

Interações medicamentosas potenciais entre psicofármacos dispensados em uma farmácia de Cascavel-Pr

Adilson Bosetto^{1*}, Claudinei Mesquita da Silva¹ & Leyde Daiane de Peder¹

¹ Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Av. das Torres, 500 - Loteamento Fag, Cascavel
- PR, 85806-095

*adilson_b19@hotmail.com, Rua Bento Gonçalves nº 575, Nova Cidade, Cascavel-Pr. CEP
85860000, tel. (45)999159440

RESUMO

Objetivo: Estimar a frequência e caracterizar as possíveis interações entre psicofármacos dispensados em uma farmácia comunitária do município de Cascavel, Paraná. **Material e Métodos:** Estudo retrospectivo transversal realizado em uma farmácia comunitária. A amostra foi composta por prescrições de medicamentos sujeitos a controle especial, das listas C e B, dispensados entre primeiro de janeiro a 31 de março de 2017, para um total de 1344 pacientes. **Resultados e Discussão:** As prescrições eram em sua maioria para o sexo feminino. Em relação a especialidade do prescritor, 423 (31,5%) eram de psiquiatras. As possíveis interações medicamentosas foram encontradas em 335 (24,9%) pacientes. 206 (61,5%) eram do tipo moderada e 129 (38,5%) do tipo grave. Daqueles pacientes com interações potencialmente graves, 90 deles (70%) utilizavam mais de um medicamento da mesma classe, no mesmo período. Em contrapartida, somente 12 (5,83%) dos pacientes com interações moderadas tinham duplicidade terapêutica. **Conclusão:** O presente estudo identificou uma alta frequência de interações medicamentosas envolvendo psicofármacos e uma associação entre a duplicidade terapêutica e possíveis interações do tipo grave.

Palavras-chave: Interações medicamentosas, Medicamentos psicotrópicos, Prescrição de medicamentos.

ABSTRACT

Objective: To estimate the frequency and characterize the possible interactions between psychoactive drugs dispensed at a community pharmacy in the municipality of Cascavel-Pr. **Material and Methods:** A cross-sectional retrospective study conducted at a community pharmacy. The sample consisted of prescriptions of drugs under special control dispensed between January 1 and March 31, 2017, for a total of 1344 patients. **Results and Discussion:** Prescriptions were mostly for females. Regarding the prescribing specialty, 423 (31.5%) were psychiatrists. The possible drug interactions were found in 335 (24.9%) patients. 206 (61.5%) were of the moderate type and 129 (38.5%) were of the severe type. Of those patients with potentially serious interactions, 90 of them (70%) used more than one drug in the same class over the same period. In contrast, only 12 (5.83%) of the patients with moderate interactions had therapeutic duplicity. **Conclusion:** The present study identified a high frequency of drug interactions involving psychoactive drugs and an association between therapeutic duplicity and possible severe type interactions.

Key words: Drug interactions, Psychotropic drugs, Prescription drugs

1. INTRODUÇÃO

O aumento do número de agentes psicofarmacológicos nas últimas décadas ampliou as opções na farmacoterapia de pacientes que sofrem de distúrbios mentais. Em função disso, na prática clínica a polifarmácia vem se tornando cada vez mais frequente (Demler, 2012). A definição comumente usada de polifarmácia psiquiátrica é o uso de dois ou mais psicofármacos, concomitantemente, no mesmo paciente (NASMHPD, 2001).

Nos Estados Unidos a polifarmácia psiquiátrica mais que dobrou entre os anos de 2004 a 2013. Embora fosse mais comum em pacientes com diagnóstico de ansiedade, insônia ou depressão, essa prática teve aumento significativo para pacientes com queixa de dor, o que chamou a atenção neste período, indicando o aumento na prescrição de opióides (Maust *et al.*, 2017)

Um estudo publicado em 2016 naquele país revela que um em cada 6 adultos americanos relataram ter tomado psicofármacos pelo menos uma vez durante o ano de 2013. O estudo identificou que 12% dos adultos relataram uso de antidepressivos; 8,3% usaram ansiolíticos, sedativos e hipnóticos; e 1,6% relataram tomar antipsicóticos (Moore & Mattison, 2017).

No Brasil, o anuário estatístico do mercado farmacêutico de 2016 mostra que os medicamentos que atuam sobre o sistema nervoso central foram os que somaram maior faturamento naquele ano, eles representaram 14,6% da receita do setor regulado. Em termos de quantidade de embalagens vendidas, a representatividade desse grupo só não é maior do que de medicamentos destinados ao sistema cardiovascular (ANVISA, 2017).

No tratamento psiquiátrico, associações medicamentosas podem ser benéficas quando proporcionam uma melhor eficácia terapêutica, entretanto, podem ser prejudiciais quando favorecem o aparecimento de reações adversas ou diminuição do efeito de um ou ambos os fármacos (Fleite *et al.*, 2000).

Se por um lado o prescritor tem um rico arsenal farmacológico a seu dispor, por outro o tratamento tornou-se mais perigoso para os pacientes em função da maior probabilidade de interações

fármaco-fármaco. As interações medicamentosas correspondem a respostas farmacológicas cujos efeitos se originam pela utilização de um ou mais medicamentos, seja de forma simultânea, ou pela administração anterior de outros medicamentos (Okuno *et al.*, 2013). Embora as interações medicamentosas com risco de vida sejam raras no âmbito ambulatorial, elas impactam na resposta às drogas e podem afetar os resultados em longo prazo. Estas alterações, nos aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, podem interferir nos principais resultados que o paciente busca alcançar: eliminação dos sintomas, qualidade de vida e estabilização da doença (English *et al.*, 2012).

Interações medicamentosas que envolvem psicotrópicos comprometem principalmente o processo de metabolização. Elas podem aumentar consideravelmente o risco de intoxicação, devido à inibição de algumas isoenzimas do citocromo P450, e exacerbar as reações adversas (Silva, Lima & Ruas, 2018).

Estudos sobre o uso de medicamentos são um importante campo de pesquisa em farmacoepidemiologia e são úteis para promover o seu uso racional. Eles permitem conhecer o padrão de consumo de drogas em populações e avaliar se as necessidades de saúde daquela população estão sendo atendidas. Também auxiliam a identificar situações de risco e fundamentar ações e reflexões relacionadas à prescrição, dispensação e utilização de medicamentos (Abi-Ackel *et al.*, 2017).

O objetivo deste trabalho foi traçar um perfil de prescritores e usuários de psicofármacos a fim de averiguar a presença e a frequência com que ocorrem possíveis interações entre os medicamentos prescritos e dispensados em uma farmácia privada e verificar se as interações encontradas são importantes ou podem ser consideradas sem risco a população.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O estudo teve caráter retrospectivo do tipo transversal e foi realizado em uma farmácia comunitária do município de Cascavel, localizado no estado do Paraná com 324 476 habitantes (IBGE, 2018), por meio da análise de prescrições armazenadas no estabelecimento. Foram analisados

os medicamentos prescritos, pertencentes à lista de medicamentos sujeitos a controle especial pela Portaria 344/98 da ANVISA, dispensados entre primeiro de janeiro e 31 de março de 2017, para 1344 pacientes. Consideraram-se como critérios de exclusão prescrições ilegíveis, as de uso veterinário e também as receitas de pacientes que fizeram aquisição de medicamentos em repetição durante o período do estudo ou trocaram a farmacoterapia durante o seu tratamento, considerando a determinação médica.

As informações contidas nas prescrições foram lidas em sua totalidade e considerou-se pertinente à pesquisa as seguintes variáveis: nome do paciente, sexo do paciente, número de medicamentos em uso, medicamentos prescritos, dose dos medicamentos, especialidade do prescritor. O nome do paciente foi considerado apenas durante a coleta de dados, a fim de garantir a fidelidade dos resultados obtidos, focando no paciente e não no número de prescrições analisadas. Dessa forma, pôde-se evidenciar a compra de medicamentos diferentes, durante o mesmo período, em receituários separados.

Os dados foram armazenados no programa Microsoft Office Excel 2010® e distribuídos no formato de tabelas. As potenciais interações medicamentosas e o grau de severidade foram classificados utilizando-se o Micromedex® em: “Grave”, quando requer intervenção médica para diminuir ou evitar efeitos adversos graves e pode apresentar perigo de vida; “Moderado”, quando a interação pode resultar em uma exacerbação do problema de saúde do paciente; e “Menor”, quando resulta em efeitos clínicos limitados. Neste trabalho, para o cálculo de porcentagem das interações foram consideradas apenas as de nível moderado e grave. Os dados foram analisados pelo software estatístico XLStat Versão 2016, realizando o Teste de Qui Quadrado para Aderência, seguido do teste de acompanhamento de Marascuilo para a caracterização do perfil dos pacientes (Sexo, Especialidade Médica, Número de Medicamentos), bem como para as possíveis interações observadas em níveis moderado e grave. Foi também realizado o cálculo de razão de chance (Odds Ratio – OR) para a ocorrência de interações medicamentosas em função dos prescritores de psicotrópicos, considerando como especialidade controle a Cardiologia. Esta pesquisa obteve aprovação prévia do Comitê de Ética

em Pesquisa com Seres Humanos do Centro Universitário Assis Gurgacz sob o parecer consubstanciado número 2.761.633 de 09 de julho de 2018 (CAAE: 91656718.3.0000.5219).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 1344 pacientes que utilizaram psicofármacos na farmácia em questão durante o período estudado, a amostra foi principalmente representada por mulheres (n=903; 67,2%), sendo sua frequência significativamente maior do que a dos homens (n=441; 32,8%; $p=0,0001$). Os psiquiatras foram os médicos significativamente mais relatados nas prescrições (n=423; 31,5%; $p<0,0001$). Os pacientes que fizeram uso de apenas 1 medicamento corresponderam significativamente a maior frequência (n=971; 70,3%) ($p<0,0001$; Tabela 1).

Tabela 1. Características dos pacientes que adquiriram medicamentos sujeitos ao controle especial segundo Portaria 344/98 da ANVISA, entre janeiro e março de 2017, em uma farmácia comunitária de Cascavel-PR. P-valor do teste de Qui Quadrado para Aderência.

Características	Número de prescrições (n)	Frequência (%)	p-valor
Sexo			
Feminino	903 ^a	67,2	<0,0001
Masculino	441 ^b	32,8	
Especialidade médica			
Psiquiatra	423 ^a	31,5	<0,0001
Clínico Geral	278 ^{bf}	20,7	
Neurologista	123 ^{cde}	9,2	
Cardiologista	100 ^{de}	7,4	
Ortopedista	94 ^e	7,0	
Outras especialidades	326 ^f	24,3	
Número de medicamentos por paciente			
1	971 ^a	72,3	<0,0001
2	268 ^b	19,9	
3	86 ^c	6,4	
≥4	15 ^d	1,0	

Observação: letras diferentes indicam as diferenças estatísticas entre as frequências das categorias das variáveis analisadas. Análise realizada pelo Teste de Marascuilo.

Os resultados mostram uma relação significativa entre o consumo de drogas psicotrópicas e o sexo feminino. De acordo com a literatura, essa relação ocorre na maioria dos estudos sobre uso de psicofármacos (Boyd *et al.*, 2015; Campanha *et al.*, 2014; Quintana *et al.*, 2013;). Algumas pesquisas sugeriram que as mulheres apresentam maior prevalência de transtornos mentais (Boyd *et al.*, 2015). Os médicos consideraram que as mulheres sejam mais frágeis, vulneráveis e com maior prevalência de transtornos afetivos. São mais propensas a revelar seus problemas emocionais ao médico e solicitar prescrições explicitamente. Além disso, elas mantêm visões mais positivas de drogas psicotrópicas e consultam com mais frequência do que os homens (Abi-Ackel *et al.*, 2017; Jiménez-García *et al.*, 2007).

Entende-se que os médicos mais habilitados para acompanhar um paciente em uso de psicotrópicos sejam neurologistas e/ou psiquiatras. Neste trabalho a porcentagem de pacientes que foram atendidos por estes profissionais soma 40,7% do total. Este número pode ser considerado bom devido a atual condição de assistência à saúde brasileira. Trabalhos similares encontrados na literatura, como o estudo de Balen *et al.*, (2017), realizado em uma farmácia básica também no município de Cascavel-PR, relatou 33,5% de prescrições realizadas por essas especialidades.

Os clínicos gerais são, em grande parte dos estudos nacionais sobre o tema, os médicos que mais prescrevem psicofármacos. Quintana *et al.* (2013) fez um estudo para estimar a prevalência do uso de psicotrópicos por moradores da cidade do Rio de Janeiro, onde 43,6% das prescrições foram realizadas por clínico geral e apenas 29,3% por psiquiatras. Em regiões mais escassas de profissionais especializados esses índices são ainda menores. Em um estudo realizado no Maranhão, região nordeste brasileira, apenas 17,9% das prescrições foram feitas por psiquiatras ou neurologistas (Torres *et al.*, 2014).

Para a avaliação das possíveis interações entre os psicofármacos foram selecionados os 372 pacientes que utilizaram mais de um medicamento controlado naquele período. Destes, 3,2% (12) pacientes não puderam ter seus medicamentos comparados pelo Micromedex[®] em função de limitações do software; 5,6% (21) não apresentaram possíveis interações; 1,1% (4) apresentaram

interações leves; 55,4% (206) apresentaram possíveis interações moderadas e 34,7% (129) apresentaram possíveis interações graves entre os medicamentos em uso. Considerando as possíveis interações moderadas e graves, obteve-se 335 pacientes.

Neste estudo os psiquiatras foram os médicos responsáveis por 52,5% das prescrições contendo possíveis interações. Do total das receitas advindas desses profissionais 41,6% continham uma potencial interação, sendo que prescrições oriundas esta especialidade apresenta 2,8 vezes mais chances de ocorrerem interações medicamentosas do que a especialidade de Cardiologia, sendo estes profissionais considerados mais cautelosos, pois 92% do total das prescrições eram isentas de interação. Os dados estão exemplificados na **Tabela 2**.

Tabela 2. Razão de chance (Odds Ratio – OR) de interações medicamentosas em função dos prescritores de psicotrópicos em uma farmácia comunitária de Cascavel-Pr

Especialidade Médica	Pacientes com dois ou mais medicamentos			PCI (%)	OR (IC 95%)	p
	Sem interação ou Leve (n - %)	Interação moderada (n - %)	Interação grave (n - %)			
Psiquiatra	10 (5,4%)	100 (53,5%)	76 (41,1%)	41,6	2,8 [0,7 – 18,8]	0,202
Neurologista	2 (5,1%)	31 (79,5%)	6 (15,4%)	30,9	0,7 [0,1 – 5,6]	0,725
Geriatra	1 (5,9%)	10 (58,8%)	6 (35,3%)	30,2	2,18 [0,4 – 17,6]	0,406
Clínico Geral	7 (9,7%)	35 (48,6%)	30 (41,7%)	21,2	2,86 [0,7 – 19,8]	0,204
Ortopedista	0	10 (71,4%)	4 (28,6%)	14,9	1,6 [0,2 – 13,8]	0,634
Outros	3 (13,6%)	14 (63,6%)	5 (22,7%)	8,8	1,2 [0,2 – 9,5]	0,863
Cardiologista	2 (20%)	6 (60%)	2 (20%)	8,0	1	-
Total	25	206	129	-		

Legenda: **PCI** - Porcentagem de prescrições de cada especialidade contendo interações medicamentosas; **n** – número de pacientes

Todas as demais especialidades, com exceção da Neurologia, apresentaram maior chance de risco de ocorrência de interações medicamentosas em suas prescrições do que quando comparados à cardiologia. Contudo, vale ressaltar que nenhum dos cálculos de razão de chance foram considerados estatisticamente significativos ($p > 0,05$).

Foram encontradas ao todo 122 tipos de possíveis interações moderadas e 217 de potenciais interações do tipo grave. Não houve prevalência de determinado tipo de interação em nenhuma das duas classes, não havendo, portanto, diferenças estatísticas entre as frequências das interações medicamentosas encontradas ($p > 0,05$). As principais interações estão listadas na Tabela 3.

Tabela 3. Principais possíveis interações visualizadas em prescrições de pacientes que fazem uso de psicofármacos aviadas em uma farmácia comunitária de Cascavel, PR. P-valor do Teste de Qui Quadrado Para Aderência.

Tipo de Interação		Número (n)	Frequência (%)	p-valor
Potenciais interações do tipo moderado				
Duloxetina	Pregabalina	9	7,4	0,724
Sertralina	Zolpidem	7	5,7	
Escitalopram	Zolpidem	6	4,9	
Paroxetina	Zolpidem	6	4,9	
Alprazolam	Zolpidem	4	3,3	
Potenciais interações do tipo grave				
carbonato de lítio	Venlafaxina	5	2,3	0,992
Escitalopram	Quetiapina	5	2,3	
Bupropiona	Sertralina	4	1,8	
Escitalopram	Mirtazapina	4	1,8	
Sertralina	Venlafaxina	4	1,8	

Daqueles pacientes com interações potencialmente graves, 90 deles (70%) utilizavam mais de um medicamento da mesma classe, no mesmo período. Em contrapartida, somente 12 (5,83%) dos pacientes com interações moderadas tinham duplicidade terapêutica. Vale salientar que as possíveis interações moderadas compreendem mais da metade de todas as interações detectadas, indicando assim que o uso concomitante de medicamentos de mesma classe pode ser um fator de risco para que o paciente experimente uma interação medicamentosa classificada como grave. Foi observado que, quase em sua totalidade, esses pacientes não aparentavam apresentar ajuste de dose entre os medicamentos prescritos.

Os resultados mostram que entre as interações do tipo moderado prevaleceram àquelas relacionadas ao aumento de efeitos secundários e/ou colaterais, como tontura, sonolência, confusão mental e dificuldade de concentração. O medicamento mais envolvido nesse tipo de interação foi o zolpidem, responsável por 29,5% (36) do total.

Nos últimos anos, as prescrições para benzodiazepínicos diminuíram progressivamente devido à insatisfação com os efeitos adversos desses medicamentos, que incluem principalmente sonolência diurna, tontura, confusão mental, fadiga. Isso levou ao desenvolvimento de um grupo estruturalmente similar de derivados não-benzodiazepínicos, incluindo a zopiclona e o zolpidem (Monti *et al.*, 2017). O zolpidem é amplamente utilizado em vários países, é mais bem tolerado entre os pacientes que sofrem de insônia, mas nem por isso é um medicamento menos perigoso. Seu potencial de interação é por vezes menosprezado, e os efeitos adversos quando associados a outras drogas preocupa farmacêuticos ao redor do mundo.

Em um estudo multicêntrico publicano em 2015 na França onde foi realizado um levantamento de intervenções farmacêuticas emitidas por farmacêuticos clínicos, 45% das intervenções em idosos envolviam os medicamentos zolpidem ou zopiclona. No trabalho francês, foram identificadas 709 interações medicamentosas (Parent *et al.*, 2015). Em outro estudo, também em ambiente hospitalar, 10% de todas as intervenções sobre medicamentos, envolviam o zolpidem (Arques-Armoiry *et al.*, 2010).

A interação mais prevalente do tipo moderado foi entre a pregabalina e duloxetina. O metabolismo hepático da duloxetina e a inibição das isoenzimas 2D6 e 1A2 do citocromo P-450 (CYP450) e seu alto nível de ligação às proteínas plasmáticas resultam em muitas interações com outras medicações (Elliz *et al.*, 2014).

Os efeitos depressores do sistema nervoso central ou respiratório podem ser aumentados de maneira adicional ou sinérgica em pacientes que tomam vários medicamentos que causam esses efeitos, especialmente em pacientes idosos ou debilitados (Morrone *et al.*, 2009). Em função disso, é essencial o acompanhamento médico destes pacientes. Isso reforça ainda mais o fato da necessidade de controle especial destes medicamentos.

As complicações advindas das potenciais interações do tipo grave encontradas durante a pesquisa estão relacionadas, de acordo com o Micromedex[®], principalmente a aumento do risco cardíaco em pessoas predispostas, diminuição do limiar convulsivo, aumento do risco de intoxicação e risco de síndrome serotoninérgica.

Um dos medicamentos detectados com frequência entre as possíveis interações graves é a venlafaxina. Estudos demonstraram que este medicamento e o seu metabolito ativo são inibidores potentes e seletivos da recaptação neuronal de serotonina e norepinefrina e fracos inibidores da recaptação da dopamina (Pfizer, 2017; Harvey, Rudolph & Preskorn, 2000).

A síndrome serotoninérgica é uma reação adversa a medicamentos causada pela ativação excessiva de receptores pós sinápticos da serotonina. Ela afeta principalmente o sistema nervoso central e é caracterizada por um estado mental alterado, sinais de irritabilidade neuromuscular e instabilidade autonômica (Volpi-Abadie, Kaye & Kaye, 2013).

A toxicidade da serotonina secundária à terapia medicamentosa, interação ou overdose é um fenômeno crescente em todo o mundo. Os sintomas podem ser severos, implicando a risco de morte ou podem ser leves e tratados com a interrupção do tratamento. Em geral, o tratamento é de suporte e de curta duração (Torre, Menon & Power, 2009).

A combinação de lítio e venlafaxina, encontrada com frequência durante a pesquisa, foi previamente descrita como causa da síndrome serotoninérgica. Sabe-se que o lítio aumenta os níveis de serotonina no líquido cefalorraquidiano induzindo a síntese de serotonina e é apoiado por estudos em animais (Shahani, 2012). Outra prática frequente foi a associação entre a venlafaxina e a sertralina e a associação entre escitalopram e mirtazapina. Não foram encontrados estudos consistentes que evidenciem os efeitos dessas interações na população. Apesar do potencial risco de síndrome serotoninérgica, há estudos relatando que essa associação é em geral, bem tolerada e apresenta melhoras no quadro clínico de pacientes deprimidos (Gonul, Akdeniz, Donat & Vahip, 2003), sugerindo que as possíveis interações entre estes medicamentos não resultam em reações clinicamente importantes (Bleakley S, 2016).

Fato este que não parece ocorrer com a possível interação entre quetiapina e escitalopram. Apesar de haver estudos validando o seu uso no tratamento da depressão (Nothdurfter *et al.*, 2014) existe uma relação entre o uso combinado destes dois fármacos e um aumento no intervalo de QT (Khan, Ismail, Haider & Khan, 2017). O intervalo QT é uma medida eletrocardiográfica de despolarização (onda Q) e repolarização ventricular (onda T) (BMG, 2016). O alongamento na repolarização cardíaca cria um ambiente eletrofisiológico que favorece o aparecimento de arritmias cardíacas que podem resultar em fibrilação ventricular levando a morte súbita (Ng *et al.*, 2010).

Apesar do risco na utilização concomitante destes medicamentos, um estudo epidemiológico em farmácias na Bélgica mostrou que a interação medicamentosa mais encontrada foi a associação entre escitalopram e quetiapina. Para essa associação os farmacêuticos daquele país propuseram uma intervenção em 69,5% dos casos. Entretanto, em 42% deles o prescritor considerou a proposta de intervenção desnecessária (Vandael, De Wulf & Foulon, 2016).

Outra associação frequentemente encontrada foi entre a bupropiona e Inibidores seletivos da receptação da serotonina (ISRS), onde o mais comum foi a sertralina. Apesar de estudos relatando a eficácia do uso concomitante destes medicamentos (Marshall *et al.*, 1995), uma interação farmacocinética entre bupropiona e sertralina foi comprovada em camundongos (Molnari, Hassan &

Myers, 2012). A bupropiona é exclusivamente metabolizada pela enzima CYP2B6, membro do citocromo P450, em seu principal metabólito ativo hidroxibupropiona. (Hesse et al., 2000). No referido estudo os camundongos pré-tratados com sertralina exibiram uma pequena elevação no metabolismo da bupropiona. Os pesquisadores constataram que na presença de sertralina a bupropiona foi significativamente diminuída no cérebro dos animais enquanto a exposição à hidroxibupropiona no plasma aumentou significativamente. Também a relação hidroxibupropiona-bupropiona plasmática foi aumentada em 27% nos camundongos tratados com sertralina, o que é indicativo de aumento da atividade do CYP2B (Molnari, Hassan & Myers 2012).

O uso de bupropiona está associado a um risco aumentado de convulsões. Esta tese foi confirmada pelo estudo de Alper *et al* (2007), que revisaram dados dos estudos clínicos reguladores das Fases II e III da Food and Drug Administration sobre várias drogas psicotrópicas. Apesar de estudos sugerirem um efeito antiepilético menor de antidepressivos como a sertralina (Rosenstein, Nelson & Jacobs, 1993), a associação entre dois fármacos que são metabolizados pela mesma via pode resultar em aumento na concentração sérica de bupropiona e favorecer episódios convulsivos.

Outro problema encontrado com frequência durante a análise das possíveis interações foi o aumento de toxicidade de algumas drogas quando em associações. A procura por atendimento médico em função de intoxicações medicamentosas é um problema preocupante e crescente em todo o mundo. A prevalência de consultas de emergência por eventos adversos a medicamentos nos Estados Unidos foi estimada em 4 por 1000 indivíduos em 2013 e 2014. As classes de drogas mais comuns foram anticoagulantes, antibióticos, agentes diabéticos e analgésicos opióides (Shehab et al., 2016).

O Relatório Anual de 2016 do Sistema Nacional de Dados Estatísticos da Associação Americana de Centros de Controle de Intoxicação aponta que os sedativos (compreendendo hipnóticos e antipsicóticos) e os antidepressivos estão entre as cinco principais classes de substância mais frequentemente envolvidas em todas as intoxicações atendidas pelo serviço de saúde americano. O documento revelou ainda que de todos os compostos que causaram intoxicação naquele país, os medicamentos sedativos foram os que aumentaram mais rapidamente, sendo em média 10,7% maior

a cada ano. Nos últimos 15 anos estimou-se um aumento de 2088 casos de intoxicação por sedativos por ano (Gummin et al., 2017).

O escasso número de publicações acerca do uso de psicotrópicos e suas consequências no Brasil chama a atenção para um problema preocupante. Com dados epidemiológicos inconsistentes, há dificuldades na implantação de possíveis intervenções com o intuito de diminuir as ocorrências de efeitos adversos a medicamentos. A atenção farmacêutica e o acompanhamento farmacoterapêutico desses pacientes podem auxiliar no sentido de preservar a saúde dessa população.

Neste trabalho 90,8% (304) das pessoas que utilizaram concomitantemente mais de um tipo de medicamento controlado no mesmo período, esteve vulnerável a experimentar uma possível interação medicamentosa entre psicofármacos. Quando se considera todas as pessoas que utilizaram esses medicamentos naquele período, 25% da amostra (337) está na parcela da população com provável chance de experimentar uma interação medicamentosa do tipo fármaco-fármaco.

Os dados acima apresentados devem ser analisados considerando algumas limitações: Os dados foram coletados em uma farmácia privada do município onde a maioria das prescrições advinha de consultas particulares. Dessa forma, o perfil de atendimento desses pacientes pode não refletir a situação de pacientes atendidos pelo sistema público. É preciso considerar também que as possíveis interações identificadas no estudo não foram investigadas clinicamente a fim de detectar um dano real ao paciente. Um futuro estudo com esse foco poderia ser realizado a fim de verificar significância clínica dessas possíveis interações. Nesse sentido, um acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com polifarmácia psiquiátrica poderia ser realizado.

4. CONCLUSÃO

O presente estudo identificou uma alta frequência de potenciais interações medicamentosas envolvendo psicofármacos. As principais interações potenciais do tipo moderadas e graves foram destacadas. Foi observada uma associação positiva entre a prescrição de fármacos da mesma classe e

potenciais interações graves. Identificou-se que as associações que podem desencadear essas possíveis alterações são realizadas em sua maioria por médicos psiquiatras.

É preciso salientar que o uso de polifarmácia em transtornos psiquiátricos pode ser justificado em função do estado clínico do paciente em casos graves de doença. Os profissionais de saúde, especialistas ou não, devem estar cientes das possíveis interações medicamentosas, para que possam manejar possíveis eventos adversos relacionados às associações de risco. O acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes polimedicados pode evitar problemas relacionados a essa prática.

5. REFERÊNCIAS:

Abi-Ackel MM, Lima-Costa MF, Castro-Costa E, Loyola Filho AI. Uso de psicofármacos entre idosos residentes em comunidade: prevalência e fatores associados. *Rev. bras. epidemiol.* 20(1): 57-69, 2017

Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure Incidence in Psychopharmacological Clinical Trials: An Analysis of Food and Drug Administration (FDA) Summary Basis of Approval Reports. *Biological Psychiatry.* 62(4): 345-354, 2007.

Arques-Armoiry E, Cabelguenne D, Stamm C, Janoly-Dumenil A, Grosset-Grange I, Vantard N, Maire P, Charpiat B. Problèmes médicamenteux les plus fréquemment détectés par l'analyse pharmacothérapeutique des prescriptions dans un centre hospitalier universitaire. *La Revue de Médecine Interne.* 31(12): 804-811, 2010.

Balen E, Giordani F, Cano MFF, Zonzini FHT, Klein KA, Vieira MH. Mantovani PC. Interações medicamentosas potenciais entre medicamentos psicotrópicos dispensados. *J. bras. psiquiatr.* 66(3): 172-177, 2017.

Bleakley S. Antidepressant drug interactions: evidence and clinical significance. *Progress in Neurology and Psychiatry,* 20(3):21-27, 2016.

Boyd A, Van de Velde S, Pivette M, Ten Have M, Florescu S, O'Neill S, Kovess-Masféty V. Gender differences in psychotropic use across Europe: Results from a large cross-sectional, population-based study. *European Psychiatry,* 30(6): 778–788, 2015.

Boyd A, Van de Velde S, Vilagut G, de Graaf R, O'Neill S, Florescu S, Kovess-Masfety V. Gender differences in mental disorders and suicidality in Europe: Results from a large cross-sectional population-based study. *Journal of Affective Disorders,* 173: 245–254. 2015.

Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Estimativa Populacional 2018. Consultado em 30 de agosto de 2018.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2016. Brasília. 2017.

Campanha AM, Siu ER, Milhorança IA, Viana MC, Wang YP, Andrade LH. Use of psychotropic medications in São Paulo Metropolitan Area, Brazil: pattern of healthcare provision to general population. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 24(11):1207–1214, 2015

Demler TL. Psychiatric drug-drug interactions: A refresher. *US Pharm*. 37(11): 16---19, 2012.

Ellis JJ, Sadosky A B, Ten Eyck LL, Cappelleri JC, Brown CR, Suehs BT, Parsons B. Impact of potential pregabalin or duloxetine drug-drug interactions on health care costs and utilization among Medicare members with fibromyalgia. *Clinicoecon. Outcomes Res*. 6: 389-99, 2014.

English BA, Dortch M, Ereshefsky L, Jhee S. Clinically significant psychotropic drug-drug interactions in the primary care setting. *Curr Psychiatry Rep*. 14(4): 376-390, 2012.

Fleite CP, Sánchez OMM, Moreno MR, Ferral NY. Importancia clínica de las interacciones medicamentosas. *Rev Cubana Hig Epidemiol*. 38(1): 48-52, 2000.

Gonul AS, Akdeniz F, Donat O, Vahip S. Selective serotonin reuptake inhibitors combined with venlafaxine in depressed patients who had partial response to venlafaxine: four cases. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*, 27(5):889-891, 2003.

Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Fraser MO, Banner W. 2016 Annual report of the american association of poison control centers' national poison data system (NPDS): 34th *Annual Report. Clin. Toxicol.* (Phila). 55(10): 1072-1252, 2017

Harvey AT, Rudolph RL & Preskorn SH. Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry*, 57(5):503-509, 2000.

Hesse LM, Venkatakrishnan K, Court MH, von Moltke LL, Duan SX, Shader RI, Greenblatt DJ. CYP2B6 mediates the in vitro hydroxylation of bupropion: potential drug interactions with other antidepressants. *Drug Metab. Dispos*. 28(10):1176–1183, 2000.

Jiménez-García R, Aastasio-Arbiza P, Ortega-Molina P, Miguel AG. Psychotropics use in the Spanish elderly: predictors and evolution between years 1993 e 2003. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*. 16(4):449-457, 2007.

Khan Q, Ismail M, Haider I, Khan F. Prevalence of QT interval prolonging drug-drug interactions (QT-DDIs) in psychiatry wards of tertiary care hospitals in Pakistan: a multicenter cross-sectional study. *Int. J. Clin. Pharm*. 39(6):1256-1264, 2017.

Marshall RD, Johannet CM, Collins PY, Smith H, Kahn DA, Douglas CJ. Bupropion and sertraline combination treatment in refractory depression. *J. Psychopharmacol*. 9(3):284-286, 1995.

Maust DT, Gerlach LB, Gibson A, Kales HC, Blow FC, Olfson M. Trends in central nervous system–active polypharmacy among older adults seen in outpatient care in the United States. *JAMA Intern Med*. 177(4): 583–585, 2017.

Molnari JC, Hassan HE, Myers AL. Effects of sertraline on the pharmacokinetics of bupropion and its major metabolite, hydroxybupropion, in mice. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet*. 37(1): 57-63, 2012.

Molnari JC, Hassan HE, Myers AL. Effects of sertraline on the pharmacokinetics of bupropion and its major metabolite, hydroxybupropion, in mice. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 37(1): 57-63, 2012.

Monti JM, Spence DW, Buttoo K & Pandi-Perumal SR. Zolpidem's use for insomnia. *Asian Journal of Psychiatry*, 25, 79-90, 2017.

Moore TJ & Mattison DR. Adult Utilization of Psychiatric Drugs and Differences by Sex, Age, and Race. *JAMA Intern Med.* 177(2): 274-275, 2017.

Morrone FB, Schroeter G, Petitembert AP, Faggiani FT, de Carli GA. Potential interactions of central nervous system drugs used in the elderly population. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 45(2): 227-234, 2009.

NASMHPD (Medical Directors Council and State Medicaid Directors. Alexandria, Virginia: 2001. National Association of State Mental Health Program Directors: Technical Report on Psychiatric Polypharmacy), 2001.

Ng TM, Olsen KM, Mc Cartan MA, Puumala SE, Speidel KM, Miller MA, Sears TD. Drug-induced QTc-interval prolongation in the intensive care unit: incidence and predictors. *J. Pharm. Pract.* 23(1):19-24, 2010.

Nothdurfter C, Schmotz C, Sarubin N, Baghai TC, Laenger A, Lieb M, Bondy B, Rupprecht R, Schüle C. Effects of escitalopram/quetiapine combination therapy versus escitalopram monotherapy on hypothalamic–pituitary–adrenal-axis activity in relation to antidepressant effectiveness. *Journal of Psychiatric Research*, 52:15-20, 2014.

Okuno MFP, Silveira CR, Vancini-Campanharo CR, Batista REA. Interação medicamentosa no serviço de emergência. *Einstein* 11(4): 462-466. 2013.

Parent G, Rose FX, Bedouch P, Conorte O, Charpiat B, Justeg M, Roubille R, Allenet B. Interventions pharmaceutiques émises par les pharmaciens sur les médicaments psychotropes. *L'Encéphale*, 41(4): 339-345, 2015.

Pfizer. Folheto Informativo EFFEXOR XR, Filadélfia, Estados Unidos, 2017. Disponível em: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?format=PDF&id=100>. Acesso: 02 nov. 2018.

QT interval and drug therapy. *Drug and Therapeutics Bulletin, BMJ*, i2732, Londres, 2016. Disponível on line em: doi:10.1136/bmj.i2732, acesso: 04 de nov. 2018.

Quintana MI, Andreoli SB, Moreira FG, Ribeiro WS, Feijo MM, Bressan RA, Mari JJ. Epidemiology of Psychotropic Drug Use in Rio de Janeiro, Brazil: Gaps in Mental Illness Treatments. *PLoS ONE*. 8(5) e62270, 2013.

Rosenstein DL, Nelson JC, Jacobs SC. Seizures associated with antidepressants: A review. *J. Clin. Psychiatry*. 54(8):289-99, 1993.

Shahani, L. Venlafaxine Augmentation With Lithium Leading to Serotonin Syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 24(3), 2012.

Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS . US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013-2014. *JAMA*. 316(20): 2115-2125, 2016.

Silva SN, Lima MG & Ruas CM. Analysis of Potential Drug Interactions in Brazilian Mental Health Services: Prevalence and Associated Factors. *J Young Pharm.* 10(2): 237-240, 2018.

Torre LE, Menon R, Power BM. Prolonged serotonin toxicity with proserotonergic drugs in the intensive care unit. *Crit.Care Resusc.*11(4):272-275, 2009.

Torres MLD, Sousa LMG, Melo GC, Magalhães-Junior AA, Firmo WCA. Prescrição de psicotrópicos e especialidade médica: estudo em uma farmácia comercial no município do maranhão. *Revista Científica do ITPAC*, 7(4), 2014.

Vandael E, De WuLf I, Foulon V. Drug-drug interactions with risk of QT-prolongation. A epidemiological study in Belgian community pharmacies. *J. Pharm. Belg.* (4):14-23, 2016.

Volpi-Abadie J, Kaye A M & Kaye AD. Serotonin syndrome. *The Ochsner journal*, 13(4): 533-540, 2013.