</b>	2	5	2	1
<b>Clonazepam</b>	2	5	0	1
<b>Diazepam</b>	2	5	2	1
<b>Dipirona</b>	0	0	0	0
<b>Fluoxetina</b>	2	3	1	1
<b>Furosemida</b>	0	8	1	1
<b>Hidroclorotiazida</b>	0	8	1	0
<b>Metformina</b>	2	4	1	0
<b>Omeprazol</b>	0	5	1	2
<b>Sinvastatina</b>	3	1	0	0

Devido ao aparecimento de diferenças no número de IM, após o cruzamento de interações entre os medicamentos, os profissionais devem estar sempre atualizados. A equipe responsável pelo tratamento do paciente deve ser integrada e os seus conhecimentos específicos devem ser compartilhados, visando sempre o melhor para o paciente e facilitando a prática no cotidiano de trabalho. O farmacêutico e outros profissionais da saúde devem formar uma equipe multidisciplinar, promovendo atividades de grande importância na segurança do paciente (DITADI e COLET, 2010). Para garantir essa segurança no tratamento do paciente, uma das atividades a ser realizada, entre outras, é a verificação de possíveis IM, avaliando os possíveis riscos relacionados.

As informações disponíveis e os efeitos causados por uma IM devem ser de conhecimento dos profissionais de saúde, com o intuito de evitar problemas na terapia do paciente, pois essas interações podem causar reações adversas complicando o quadro clínico do paciente (GUIDONI *et al.*, 2011). Mostrando a importância dessas bases de dados como fonte de pesquisa, auxiliando no melhor tratamento para o paciente.

Durante a realização dos cruzamentos, foram observados quais eram as interações existentes e como eram classificadas. No *Drug Interaction Charts* o Clonazepam, o Diazepam, a Fluoxetina, e a Metformina apresentaram potencial interação com o Boceprevir e o Telaprevir que são medicamentos utilizados para o tratamento da hepatite C. A sinvastatina também apareceu interagindo com o Boceprevir e o Telaprevir, entretanto não foi classificada

como potencial interação e sim como estes fármacos não devem ser coadministrados, além desses dois fármacos ela também apresentou potencial interação com o Telbivudini usado no tratamento da hepatite B. Para os demais fármacos a interação não foi avaliada ou não era clinicamente significativa, como observado na Tabela 3.

**Tabela 3:** Interações medicamentosas encontradas no *Drug Interaction Charts* após cruzamento entre os fármacos selecionados e os destinados ao tratamento da hepatite.

MEDICAMENTOS	FÁRMACOS QUE INTERAGEM (interações medicamentosas encontradas)
Clonazepam	Boceprevir e Telaprevir
Diazepam	Boceprevir e Telaprevir
Fluoxetina	Boceprevir e Telaprevir
Metformina	Boceprevir e Telaprevir
Sinvastatina	Boceprevir, Telaprevir e Telbivudini

No Brasil, estima-se que o vírus da Hepatite B (VHB) e da Hepatite C (VHC) atinja um grande número de pessoas. Em 2012, por exemplo, foram registradas notificações entre o período de 1999 a 2011, 120.343 casos confirmados de Hepatite B, e 82.041 casos confirmados de Hepatite C (BRASIL, 2012a). Fazendo com que estas infecções sejam classificadas como um problema de saúde pública grave, não somente no Brasil, mas em outras partes do mundo. Estas infecções podem cronificar e evoluir para cirrose hepática, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular (VALENTE *et al.*, 2005; FERREIRA, 2000). É importante, portanto avaliar rigorosamente outros medicamentos que esteja sendo usado pelo paciente caso o mesmo apresente algum problema hepático e faça uso de alguns desses medicamentos citados.

No *Drugs.com* todas as interações encontradas entre os medicamentos foram classificadas como moderada, dez medicamentos apresentaram IM, com exceção da dipirona que não é encontrada nas fontes internacionais, como demonstrado na Tabela 4.

**Tabela 4:** Interações medicamentosas encontradas no *Drugs.com* após cruzamento entre os medicamentos.

MEDICAMENTOS	FÁRMACOS QUE INTERAGEM (interações medicamentosas encontradas)
Atenolol	Diazepam, Furosemida, Hidroclorotiazida e Metformina
Captopril	Clonazepam, Diazepam, Furosemida, Hidroclorotiazida e Metformina
Clonazepam	Atenolol, Captopril, Furosemida, Hidroclorotiazida e Omeprazol
Diazepam	Atenolol, Fluoxetina, Furosemida, Hidroclorotiazida e Omeprazol
Fluoxetina	Furosemida, Hidroclorotiazida e Diazepam
Furosemida	Atenolol, Captopril, Clonazepam, Diazepam, Fluoxetina, Hidroclorotiazida, Metformina e Omeprazol
Hidroclorotiazida	Atenolol, Captopril, Clonazepam, Diazepam, Furosemida, Fluoxetina, Hidroclorotiazida e Metformina
Metformina	Atenolol, Captopril, Furosemida e Hidroclorotiazida
Omeprazol	Clonazepam, Diazepam, Furosemida, Hidroclorotiazida e Sinvastatina.
Sinvastatina	Omeprazol

Apesar das IM encontradas serem consideradas como moderada muitos desses fármacos são usados no tratamento de doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) como hipertensão arterial e diabetes. A Tabela 5 demonstra a classe terapêutica de cada medicamento deste trabalho. As DCNT são aquelas nas quais não podem ser transmitidas por agentes infecciosos, apresentam diversos fatores de riscos comuns, e períodos sem sintomas longos ou de remissão e exacerbação (BRASIL, 2008b). Essas doenças representam um problema de saúde pública e são consideradas prevalentes, independente do país ser desenvolvido ou não (TOSCANO, 2004).

A incidência dessas doenças é crescente e torna preocupante a situação. A hipertensão arterial está relacionada a 40% dos acidentes vasculares encefálicos e aproximadamente 25% dos infartos que acometem pacientes hipertensos. O *Diabetes Mellitus* é responsável por 4 milhões de mortes por ano, o que representa 9% do total de mortes. A hipertensão e o diabetes

são causa principal da maioria das internações hospitalares no sistema público de saúde (VIGITEL, 2009).

**Tabela 5:** Classe Terapêutica dos medicamentos selecionados

<b>MEDICAMENTOS</b>	<b>CLASSE TERAPÊUTICA</b>
Atenolol	Anti-hipertensivo
Captopril	Anti-hipertensivo
Clonazepam	Antiepiléptico/anticonvulsivante
Diazepam	Ansiolítico/sedativo/miorrelaxante
Dipirona	Analgésico/antitérmico
Fluoxetina	Antidepressivo
Furosemida	Diurético/anti-hipertensivo
Hidroclorotiazida	Diurético/anti-hipertensivo
Metformina	Hipoglicemiante oral
Omeprazol	Antiulceroso
Sinvastatina	Antilipêmico

O fato dessas doenças representarem um problema de saúde pública faz com que a responsabilidade da prescrição, da dispensação e da administração desses medicamentos seja cada vez maior. É importante que o profissional de saúde saiba as possíveis interações que possa ocorrer entre os medicamentos que estão sendo utilizados pelo paciente, e tenha conhecimento não só teórico, mas que ele também saiba utilizar as fontes disponíveis para consulta, e considere os benefícios e os malefícios da IM, evitando situações que possam vir a complicar o caso clínico do paciente ou usuário.

No banco de dados do *Drug Digest*® todas as interações encontradas foram consideradas leves. Apenas seis medicamentos dos onze apresentaram interação com outro medicamento. As interações encontradas estão descritas na Tabela 6.

**Tabela 6:** Interações medicamentosas encontradas no *Drug Digest*® após o cruzamento entre os medicamentos.

MEDICAMENTOS	FÁRMACOS QUE INTERAGEM (interações medicamentosas encontradas)
Captopril	Furosemida
Clonazepam	Omeprazol
Diazepam	Fluoxetina
Fluoxetina	Diazepam
Furosemida	Atenolol
Omeprazol	Captopril e Diazepam

Já o *Micromedex*® apenas oito dos onze medicamentos apresentaram interação com outro medicamento, como demonstrado na Tabela 7. As interações do Dizepam com: Fluoxetina e Omeprazol; Fluoxetina com Diazepam; e Omeprazol com Diazepam foram consideradas leves; as demais interações foram consideradas moderadas. Em nenhuma das fontes analisadas as interações foram classificadas como grave.

**Tabela 7:** Interação medicamentosa encontradas no *Micromedex*® após o cruzamento entre os medicamentos.

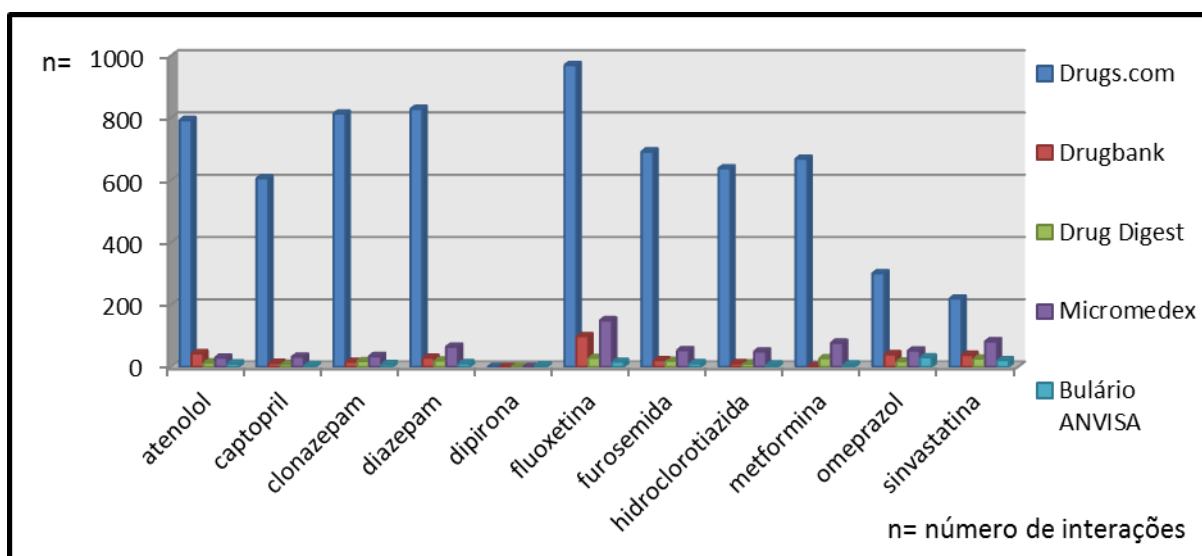
MEDICAMENTOS	FÁRMACOS QUE INTERAGEM (interações medicamentosas encontradas)
Atenolol	Metformina
Captopril	Furosemida e Hidroclorotiazida
Diazepam	Fluoxetina e Omeprazol
Fluoxetina	Diazepam
Furosemida	Captopril
Hidroclorotiazida	Captopril
Metformina	Atenolol
Omeprazol	Diazepam

É possível observar claramente que as quatro fontes utilizadas para realizar o cruzamento entre os medicamentos não apresentaram o mesmo número e nem as mesmas interações, além disso, muitas interações não foram classificadas de forma igualitária.

Segundo Tatro (2006) as IM podem ser classificadas quanto à sua gravidade, podendo ser de gravidade menor, média ou maior (TATRO, 2006). Entretanto, essa classificação não aparece em todas as fontes.

Segundo Aronson (2007) existem diversas razões para o surgimento de divergências entre os números de interações encontradas em diferentes fontes, dentre essas razões estão presentes, a falta de consenso em relação à classificação das IM quanto à gravidade e a forma como sua importância clínica é avaliada são uma delas. Mostrando a dificuldade de encontrar uma fonte confiável e segura para os profissionais da saúde (ARONSON, 2007). A intenção do trabalho não é avaliar qual fonte é melhor ou mais completa do que a outra, e sim avaliar as fontes disponíveis sobre IM e mostrar o quanto é difícil diagnosticar uma IM mesmo com o auxílio de bases de dados.

A diferença do número de IM existentes também pode ser observada quando analisadas o total de interações encontrada em cada fonte. As fontes analisadas nesse caso foram: *Drugs.com*, *Drug Bank*, *Drug Digest*®, *Micromedex*® e *Bulário eletrônico da ANVISA*, como demonstrado no Gráfico 2.



**Gráfico 2:** Número total de interações medicamentosas das fontes *Drugs.com*, *Drugbank*, *Drug Digest*®, *Micromedex*® e *Bulário eletrônico da ANVISA*.

Este gráfico mostra o número total de IM fármaco-fármaco em cada fonte, e nele pode ser observado mais uma vez uma diferença entre as informações fornecidas. Nesse caso o *Drug Interaction Charts* não entrou na análise, pois suas informações são destinadas a medicamentos específicos para o tratamento da hepatite. Ao analisar esses números observamos que existe uma diferença significativa entre eles como demonstrado na Tabela 8.



Por exemplo, para o Diazepam, no *Drugs.com* foram descritas 829 interações, no *Drug Bank* 30 interações, no *Drug Digest*® 21 interações, no *Micromedex*® 65 interações e no Bulário eletrônico da ANVISA 12 interações.

**Tabela 8:** Número de IM das fontes de informações *Drugs.com*, *Drugbank*, *Drug Digest*®, *Micromedex*® e *Bulário eletrônico da ANVISA*.

<b>MEDICAMENTOS</b>	<i>Drugs.com</i>	<i>DrugBank</i>	<i>Drug Digest</i> ®	<i>Micromedex</i> ®	<b>Bulário eletrônico (ANVISA)</b>
<b>Atenolol</b>	793	44	14	30	11
<b>Captopril</b>	606	13	10	33	6
<b>Clonazepam</b>	814	17	19	35	9
<b>Diazepam</b>	829	30	21	65	12
<b>Dipirona</b>	0	0	0	0	5
<b>Fluoxetina</b>	970	99	29	150	17
<b>Furosemida</b>	692	22	20	54	12
<b>Hidroclorotiazida</b>	638	12	11	50	8
<b>Metformina</b>	669	3	28	78	8
<b>Omeprazol</b>	301	41	18	53	31
<b>Sinvastatina</b>	220	39	27	82	22

Observou-se na Tabela 8, que a Fluoxetina foi o medicamento que apresentou maior número de IM. Este medicamento está entre os agentes farmacológicos usados no tratamento da depressão, sendo ele classificado como um inibidor seletivo da recaptação de serotonina. Em um estudo realizado entre adolescentes com depressão, a Fluoxetina foi prescrita para o tratamento da doença em 17,1% dos casos, aparecendo em segundo lugar como o mais prescrito (RESENDE *et al.*, 2013).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária relatou um aumento progressivo no consumo da Fluoxetina para diminuição do apetite, em 27 capitais do Brasil, entre os anos de 2009 a 2011. Sendo esse número maior em Belo Horizonte e Vitória. Este fato faz com que os profissionais da saúde estejam atentos a prescrição, venda e uso desse medicamento

(BRASIL, 2012C), pois esses fatores podem levar ao uso irracional de medicamentos, e aumentar o risco de IM.

É importante ressaltar que os números de interações dos medicamentos encontrados no Bulário eletrônico da ANVISA, são de bulas de medicamentos pertencentes a diferentes indústrias farmacêuticas. Entretanto, a ANVISA, em 2009, publicou a Resolução RDC nº 47/09 que estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e profissionais de saúde, a partir de então todas as bulas são avaliadas pela ANVISA, e as aprovadas passaram a ser publicadas no bulário eletrônico (BRASIL, 2014). Isso garante que as informações das bulas, pertencentes as diferentes indústrias, sejam uniformes, seguras e confiáveis.

Segundo Moura e colaboradores, o uso de bases diferentes para realização de estudos sobre IM, pode dificultar a análise dos resultados encontrados (MOURA *et al.*, 2007). Uma das dificuldades é o número de IM encontrada nas diferentes fontes de informação. Isso acontece, pois as fontes apresentam diferentes critérios para considerar uma IM de relevância.

O *Drugs.com*, por exemplo, é a fonte onde são encontradas o maior número de interações, pois considera todos os tipos de IM seja ela leve, moderada ou grave, isso pode ser a causa de uma quantidade elevada de IM quando comparadas as outras fontes. Essas diferenças encontradas entre as bases podem dificultar a pesquisa dos profissionais da saúde, e conseqüentemente o seu trabalho.

Os estudos sobre IM realizados no Brasil são raros e a grande maioria deles apenas quantificam o número de interações, por isso a importância da segurança das fontes, pois a informação pode se propagar de forma inadequada (MOURA *et al.*, 2007). As fontes disponibilizadas na internet, além de serem utilizadas para realização de pesquisa, muitas vezes são usadas como fonte de consulta pelos profissionais da saúde e pelos próprios pacientes. Esse fato faz com que a exigência por informações corretas seja cada vez maior e mostra a importância de uma análise rigorosa das fontes.

Uma fonte segura e correta sobre os medicamentos representa uma etapa fundamental para promoção do Uso Racional de Medicamentos. Os profissionais devem estar sempre atualizados, atentos e as fontes devem ser sempre analisadas de forma crítica, tornando menores os riscos que as IM podem causar ao paciente durante o tratamento farmacoterapêutico (GUIDONI *et al.*, 2011).

Existem diversos fatores que podem estar diretamente relacionados à causa da IM. Dentre eles estão os fatores ligados ao indivíduo como a idade, tipo de alimentação, estado de

saúde e o polimorfismo genético; e os fatores relacionados com a administração como a dose, o intervalo e a via de administração do medicamento. Todos esses fatores alteram a eficácia do medicamento, e conseqüentemente influenciam no tratamento (TAVARES *et al.*, 2012).

Os medicamentos podem interagir com diferentes substâncias quando administrados concomitantemente, tais como, outros tipos de medicamentos, álcool, tabaco e os alimentos. A interação com alimentos pode ocorrer no momento da administração do medicamento e do alimento, durante a digestão, ou ainda durante a distribuição e eliminação do fármaco pelo organismo. São difíceis de serem diagnosticadas causando alteração tanto na ação do medicamento quanto do alimento, por isso a equipe responsável pelo tratamento do paciente deve avaliar os tipos de interações possíveis evitando que as mesmas ocorram (HELDT e LOSS, 2013).

Cinco fontes utilizadas na pesquisa apresentaram informações sobre interações entre fármacos e alimentos. Entretanto, foram encontradas algumas diferenças entre elas, tais como: tipos de alimentos que o fármaco pode interagir; e para o mesmo fármaco algumas fontes descreveram interação com alimento enquanto outras não. Como exemplo, podemos citar o medicamento Atenolol, no site *Drugs.com* apresentou interação com álcool, alguns minerais e suco de toranja, no *Drug Bank* apenas uma interação foi descrita sendo esta com a vitamina K, já nas outras duas fontes analisadas o *Drug Digest*® e o *Micromedex*® esta informação não foi descrita. Entretanto, para certos medicamentos como Captopril, Clonazepam, Fluoxetina, Metformina e Sinvastatina as fontes apresentaram resultados bem parecidos, como demonstrado na Tabela 9.

**Tabela 9:** Dados obtidos sobre interações entre medicamentos e alimentos nas bases de dados, *Drugs.com*, *Drugbank*, *Drug Digest*<sup>®</sup> e *Micromedex*<sup>®</sup>.

MEDICAMENTOS	1	2	3	4
<b>Atenolol</b>	Álcool, alguns minerais e suco de toranja	vitamina K	ND*	ND*
<b>Captopril</b>	alimentos com alta concentração de potássio	alimentos com alta concentração de potássio	alimentos com alta concentração de potássio	alimentos (não identifica qual)
<b>Clonazepam</b>	álcool	cafeína e álcool	álcool	cafeína e álcool
<b>Diazepam</b>	cafeína, álcool e suco de toranja	cafeína, álcool e suco de toranja	suco de toranja	cafeína, suco de grapefruit, alimentos gordurosos e álcool
<b>Dipirona</b>	x	x	x	x
<b>Fluoxetina</b>	álcool	álcool	álcool	ND*
<b>Furosemida</b>	álcool	álcool e alimentos com alto teor de sódio	álcool	alimentos (não identifica qual)
<b>Hidroclorotiazida</b>	álcool, alimentos hiperlipídicos	álcool, alimentos com alto teor de sódio, cálcio, alumínio, magnésio e ferro	ND*	ND*
<b>Metformina</b>	álcool	álcool	álcool	álcool
<b>Omeprazol</b>	ND*	álcool	ND*	ND*
<b>Sinvastatina</b>	álcool	álcool e suco de toranja	álcool e suco de toranja	suco de grapefruit e suco de cranberry

Fonte: (1) *Drugs.com*; (2) *Drugbank*; (3) *Drug Digest*<sup>®</sup>; (4) *Micromedex*<sup>®</sup>  
 ND\*= Não foi descrita nenhuma interação

Apesar do Bulário eletrônico da ANVISA não estar presente na Tabela 9, as bulas que estão disponíveis nesta fonte também apresentam informações sobre interações entre fármacos e alimentos. A maioria das interações descritas estão relacionadas às bebidas alcoólicas, entretanto para outros medicamentos esse tipo de interação não é descrito. A ingestão de álcool deve ser evitada para os seguintes medicamentos: Atenolol, Clonazepam, Diazepam, Fluoxetina, Metformina e a Sinvastatina. Outros medicamentos tais como Captopril e Furosemida apresentam interação com alimentos, mas estes alimentos não são descritos. Já a Dipirona, a Hidroclorotiazida e o Omeprazol não apresentam interação com alimentos.

Segundo Tavares e colaboradores, a interação dos medicamentos com o álcool é de grande relevância (TAVARES *et al.*, 2012). Analisando a Tabela 9, observamos que essa é a interação que mais é descrita.

Um estudo realizado na Itália observou um aumento de 24% no risco de ocorrência de reações adversas, em pessoas que usam a bebida alcoólica de forma moderada (WANNMACHER, 2007). O álcool está presente em diversas bebidas em concentrações variadas. A ingestão de medicamentos com bebidas alcoólicas podem alterar o sucesso terapêutico, mas nesse caso, o teor de álcool e a quantidade ingerida devem ser levados em consideração (FARIÑA e POLETTO, 2010).

O álcool é metabolizado principalmente pelo fígado através de reações oxidativas, principalmente catalisado pela enzima álcool desidrogenase (ADH). Entretanto, em indivíduos que utilizam bebida alcóolica de forma excessiva ou crônica, a atividade da ADH pode estar diminuída. Com isso outras vias de metabolização são ativadas, tais como: a via do sistema mitocondrial de oxidação do etanol (MEOS), a do Citocromo P450 e a da catalase localizada nos peroxissomas dos hepatócitos (VIEIRA, 2012). O uso de medicamentos metabolizados pela CYP450 em usuários crônicos de bebidas alcólicas pode aumentar o risco de IM.

O álcool pode atuar de diferentes maneiras no organismo, causando interações farmacocinéticas, farmacodinâmicas e de efeito (WANNMACHER, 2007). Todos esses tipos de interações alteram a efetividade do fármaco e conseqüentemente o tratamento será dificultado.

Algumas IM através das enzimas podem alterar a biotransformação do fármaco pelo organismo, aumentando a biodisponibilidade dos fármacos ou reduzindo, e conseqüentemente modificando seu efeito. O principal órgão metabolizador é o fígado, a maioria das enzimas do

citocromo P450 são encontradas nas membranas das mitocôndrias e no retículo endoplasmático liso das células deste órgão. Essas enzimas são capazes de inativar várias moléculas tornando-as mais hidrossolúveis e fáceis de serem excretadas, ou podem ainda transformar fármacos inativos em fármacos ativos, que é o caso dos pró-fármacos. Todavia, essas enzimas podem ser encontradas em outras partes do corpo, tais como, nos pulmões, nos rins, no intestino e no cérebro (SANTOS *et al.*, 2013)

As principais isoformas humanas são as CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4, as quais são responsáveis por 90% do metabolismo dos princípios ativos que estão disponíveis para uso na clínica atualmente, sendo 50% dos fármacos metabolizados pela isoforma CYP3A4 (DE OLIVEIRA *et al.*, 2013).

As enzimas responsáveis pela metabolização podem sofrer indução ou inibição por outras substâncias. As enzimas da família P450 podem ter sua expressão aumentada através da transcrição e tradução ou através da redução da sua degradação. A indução pode elevar o seu próprio metabolismo, ou seja, o fármaco é capaz de induzir a expressão da enzima responsável por sua própria metabolização, além disso, o fármaco pode exacerbar a metabolização de outro fármaco quando estes são administrados em conjunto. A Carbamazepina, por exemplo, é metabolizada pela CYP3A4 e também é capaz de induzir a expressão dessa enzima que a metaboliza. Se outro fármaco que seja metabolizado por essa mesma enzima for administrado junto com a Carbamazepina, seu metabolismo também será aumentado, reduzindo os níveis de fármaco no organismo (GUENGERICH, 2003). Nenhum dos fármacos analisados é considerado indutor enzimático.

Já a inibição dessas enzimas, pode levar ao aumento da concentração do fármaco no organismo, prolongando o efeito farmacológico e até causar toxicidade. A Cimetidina, por exemplo, forma um complexo com o ferro hêmico da CYP3A4 inibindo a atividade da enzima, e diminuindo o metabolismo dos fármacos que necessitam dessa enzima para ser metabolizado (SANTOS *et al.*, 2013). Dos fármacos analisados, a Fluoxetina é um inibidor da CYP2D6, e o Omeprazol inibe a biotransformação de fármacos que dependem do citocromo P450. Para o Omeprazol não foi descrito uma enzima específica.

Analisando os dados encontrados, observou-se que existem semelhanças entre as fontes que disponibilizaram informações sobre as enzimas responsáveis pela metabolização dos fármacos, em contrapartida poucas fontes disponibilizaram esse tipo de informação. Alguns dos fármacos não sofrem metabolização como é o caso da Hidroclorotiazida e da Metformina; outros não tiveram o nome da enzima descrita como é o caso do Atenolol,

Captopril, Dipirona e Furosemida, apenas foi dito que o fármaco sofre metabolização hepática como mostrado na Tabela 10.

O Clonazepam, o Diazepam, a Fluoxetina, o Omeprazol e a Sinvastatina apresentam uma enzima metabolizadora em comum, a CYP3A4, também mostrado na Tabela 10. Isso pode explicar algumas IM que são encontradas entre esses medicamentos, tais como, a interação entre o Omeprazol e o Diazepam. Essa IM aparece em todos os resultados encontrados após a realização do cruzamento de interação entre os fármacos, no *Drugs.com*, no *Drug Digest*<sup>®</sup> e no *Micromedex*<sup>®</sup>. O Omeprazol pode aumentar os níveis sanguíneos e os efeitos do Diazepam, elevando o risco dos efeitos colaterais incluindo sonolência excessiva e dificuldade de respiração.

**Tabela 10:** Bases de dados que apresentam informações sobre as enzimas da família do citocromo P450.

MEDICAMENTOS	1	2	3
<b>Atenolol</b>	metabolização hepática	NE*	Não há metabolismo hepático significativo
<b>Captopril</b>	metabolização hepática	metabolização hepática	40-50% não sofre metabolização
<b>Clonazepam</b>	CYP3A	CYP3A	CYP3A4
<b>Diazepam</b>	CYP2C19, CYP3A4, CYP2C9, CYP2B6, CYP3A5, CYP1A2	NE*	CYP2C19, CYP3A4, CYP2C9, CYP2B6, CYP3A5, CYP1A2
<b>Dipirona</b>	NE*	metabolização hepática	metabolização hepática
<b>Fluoxetina</b>	CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19	metabolização hepática	CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19
<b>Furosemida</b>	metabolização hepática	metabolização hepática	baixo metabolismo hepático
<b>Hidroclorotiazida</b>	não sofre metabolização	não sofre metabolização	não sofre metabolização
<b>Metformina</b>	não sofre metabolização	não sofre metabolização	não sofre metabolização
<b>Omeprazol</b>	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	CYP2C19	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4
<b>Sinvastatina</b>	CYP3A4	NE*	CYP3A4

Fonte: (1) *Drug bank*; (2) *Bulário eletrônico da ANVISA*; (3) *Micromedex*<sup>®</sup>.  
NE\*= Não encontrada.

O conhecimento do Sistema do Citocromo P450, pode explicar e ajudar a compreender os mecanismos de algumas IM, tornando possível a prevenção das mesmas, e facilitando o diagnóstico das IM mais importantes na prática clínica. Sendo portanto, fundamental para o entendimento da causa do mesmo fármaco que é metabolizado de forma distinta por diferentes pessoas (MARTIN e FAY, 2001).

O mesmo fármaco, na mesma dose, administrado à pacientes diferentes podem apresentar perfil de metabolização distintos. Isso pode levar ao aparecimento de diferentes respostas, tais como, não haver resposta ao fármaco; a resposta pode ser parcial; ou ainda existe possibilidade de ocorrer reações adversas. Na maioria das vezes a causa dessas respostas variadas está relacionada à fatores genéticos ou ao que também é conhecido como polimorfismo genético. Atualmente, a farmacogenômica procura caracterizar essas variações individuais que alteram o metabolismo do fármaco e conseqüentemente sua eficácia e segurança (PIRANDA *et al.*, 2013), mostrando a importância do conhecimento dessas enzimas no controle e prevenção de IM.

Existem outras enzimas envolvidas no processo de metabolização /biotransformação do fármaco, tais como a diidropirimidina desidrogenases (DPYD), glutathione S-transferase (GST), N-acetiltransferase (NAT), sulfotransferases (ST), tiopurina metiltransferase (TPMT), a monoamina oxidase (MAO), flavina monooxigenase (FMO), UDP glucoronil transferase, e N-acetiltransferase. Mas, as enzimas do citocromo P450 são as principais, pois são responsáveis pela metabolização /biotransformação de 90% dos fármacos (GOODMAN e GILMAN, 2005; GUENGERICH, 2006).

Em todas as fontes analisadas, com exceção do Bulário eletrônico da ANVISA, a Dipirona não foi encontrada e suas informações não foram descritas. A Dipirona tem seu uso proibido em países estrangeiros devido a ocorrência de muitos casos de reações adversas, principalmente relacionados à agranulocitose, apesar de existir contradições entre alguns autores que avaliaram os riscos do seu uso. Entretanto, no Brasil a dipirona está presente na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) desde sua criação em 1971 (BRASIL, 2001).

Seu uso é baseado na sua alta eficácia em relação aos outros analgésicos, seus efeitos adversos são considerados raros e não são a causa de problemas de saúde pública. A Dipirona é amplamente utilizada para o alívio da dor leve à moderada e febre, pois apresenta propriedade analgésica e antitérmica. Esse analgésico pode ser vendido sem prescrição médica, por isso é importante que os consumidores sejam informados da dose adequada de



uso desse medicamento, para que não ocorra ingestão de doses excessivas ou subdoses (BRASIL, 2012b).

É importante também que o profissional conheça as possíveis interações que a Dipirona pode sofrer com outros medicamentos, avaliando a forma como é metabolizada. A Dipirona após administração passa por hidrólise não-enzimática, portanto sua interação com outros fármacos não está relacionada a via metabólica. Ela interage com a Ciclosporina e o Metotrexato, diminuindo os níveis de Ciclosporina e aumentando a hematotoxicidade do Metotrexato (BRASIL, 2013).

Diante dos fatos discutidos, observamos que os profissionais da saúde desempenham um papel fundamental na garantia da segurança da farmacoterapia dos pacientes. A equipe deve ter conhecimento suficiente sobre as IM afim de evitar que as mesmas aconteçam, ou interferir na diminuição dos seus efeitos negativos caso a interação seja inevitável (CARVALHO *et al.*, 2013). Por isso, é importante que eles estejam atentos as fontes de informações que estão disponíveis sobre as IM, sabendo onde encontrá-las e qual a forma de utiliza-las a seu favor, avaliando sempre as informações que são fornecidas.

## **6- Conclusões**

As fontes estudadas, estão disponíveis na *internet* e os dados coletados sugerem que há divergências, tais como: a classificação das interações quanto à gravidade; possibilidade de realizar cruzamento entre os medicamentos; o número de interações encontradas após o cruzamento dos medicamentos; o número de interações encontradas para cada medicamento nas diferentes fontes; informação de interação fármaco-alimento e sobre as enzimas metabolizadoras dos fármacos.

A presença da heterogenicidade entre as fontes pesquisadas, não significa que as mesmas não devam ser consultadas, mas mostra que a melhor forma de utilização é em conjunto, comparando e analisando suas informações, uma fonte pode complementar a outra. Todas as fontes são confiáveis e fornecem informações seguras sobre os medicamentos e auxiliam tanto os profissionais de saúde quanto os usuários e pacientes.

Sendo assim, é necessário que os profissionais de saúde que são responsáveis pelo cuidado e pela orientação aos pacientes sobre os medicamentos, trabalhem sempre em equipe, buscando por informações em dados para consulta confiáveis. A busca deve ser realizada levando-se em consideração a origem e a finalidade das informações disponíveis em cada

fonte, usando seu julgamento e conhecimento profissional, para que dessa forma eles possam gerar benefícios no tratamento do paciente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIZENSTEIN, M.L; TOMASSI, M.H. **Problemas relacionados a medicamentos; reações adversas a medicamentos e erros de medicação: a necessidade de uma padronização nas definições e classificação.** Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl., v.32, n.2, p.169-173, 2011.

BACK, D; KHOO, S; GIBBONS, S; MARRA,F; BURGER, D; DIETERICH,D; FOSTER, G; ZOULIM, F. **DrugInteractionsCharts.** Disponível em: <[www.hep-druginteractions.org/interactions.aspx](http://www.hep-druginteractions.org/interactions.aspx)>. Acesso em: 01/11/2013.

BARROS, J.A.C.; JOANY, S. **Anúncios de medicamentos em revistas médicas: ajudando a promover a boa prescrição?.** Ciência & Saúde Coletiva, v.7, n.4, p-891-898, 2002.

BATES, D.W; SPELL, N; CULLEN, D.J; BURDICK, E; LAIRD, N; PETERSEN, L.A. **The cost of adverse drug events in hospitalized patients.** Jornal Americano de Medicina Assoc., v.4, n.277, 1997.

BIBI, Z. **Role of cytochrome P450 in drug interactions.** Nutrition e Metabolism, v.5, n.27, p.1-10, 2008.

BRASIL. **Política nacional de medicamentos 2001.** 40.f. Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

BRASIL. **Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona.** Brasília, 2001. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/divulga/informes/relatoriodipirona2.pdf>>. Acesso em: 14/02/2014.

BRASIL. **Formulário Terapêutico Nacional 2008: Rename 2006.** Série B. Textos básicos de saúde. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Brasília, 2008a.

BRASIL. **Diretrizes e Recomendações para o cuidado integral de Doenças Crônicas não-transmissíveis: promoção da saúde, vigilância, prevenção e assistência.** 72.f. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância à Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, v.8, 2008b.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais.** 176.f. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, ano III, nº1, 2012a.

BRASIL. **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**. 156.f. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2012b.

BRASIL. **Inibidores do apetite no Brasil: Reflexões sobre seu consumo nos anos de 2009 a 2011, SNGPC Boletim de Farmacoepidemiologia**. 11.f. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária, Coordenação do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados, ano II, nº1, 2012c.

BRASIL. **Bulário Eletrônico da ANVISA 2013**. Disponível em: <[www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp)>. Acesso em: 31/10/2013.

BRASIL. **A Assistência Farmacêutica no SUS**. 66.f. Conselho Federal de Farmácia, Conselho Regional de Farmácia do Paraná; organização Comissão de Saúde Pública do Conselho Federal de Farmácia, Comissão de Assistência Farmacêutica do Serviço Público do CRF-PR. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2009.

BRASIL. **Qualidade das notificações de Eventos Adversos a Medicamentos no NOTIVISA**. 2010. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>. Acesso em: 06/05/2014.

BRASIL. **Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica: Proposta**. 24.f. Brasília: Organização Pan-Americana de Saúde, 2002.

BRASIL. **Bulas e Rótulos de Medicamentos/ANVISA**. 2014. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Bulas+e+Rotulos+de+medicamentos/Bulas>>. Acesso em: 26/03/2014

CARVALHO, A.C.B; NUNES, D.S.G; BARATELLI, T.G; SHUQAIR, N.S.M.S.A.Q; NETTO, E.M. **Aspectos da Legislação no controle de medicamentos fitoterápicos**. T&C Amazônia, n.11, 2007.

CARVALHO, R.E.F.L; REIS, A.M.M; FARIA, L.M.P; ZAGO, K.S.A; CASSIANI, S.H.B. **Prevalência de interações medicamentosas em unidade de terapia intensiva no Brasil**. Acta Paul Enferm., v.26, n.2, p.150-157, 2013.

CASTRO, C.G.S.O., coord. **Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas**. 20ª ed. 92.f. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2000.

CLAUSON, K.A; MARSH,W.A; POLEN, H.H; SEAMON,M.J; ORTIZ, B. **Clinical decision support tools: analysis of online drug information databases**. BMC Med Inform Decis Mak, v. 7, n. 7, 2007.

COELHO, H.L. **Farmacovigilância: um instrumento necessário.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v.14, n.4, p.871-875, 1998.

CORRÊA, P.M; FISCHER, M.I; HEINECK,I. **Centro de Informações sobre Medicamentos do RS (CIM-RS): Dois anos de atividades e determinação da qualidade do serviço prestado.** Acta. Farm. Bonaerense, v.23, n.2, p.212-217, 2004.

CORRER, C.J; PONTAROLO, R; FERREIRA, L.C; BAPTISTÃO, S.A.M. **Riscos de problemas relacionados com medicamentos em pacientes de uma instituição geriátrica.** Rev. Bras. de Ciências Farmacêuticas, v.43, n.1, 2007.

DE OLIVEIRA, R.G; ALENCAR-FILHO, E.B; VASCONCELLOS, M.L.A.A. **A influência da piperina na biodisponibilidade de fármacos: uma abordagem molecular.** Quim. Nova, v. 37, n. 1, p.69-73, 2014.

DITADI, A.C; COLET,C. **Interações medicamentosas potenciais em ambiente hospitalar: Uma Revisão Bibliográfica.** Rev. Contexto & Saúde, v.9, n.18, p.29-36, 2010.

DRUGS.COM. 2013. **Drug Interactions.**\_Disponível em: <www.drugs.com>. Acesso em: 31/10/2013.

DRUGDIGEST. 2011. Disponível em: <www.drugdigest.org/wps/portal/ddigest>. Acesso em: 31/10/2013.

FERREIRA, M.S. **Diagnóstico e Tratamento da hepatite B.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v.33, n.4, p.389-400, 2000.

FLORES, L.M; MENGUE, S.S. **Uso de Medicamentos por idosos em região do Sul do Brasil.** Rev. Saúde Pública, v.39, n.6, p.924-929, 2005.

FOELLMER, L; OLIVEIRA, K.R; MOREIRA, A.C. **Uso racional de medicamentos: Prioridade para Promoção da Saúde.** Revista Contexto & Saúde, v. 9, n. 18, p.53-62, 2010.

FARIÑA, L.O; POLETTO, G. **Interações entre antibióticos e nutrientes: uma revisão com enfoque na atenção à saúde.** Visão Acadêmica, v.11, n.1, 2010.

FRANCO, G. C. N; COGO, K; MONTAN, M. F; BERGAMASCHI, C. C; GROPPA, F. C; VOLPATO, M. C; ANDRADE, E. D; ROSALEN, P. L. **Interações medicamentosas: fatores relacionados ao paciente (Parte I).** Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-fac, Camaragibe, v.7, n.1, p.17-28, 2007.

FUCHS, F.D; WANNMACHER, L; FERREIRA, M.B.C. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional.** 3<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2004.

FUKUMASU, H; LATORRE, A. O; BRACCI, N; GÓRNIAK, S. L., DAGLI, M. L. Z. **Fitoterápicos e potenciais interações medicamentosas na terapia do câncer.** Rev. Bras. de Toxicologia, v.21, n.2, p.49-59, 2008.

GOMES, M.J.V.M & REIS, A.M.M. **Ciências Farmacêuticas: Uma abordagem em Farmácia Hospitalar.** 1º ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2001.

GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 10º edição. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda. 2005.

GREGHI, C.M. **Interações medicamentosas.** 2002. Disponível em: <<http://www.psiquiatriageral.com.br/tratamento/interacoes01.htm>> Acesso em 16/09/2013 às 22h09min.

GUENGERICH, F.P. **Revisão do sistema P450, seu papel no metabolismo das drogas e os efeitos das doenças no metabolismo dos fármacos.** Cytochrome P450, drugs, and diseases, Mol Interv, v.3, p.194-204, 2003.

GUENGERICH, F.P. **Cythochrome P450s and Other Enzymes in Drug Metabolism and Toxicity.** The AAPS Journal, v.8, n3, 2006.

GUERRA, W; RUGGUIERO, R; MARCIAL, B.L; SANTOS, H.F; MAIA, E.C.P; SILVA, P.P; ALMEIDA, W.B. **Tetraciclinas e Gliciliclinas: uma visão geral.** Quim. Nova, v.33, n.3, p.700-706, 2010.

GUIDONI, C.M; BALDONI, A.O; OBRELI-NETO, P.R; PEREIRA, L.R.L. **Fontes de Informações sobre Interações Medicamentosas: Há concordância entre elas.** Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações, v. 9, n. 2, p. 84-91, 2011.

HAMMES, J.A., PFUETZENREITER, F., SILVEIRA, F., KOENIG, A., WESTPHAL, K.G. **Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva.** Rev. Bras Ter Intensiva, v.20, n.4, p.349-354, 2008 .

HEALTHCARE.T. **Micromedex Healthcare Series da Thomson Healthcare Manual Português.** 2009. Disponível em: <[www.micromedex.com](http://www.micromedex.com)>. Acesso em: 31/10/2013.

HELDT, T; LOSS, S.H. **Interação fármaco-nutriente em unidade de terapia intensiva: revisão da literatura e recomendações atuais.** Rev. Bras. Ter Intensiva, v.25, n.2, p.162-167, 2013.

HOEFLER, R; WANNMACHER, L. **Interações de Medicamentos.** Disponível no módulo de Uso Racional de Medicamentos (URM) do HÓRUS – Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica, 2010.

HOEFLER, R. **Interações medicamentosas**. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS – FTN, - Organization, 2005.

JÚNIOR, F.P; GODOY, D.B; PIRES, D.F.S; PIETROBON, E; DA ROSA, F.T.A; SARAIVA, J.S; BARROS, H.M.T. **Potenciais interações medicamentosas em prescrições de um hospital-escola de Porto Alegre**. Revista da AMRIGS Porto Alegre, v.53, n.3, p.251-256, 2009.

KAWANO, D.F; PEREIRA, L.R.L; UETA, J.M; FREITAS, O. **Acidentes com medicamentos: como minimizá-los?**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v.42, n.4, 2006.

KNOX, C., LAW, V., JEWISON, T., LIU, P., LY, S., FROLKIS, A., PON, A., BANCO, K., MAK, C., NEVEU, V., DJOUMBOU, Y., EISNER, R., GUO, A. C., WISHART, D.S. **Drug Bank 3.0 - Nucleic Acids Res**, 2011.

LARINI, L. **Fármacos e medicamentos**. Ed. Porto Alegre, Artmed, p.57-60, 2008.

LIMA, RHANNA EMANUELA FONTENELE. **Interações Medicamentosas em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Universitário do Ceará**. Dissertação de Mestrado, Área de Concentração Enfermagem Fundamental da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 119.f, 2007.

LIMA, R.E.F; CASSIANIZ, S.H.B. **Interações medicamentosas potenciais em pacientes de unidade de terapia intensiva de um hospital universitário**. Revista Latino-americana Enfermagem, v.17, n.2, 2009.

MARIN, N; LUIZA, V.L; OSORIO-DECASTRO, C. G. S.; MACHADO-DOS SANTOS,S. **Assistência Farmacêutica para gerentes municipais de saúde**. Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 2003.

MARTIN, J. FAY, M. **Cytochrome P450 drug interactions: are they clinically relevant?**. Australian Prescriber, v. 24, n.1, 2001.

MELO,O.D; RIBEIRO,S; STORPIRTIS,S. **A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Braziliam Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 42, n. 4, 2006.

MENDES-NETTO, R.S; SILVA, C.Q.V; FILHO, A.O; ROCHA, C.E; LYRA-JUNIOR, D.P. **Assessment of drug interactions in elderly patients of a family health care unit in Aracaju (Brazil): A pilot study**. African Journal of Pharmacy and Pharmacology, v.5, n.7, p. 812-818, 2011.

MENESES, F.A; MONTEIRO, H.S.A. **Prevalência de interações medicamentosas “droga-droga” potenciais em duas UTIs (pública e privada) de Fortaleza.** Rev. Bras. Terap. Intens., v.12, n.1, p. 4-8, 2000.

METEZGER, I.F; SOUZA-COSTA, D.C; TANUS-SANTOS, J.E. **Farmacogenética: Princípios, aplicações e perspectivas.** Medicina Ribeirão Preto, v.39, n.4, p.515-521, 2006.

MONTEIRO, C., MARQUES, F. B., RIBEIRO, F.C. **Interações Medicamentosas como causa de iatrogenia evitável.** Rev. Port. Clin Geral, v.23, p.63-73, 2007.

MOSEGUI, G.B.G; ROSENFELD, S; VERAS, R.P; VIANNA, C.M.M. **Avaliação da qualidade do uso de medicamentos em idosos.** Ver. Saúde Pública, v.33, n.5, p.437-444, 1999.

MOURA, C.S; RIBEIRO, A.Q; MAGALHÃES, S.M.S. **Avaliação de Interações Medicamentosas Potenciais em Prescrições Médicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (Brasil).** Latin American Journal of Pharmacy, v.26, n.4, p.596-601, 2007.

MOURA, C; ACURCIO, F; BELO, N. **Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization.** Pharm. Pharmaceut. Sci, v.12, n.3, p.266-272, 2009.

MOURA, M.R.L; REYES, F.G.R. **Interação fármaco-nutriente: uma revisão.** Rev. Nutr, Campinas, v.15, n.2, p.223-238, 2002.

NASCIMENTO, M.C. **A centralidade do medicamento na terapêutica contemporânea.** Tese de Doutorado em Saúde Coletiva. Instituto de Medicina Social - Universidade do Estado do Rio de Janeiro. p.138, 2002.

ORTIZ DE MONTELLANO, P.R. **Cytochrome P450: structure, mechanism, and biochemistry.** 3ª Edição. Editora Third. 2004.

OTERO, L.M.J., CONDINA, J.C., TAMÉS, A.M.J., PÉREZ, E.M. **Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación.** Farm. Hosp. Madrid, v.27, n.3, p. 137-149, 2003.

OMS-ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação.** Organização Mundial da Saúde. Brasília: OPAS/OMS, 18 p., 2004.

ORELLANA, M.B; GUAJARDO, V.T. **Actividad del citocromo P450 y su alteración em diversas patologias.** Rev Méd Chile, v.132, p.85-94, 2004.

PEREIRA, D.G. **Importância do metabolismo no planejamento de fármacos.** Quim. Nova, v.30, n.1, p.171-177, 2007.

PIRANDA, D.N; FREITAS-ALVES, D.R; VIANNA-JORGE, R. **Farmacogenética e Implicações Terapêuticas no Câncer de Mama.** Revista Brasileira de Cancerologia, v.59, n.3, p.449-452, 2013.

RESENDE, C; SANTO, E; SANTOS, P; FERRÃO, A. **Depressão nos adolescentes: mito ou realidade.** Rev. Do Hospital de crianças Maria Pia – Nascer e Crescer, v.22, n.3, p.145-150, 2013.

REIS, W.C.T; SCOPEL, C.T; CORRER, C.J; ANDRZEJEVSKI, V.M.S. **Análise das intervenções de farmacêuticos clínicos em um hospital de ensino terciário do Brasil.** Einstein, v.11, n.2, p.190-196, 2013.

ROSA, M.B.; PERINI, E. **Erros de Medicação: Quem foi?.** Rev. Assoc. Med. Bras, v.49, n.3, p.335-41, 2003.

SANTOS, L; TORRIANI, M.S; BARROS, E. **Medicamentos na prática da farmácia clínica.** Porto Alegre: Artmed, 2013.

SECOLI, S.R. **Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clinica da enfermagem.**Disponívelem:<<http://www.ee.usp.br/reeusp/upload/html/560/body/v35n1a04.htm>>. Acesso em: 22/09/2013. Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, 2001.

SECOLI, S.R. **Polifarmácia: Interações e Reações Adversas no uso de medicamentos por idosos.** Rev. Bras. Enferm., v.63, p. 136-140, 2010.

SEHN,R; CAMARGO,A.L; HEINECK,I; FERREIRA, M.B.C. **Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados.** Infofarma, v.15, p.9-10, 2003.

SILVA, Anderson Honorato da. **Desenvolvimento de um sistema para consulta de interações medicamentosas online.** 2011. 77 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Ciência da Computação). Centro Universitário Eurípides de Marília, Fundação de Ensino Eurípides Soares da Rocha, 2006.

TATRO, D.S. **Drug interaction facts 2007.** Editora Facts & Comparisons Staff, 60<sup>a</sup> edição, 2006.

TATRO, D.S. **Drug Interaction Facts: The authority on drug interaction.** Editora Facts & Comparisons, 2010.

TAVARES, M.S; MACEDO, T.C; MENDES, D.R.G. **Possíveis Interações Medicamentosas em um Grupo de Hipertenso e Diabético da Estratégia Saúde da Família.** Revista de Divulgação Científica Sena Aires, v.2, p.119-126, 2012.



- TOSCANO, C.M. **As campanhas nacionais para detecção das doenças crônicas não-transmissíveis: diabetes e hipertensão arterial.** *Ciência & Saúde Coletiva*, v.9, n.4, p.885-895, 2004.
- VALENTE, V.B; COVAS, D.T; PASSOS, A.D.C. **Marcadores sorológicos das hepatites B e C em doadores de sangue do Hemocentro de Ribeirão Preto, SP.** *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.38, n.6, p.488-492, 2005.
- VEIGA-JUNIOR, V.F. **Estudo do consumo de plantas medicinais na Região Centro Norte do Estado do Rio de Janeiro: aceitação pelos profissionais de saúde e modo de uso pela população.** *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.18, n.2, p.308-313, 2008.
- VIEIRA, Joana Margarida Fernandes. **Metabolismo do etanol.** 2012. Projeto de Pós-Graduação/Dissertação apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, 2012.
- VIGITEL, 2009. **Coordenação Nacional de Hipertensão e Diabetes.** Ministério da Saúde; Secretaria de Atenção à Saúde; Departamento de Atenção Básica. VIGITEL 2009-IBGE projeção população 2010- Sis-HiperDia 2010.
- WANNMACHER, L. **Interações de medicamentos com álcool: verdades e mitos.** *Medicina paliativa: cuidados e medicamentos*, v.4, n.12, 2007.
- WISHART, D.S., KNOX, C., GUO, A.C., CHENG, D., SHRIVASTAVA, S., TZUR, D., GAUTAM, B., HASSANALI, M. **DrugBank: a knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets.** *Nucleic Acids Res*, 2008.
- WISHART, D.S., KNOX, C., GUO, A.C., SHRIVASTAVA, S., HASSANALI, M., STOTHARD,P., CHANG, Z., WOOLSEY, J. **DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration.** *Nucleic Acids Res*, 2006.