

Idade e Polifarmácia Como Fatores de Risco para Potenciais Interações de Drogas Psicotrópicos Via CYP450

Débora Canassa Volpato¹, Edilson Almeida Oliveira², Rogério Toshio Okawa³, Jorge Juarez Vieira Teixeira⁴

RESUMO

A escolha de um agente psicotrópico adequado requer conhecimento sobre mecanismo de ação no sistema enzimático do citocromo P-450. Os objetivos deste estudo foram identificar os preditores sociodemográficos de idosos com riscos potenciais para interações graves entre os medicamentos psicotrópicos via citocromo P-450, atendidos na atenção primária, e verificar a prevalência de interações. É um estudo de corte transversal, realizado de 8/2014 a 8/2016 com pacientes idosos em prontuário eletrônico em farmácias públicas. Um total de 1.603 idosos foi investigado, com média de idade de 74 anos, mulheres (73,1%), raça branca (80,6%) e não casados (60%). Interações potenciais graves foram identificadas em 13,5% dos pacientes envolvendo medicamentos psicotrópicos e 29,4% envolvendo psicotrópicos e não psicotrópicos. A prevalência de polifarmácia foi de 65,0%, com associação significativa OR= 3,8 (IC 1,7 – 8,3) para interações graves entre medicamentos psicotrópicos e OR= 8,8 (IC 4,5 – 17,3) para interações graves entre medicamentos psicotrópicos e não psicotrópicos. Os psicoanalépticos e psicolépticos também mostraram relação significativa com a presença de potenciais interações graves, respectivamente (OR 1,5, IC 1,1 – 2,2; OR 1,9, IC 1,3 – 2,9). As enzimas CYP3A4 e CYP2D6 foram mais frequentes. Conclui-se que pacientes entre a sexta e a oitava décadas de vida, associados à polifarmácia, apresentam riscos elevados para interações potenciais graves entre medicamentos psicotrópicos envolvendo o citocromo P-450, com prevalência alta para as interações graves.

Palavras-chave: idoso; polimedicação; interações de medicamentos; psicotrópicos; Sistema Enzimático do Citocromo P-450.

AGE AND POLYPHARMACY AS RISK FACTORS FOR POTENTIAL INTERACTIONS OF PSYCHOTROPIC DRUGS VIA CYP450

ABSTRACT

The choice of an appropriate psychotropic agent requires knowledge of mechanism of action of the enzyme cytochrome P-450 system. The objectives of this study were to identify the sociodemographic predictors of elderly people with potential risks for serious interactions between psychotropic drugs via cytochrome P-450 attended at primary care and the prevalence of interactions. This is a cross-sectional study, carried out from 8/2014 to 8/2016, with elderly patients in an electronic medical record in public pharmacies. 1,603 elderly were investigated, with mean age of 74 years, mostly women (73.1%), of white race (80.6%) and unmarried (60%). Potential serious interactions were identified in 13.5% of the patients involving psychotropic medications and 29.4% involving psychotropic and non-psychotropic drugs. The polypharmacy was 65.0%, with a significant association with the presence of serious interactions between psychotropic medications (OR = 3.8, CI 1.7- 8.3) and between psychotropic and non-psychotropic drugs (OR = 8.8, CI 4.5 – 17.3). Psychoanaléptics and psycholéptics also showed a significant relationship with the presence of potential serious interactions (OR 1.5, CI 1.1- 2.2, OR 1.9, CI 1.3-2.9), respectively. CYP3A4 and CYP2D6 enzymes were more frequent. It is concluded that patients between the sixth and eighth decade of life associated with polypharmacy have high risk for serious potential interactions between psychotropic drugs involving cytochrome P-450, with a high prevalence of serious interactions.

Keywords: aged; polypharmacy; drug interactions; psychotropic drugs; Cytochrome P-450 Enzyme System.

Recebido em: 18/9/2019

Aceito em: 9/3/2022

¹ Universidade Estadual de Maringá. Maringá/PR, Brasil. <http://lattes.cnpq.br/7049809922797535>. <https://orcid.org/0000-0002-2448-4674>

² Universidade Estadual de Maringá. Maringá/PR, Brasil. <http://lattes.cnpq.br/7059196116847747>. <http://orcid.org/0000-0002-0910-2033>

³ Universidade Estadual de Maringá. Maringá/PR, Brasil. <http://lattes.cnpq.br/3263743944389500>. <https://orcid.org/0000-0002-7116-274X>

⁴ Autor correspondente: Universidade Estadual de Maringá. Programa de Pós-Graduação em Biociências e Fisiopatologia. Av Colombo, 5790 – Jd. Universitário – CEP 87020-900 – Maringá/PR, Brasil. <http://lattes.cnpq.br/0205072854607226>. <http://orcid.org/0000-0001-7719-5350>. jjvteixeira@gmail.com

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde relata que entre 2015 e 2050 a proporção da população mundial com mais de 60 anos quase dobrará de 12% para 22%, totalizando 2,1 bilhões, acima dos 900 milhões em 2015¹. A população idosa apresenta altas taxas de morbidade, incapacidade funcional e o uso de múltiplos medicamentos devido a problemas de saúde e doenças crônicas². As principais preocupações com a prática da polifarmácia (uso de cinco ou mais medicamentos)³⁻⁵ são o potencial para as interações medicamentosas, tipo droga-droga (DDI); maior prevalência de reações adversas a medicamentos; não adesão à farmacoterapia; aumento da probabilidade de receber um medicamento potencialmente inapropriado para idoso (MIP); bem como diminuição da qualidade de vida e custos desnecessários^{3,6,7}.

A probabilidade de interações potenciais utilizando-se dois medicamentos é de 13%, quatro 38% e uso de sete medicamentos simultaneamente de 82%⁸. Paralelamente, alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas com o envelhecimento populacional propiciam maior vulnerabilidade para as interações medicamentosas, principalmente no que diz respeito à eliminação hepática e excreção renal^{7,9}. Estudo com população geriátrica na Holanda, em 2004, identificou frequência de 44,5% de DDIs devido às alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas¹⁰. Nos Estados Unidos da América (EUA), um estudo mostrou que a média do número de medicamentos prescritos para adultos com 65 anos ou mais passou de dois para quatro e a proporção de pacientes utilizando cinco ou mais medicamentos triplicou entre 1988 e 2010 em razão do aumento do uso de medicamentos cardioprotetores (estatinas, antihipertensivos e antidiabéticos) e antidepressivos¹¹. No Brasil estudos de investigação de polifarmácia em idosos demonstram que os fármacos mais utilizados nesta população incluem medicamentos cardioprotetores, inibidores da bomba de prótons, anti-inflamatórios não esteroidais e medicamentos psicotrópicos, principalmente antidepressivos e antipsicóticos^{4, 12-14}. Segundo nossos conhecimentos, estudos sobre as interações envolvendo psicotrópicos que atuam no CYP450 disponibilizados na atenção primária em saúde ainda são escassos.

É conhecido que uma das causas clinicamente importantes das potenciais interações medicamentosas é a inibição ou indução da atividade do CYP450, uma superfamília de enzimas que catalisa o metabolismo da maioria dos agentes farmacêuticos^{6,15}. Boa parte das interações farmacocinéticas ocorrem em virtude de um efeito do medicamento sobre o CYP450, em que os mesmos assumem os papéis de inibidores, indutores ou substratos da atividade metabólica². O resultado é a alteração na biodisponibilidade do fármaco, que pode levar a acontecimentos adversos sérios ou diminuição da eficácia terapêutica^{6,16}. As interações medicamentosas, no entanto, são um tipo específico de efeito adverso da droga, que normalmente são previsíveis ou evitáveis. A frequência de DDI mediada pelo sistema CYP450 é consideravelmente alta no cenário psiquiátrico¹⁷, e sua melhor compreensão poderia reduzir os riscos e as consequências clínicas das interações medicamentosas.



Os objetivos deste estudo foram identificar os preditores sociodemográficos de idosos atendidos na atenção primária em saúde com riscos de interações graves entre os medicamentos psicotrópicos utilizados, que são metabolizados ou afetam o metabolismo de substratos do citocromo P-450; relacionar a presença de polifarmácia como fator de risco para interações medicamentosas graves; e identificar os grupos farmacológicos, os fármacos psicotrópicos e as enzimas do CYP450 envolvidos nestas interações.

MÉTODOS

Delineamento do estudo

O delineamento do estudo é de corte transversal e retrospectivo no período compreendido entre agosto de 2014 e agosto de 2016, utilizando base de dados secundários de pacientes idosos, cadastrados e acompanhados pelo Programa Estratégia Saúde da Família (ESF). A amostra das unidades básicas de saúde (UBSs) foi de conveniência.

Pacientes e coleta de dados

A coleta de dados ocorreu em seis unidades de atenção primária em saúde, que realizam a dispensação de medicamentos psicotrópicos e que estão distribuídas territorialmente nas zonas norte e sul de modo a caracterizar o município de Maringá, Paraná, Brasil. As variáveis independentes idade, sexo, raça, estado civil e escolaridade foram obtidas por meio da consulta ao prontuário eletrônico dos pacientes, e o uso de medicamentos foi definido com base no registro informatizado de saída dos medicamentos no setor da farmácia das unidades de saúde, considerando o número de medicamentos de uso contínuo e administrados via oral. A polifarmácia adotada neste estudo foi para uso de cinco ou mais medicamentos prescritos. Os critérios para inclusão foram: estar cadastrado na base de dados das unidades, pertencer ao programa ESF, utilizar medicamentos psicotrópicos e possuir 65 anos ou mais. A variável desfecho foi a presença ou ausência de interação medicamentosa grave.

Organização dos dados

As informações foram organizadas e tabuladas no programa Epi Data 3.1[®] (The EpiData Association, Denmark, Europe).

Análise de potencial de DDIs

Primeiramente os medicamentos foram classificados pelo sistema de código Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)¹⁸ em antiepilépticos, antiparkinsonianos (anticolinérgicos e dopaminérgicos), psicoanalépticos (antidepressivos e psicoestimulantes) e psicolépticos (antipsicóticos, ansiolíticos, hipnóticos e sedativos). **Posteriormente**, as potenciais interações droga-droga (DDI) foram identificadas no banco de dados Micromedex[®] (Thomson Reuters Inc., 2011. Micromedex Healthcare Series Greenwood Village/CO) de acordo com o grau de gravidade (alta, moderada e secundária), conforme critérios do programa Micromedex[®].



Análise estatística

As variáveis de tendência central foram analisadas por estatística descritiva. As variáveis categóricas foram analisadas por meio da análise bivariada, Odds Ratio e intervalo de confiança de 95%, utilizando o software Stata 9.1® (Stata Corporation, College Station, TX, EUA), com significância para $p < 0,05\%$. Para a análise de regressão logística, todas as variáveis foram incluídas, independentemente do valor de significância, com a medida Odds Ratio (OR). A variável desfecho potencial de interação séria foi ajustada no modelo logístico por sexo, idade, raça/etnia, estado civil e escolaridade, com significância para $p < 0,05\%$.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Centro de Educação Continuada e Treinamento de Trabalhadores da Saúde (Cecaps) do Departamento Municipal de Saúde de Maringá e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Maringá, Parecer nº 1.578.642.

RESULTADOS

Foram investigados 1.603 pacientes idosos na atenção primária em saúde para a identificação de potenciais interações medicamentosas. Houve predomínio do sexo feminino (73,1%), raça branca (80,6%), estado civil não casado (60%) e escolaridade de 8 anos de estudo ou menos (84,8%). A média de idade foi de 74 anos, com 75,5% dos pacientes com idade entre 65-74 anos.

Dentre as variáveis estudadas, somente a faixa etária mostrou associação significativa para a presença de interações grave entre psicotrópicos para os extratos etários de 65 a 69 anos (OR 1,9; IC 95% 1,1 – 3,2; $p=0,018$), 70 a 74 anos (OR 2,1; IC 95% 1,3 – 3,5; $p<0,01$) e 75 a 79 anos (OR 3,0; IC 95% 1,9 – 4,7; $p<0,001$), quando comparados com pacientes com 80 anos ou mais, tanto na análise univariada quanto na multivariada (Tabela 1).

Tabela 1 – Análise bruta e ajustada para preditores sociodemográficos de pacientes idosos atendidos na atenção primária de acordo com interação potencial grave entre medicamentos psicotrópicos

Preditores	Prevalência		Crude analysis		Analysis adjusted	
	(n)	(%)	Odds ratio (IC 95%)	p valor	Odds ratio (IC 95%)	p valor
Sexo						
Masculino	58	26.9	Referência		Referência	
Feminino	158	73.1	1.1 (0.8 – 1.4)	0.684	1.0 (0.7-1.5)	0.868
Idade						
65-69	108	50.0	1.9 (1.1-3.2)	0.018*	2.1 (1.1-3.8)	0.017*
70-74	55	25.5	2.1 (1.3-3.5)	<0.01*	2.1 (1.2-3.7)	0.012*
75-79	33	15.3	3.0 (1.9-4.7)	<0.001*	3.1 (1.9-5.2)	<0.001*
≥ 80	20	9.2	Referência		Referência	
Raça/Etnia						
Branca	174	80.6	1.0 (0.9-1.6)	0.336	1.1 (0.8-1.6)	0.664
Não branca	42	19.4	Referência		Referência	



Estado civil						
Casado (a)	86	40.0	Referência		Referência	
Não casado (a)	129	60.0	1.1 (0.8-1.5)	0.454	1.2 (0.9-1.7)	0.174
Escolaridade						
≤8	179	84.8	1.0 (0.7-1.4)	0.831	1.0 (0.7-1.5)	0.990
>8	32	15.2	Referência		Referência	

* Significância estatística $p < 0,05$.

Foi identificado um total de 216 (13,5%) pacientes com risco para potenciais DDIs graves envolvendo medicamentos psicotrópicos, e 471 (29,4%) pacientes com risco para potenciais DDIs graves para medicamentos psicotrópicos e não psicotrópicos. A prevalência de polifarmácia foi de 65,0% (1.036 pacientes) e apresentou associação significativa para interações graves entre medicamentos psicotrópicos (OR=3,8 IC 95%: 1,7 – 8,3; $p < 0,001$) e entre medicamentos psicotrópicos e não psicotrópicos, comparadas a pacientes que utilizavam menos de cinco medicamentos OR= 8,8 (IC 95%: 4,5 – 17,3; $p < 0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2 – Número de medicamentos utilizados segundo potenciais interações medicamentosas graves entre pacientes idosos atendidos na atenção primária em saúde



Número de medicamentos	IPP ^a	OR	IC95%	P	IPNP ^b	OR	IC95%	P
	Sim (%)				Sim (%)			
2	7 (3.2)	1			10 (2.1)	1		
3	22 (10.2)	2.5	1.0 – 6.1	0.034	16 (3.4)	1.2	0.5 – 2.8	0.644
4	20 (9.3)	1.9	0.8 – 4.6	0.152	36 (7.6)	2.5	1.2 – 5.3	0.011
≥5	167 (77.3)	3.8	1.7 – 8.3	<0.001*	409 (86.9)	8.8	4.5 – 17.3	<0.001*

^aIPP = Interação Psicotrópico/Psicotrópico.

^bIPNP = Interação Psicotrópico/Não Psicotrópico.

* Significância estatística $p < 0,05$.

Foram observados quatro grupos de medicamentos psicotrópicos prescritos aos pacientes idosos, antiepilépticos, antiparkinsonianos, psicoanalépticos e psicolépticos, de acordo com o guia de classificação ATC. Os grupos psicoanalépticos (OR 1.5; IC 95% 1,1 – 2,2; $p = 0,013$) e psicolépticos (OR 1,9; IC 95% 1,3 – 2,9; $p = < 0,01$) mostraram relação significativa com a presença de potenciais interações graves entre psicotrópicos, quando comparados com o grupo de antiepilépticos (Tabela 3).

Tabela 3 – Relação grupo farmacológico de psicotrópicos e presença ou ausência de potenciais interações medicamentosas graves entre pacientes idosos atendidos na atenção primária em saúde

Grupo Farmacológico	IPP ^a		OR	IC95%	P
	Sim (%)	Não (%)			
Antiepilépticos	466 (90.1)	51 (9.9)	1		
Antiparkinsonianos	26 (92.9)	2 (7.1)	0.7	0.7 – 3.0	0.636
Psicoanalépticos	627 (85.4)	107 (14.6)	1.5	1.1 – 2.2	0.013*
Psicolépticos	268 (82.7)	56 (17.3)	1.9	1.3 – 2.9	<0.01*

^aIPP = Interação Psicotrópico/Psicotrópico.

* Significância estatística $p < 0,05$.

Ao analisar os medicamentos em pares para potenciais interações graves, identificamos 16 pares de interações, envolvendo 13 medicamentos psicotrópicos. As interações verificadas entre fluoxetina e outros medicamentos, como a amitriptilina, carbamazepina, clomipramina, haloperidol, imipramina e nortriptilina, aumentam o risco de toxicidade devido ao mecanismo da interação ocorrer por inibição da enzima envolvida. Também interações envolvendo a carbamazepina com clonazepam ou fenitoína, diminuem os níveis plasmáticos destes dois últimos medicamentos, por ocorrer indução enzimática (Tabela 4).

As principais enzimas do sistema CYP450 envolvidas foram CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19. A interação entre carbamazepina e fenitoína apresenta mais de um tipo de enzima envolvida (CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19), e as demais interações englobam somente CYP2D6 ou CYP3A4.

Tabela 4 – Interações potenciais graves entre fármaco-fármaco em pacientes idosos com uso de psicotrópicos, segundo enzima, mecanismo da interação e risco potencial

Droga A	Droga B	Enzima	Mecanismo da interação	Risco potencial
Amitriptilina	Bupropiona	CYP2D6	Inibição	Aumento do risco de convulsão.
Amitriptilina	Fluoxetina	CYP2D6	Inibição	Maior risco de toxicidade antidepressiva tricíclica, prolongamento QT e síndrome serotoninérgica.
Bupropiona	Carbamazepina	CYP2D6	Indução	Redução da eficácia de Bupropiona.
Bupropiona	Clomipramina	CYP2D6	Inibição	Aumento do risco de convulsão.
Bupropiona	Fluoxetina	CYP2D6	Inibição	Aumento do risco de convulsão.
Bupropiona	Haloperidol	CYP2D6	Inibição	Aumento do risco de convulsão.
Carbamazepina	Clonazepam	CYP3A4	Indução	Redução plasmática de Clonazepam.
Carbamazepina	Fenitoína	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	Indução	Redução plasmática Fenitoína e/ou Carbamazepina.
Carbamazepina	Fluoxetina	CYP3A4	Inibição	Aumento da exposição à Carbamazepina e aumento do risco de toxicidade.
Clomipramina	Fluoxetina	CYP2D6	Inibição	Risco de toxicidade antidepressiva tricíclica, prolongamento QT e síndrome serotoninérgica.
Clorpromazina	Fluoxetina	CYP2D6	Inibição	Aumento da exposição à Fluoxetina e aumento do risco QT.
Fluoxetina	Haloperidol	CYP2D6	Inibição	Aumento da exposição e risco de toxicidade ao Haloperidol; aumento do risco de prolongamento do QT e torsades de pointes.
Fluoxetina	Imipramina	CYP2D6	Inibição	Risco de toxicidade antidepressiva tricíclica, prolongamento QT e síndrome serotoninérgica.
Fluoxetina	Nortriptilina	CYP2D6	Inibição	Risco de toxicidade antidepressiva tricíclica, prolongamento QT e síndrome serotoninérgica.



Fluoxetina	Risperidona	CYP2D6	Inibição	Aumento das concentrações plasmáticas de Risperidona e aumento do risco de prolongamento do intervalo QT.
Fluoxetina	Venlafaxina	CYP2D6	Inibição	Aumento da exposição à Venlafaxina; Risco aumentado de síndrome serotoninérgica (hipertensão, hipertermia, mioclonia, alterações do estado mental); Aumento do risco de prolongamento do intervalo QT.

Quanto às interações graves entre medicamentos psicotrópicos e não psicotrópicos, foram identificados oito pares de interações envolvendo enzimas dos CYP450. As interações ocorreram entre fármacos cardioprotetores, como carvedilol, propranolol, nifedipino e sinvastatina, associados a fármacos antidepressivos que envolvem a isoenzima CYP2D6 e fármacos anticonvulsivantes e antipsicóticos que envolvem a isoenzima CYP3A4. (Tabela 5).

Tabela 5 – Interações potenciais graves entre fármaco-fármaco em pacientes idosos com uso de psicotrópicos e não psicotrópicos, segundo enzima, mecanismo da interação e risco potencial



Droga A	Droga B	Enzima	Mecanismo da interação	Risco potencial
Bupropiona	Carvedilol	CYP2D6	Inibição	Aumento da exposição ao Carvedilol, risco de toxicidade.
Bupropiona	Propranolol	CYP2D6	Inibição	Aumento da exposição ao Propranolol, risco de toxicidade.
Carbamazepina	Nifedipino	CYP3A4	Indução	Redução significativa da eficácia de Nifedipino.
Carbamazepina	Sinvastatina	CYP3A4	Indução	Redução da eficácia de Sinvastatina.
Fenitoína	Nifedipino	CYP3A4	Indução	Redução significativa da eficácia de Nifedipino.
Fenobarbital	Nifedipino	CYP3A4	Indução	Redução significativa da eficácia de Nifedipino.
Fluoxetina	Propranolol	CYP2D6	Inibição	Aumento da exposição ao Propranolol, risco de toxicidade, incluindo o bloqueio cardíaco completo.
Risperidona	Sinvastatina	CYP3A4	Inibição	Aumento do risco de miopatia ou rabdomiólise, provocados pelo aumento da exposição à Sinvastatina.

DISCUSSÃO

Os achados mostraram que 65% dos pacientes idosos utilizam cinco ou mais medicamentos. Esta alta prevalência de polifarmácia nesta população também foi evidenciada em outros países¹⁹⁻²¹ e pode ser explicada, em parte, pela maior ocorrência de doenças crônicas não transmissíveis nestes pacientes, que contribui para o uso desarticulado de múltiplos medicamentos, principalmente quando estes pacientes são atendidos por diferentes especialistas num período próximo de tempo^{3-4,12}. Ainda, outros fatores, como a automedicação e a falta de

orientação acerca da duração do tratamento, podem contribuir para o aumento do número de medicamentos utilizados³. O sexo feminino foi responsável por uma prevalência de 73,1% para a utilização de medicamentos psicotrópicos na atenção primária em saúde, assim como evidenciado por outros estudos no Brasil²²⁻²⁴. Acredita-se que isso ocorra pelo fato de as mulheres se preocuparem mais com a saúde e, por conseguinte, utilizarem mais os serviços de saúde disponíveis.

A polifarmácia foi evidenciada no estudo com OR de aproximadamente 3 vezes mais para a presença de interações graves entre medicamentos psicotrópicos e em torno de 8 vezes para presença de interações graves entre medicamentos psicotrópicos e não psicotrópicos, comparada a pacientes sem polifarmácia. Outros estudos demonstraram que a polifarmácia eleva os riscos de interações, principalmente quando são utilizados medicamentos que influenciam o sistema enzimático do CYP450^{2,6,24}. Deste modo, nosso estudo reforça a importância de um acompanhamento farmacoterapêutico por uma equipe multidisciplinar de saúde para buscar estratégias e opções de tratamentos que minimizem os riscos de interações e, conseqüentemente, o agravamento de problemas de saúde nesta população.

O preditor idade mostrou-se relevante para os pacientes com idade entre 65 e 79 anos, com chance aumentada para DDIs potenciais graves entre medicamentos psicotrópicos. Carvalho *et al*⁴ relataram que a polifarmácia está associada ao idoso ativo, posto que sua manutenção no mercado de trabalho provém de boa saúde, que é assegurada, entre outros fatores, pelo uso de medicamentos. Justifica-se, portanto, os dados encontrados nesta investigação, inclusive no que se refere à presença de interações com diferentes graus de gravidade mais frequente nos pacientes com idades entre 65 e 74 anos.

O uso de medicamentos pertencentes aos grupos dos psicoanalépticos e psicolépticos, que incluem os antidepressivos, benzodiazepínicos e antipsicóticos, mostraram associação significativa com a presença de interações graves entre psicotrópicos, comparado à classe dos antiepilépticos. Sabe-se que a depressão é o problema de saúde mental mais comum em idosos, podendo levar ao aumento do consumo de antidepressivos, sobretudo quando se aposentam, apresentando dificuldades para o enfrentamento dessa modalidade de vida²⁵. Pesquisa realizada nos Estados Unidos da América revelou que o uso de benzodiazepínicos na população adulta aumenta com o avançar da idade, sendo o tratamento da ansiedade e da insônia as principais indicações para o uso destes fármacos²⁶. Os medicamentos antipsicóticos são metabolizados pelas isoenzimas CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4, e seu uso, associado a fármacos que competem por estas enzimas, pode desenvolver interações e, conseqüentemente, produzir efeitos adversos graves²⁷.

Os principais fármacos psicotrópicos observados nas interações de gravidade importante foram antidepressivos, sobretudo a fluoxetina, que atua como inibidor do sistema CYP450, principalmente sobre a isoenzima CYP2D6; anticonvulsivantes, especialmente a carbamazepina, forte indutor da isoenzima CYP3A4; antipsicóticos, como o haloperidol e a risperidona e o ansiolítico clonazepam, que atuam como substrato do sistema CYP450. Em relação ao



risco potencial, identificados no banco de dados Micromedex®, destaca-se o crescimento da probabilidade de convulsão e aumento do prolongamento da contração cardíaca e síndrome serotoninérgica, como os principais efeitos relacionados aos medicamentos envolvidos.

Ressalva-se, ainda, que a fluoxetina é considerado um medicamento inapropriado para o tratamento da depressão em idosos, por apresentar um perfil metabólico desfavorável e maior risco da síndrome serotoninérgica². A fluoxetina esteve envolvida em 45,8% dos pares de medicamentos que causam interações relacionadas com o uso de um medicamento psicotrópico e um não psicotrópico, e em 62,5% entre os pares de interações exclusivas entre dois psicotrópicos. O uso mais frequente de fluoxetina dentre os antidepressivos prescritos foi também demonstrado em estudo com pacientes adultos em tratamento da depressão²⁸. Apesar de o estudo ter sido realizado em cenário diferente da atenção primária, os resultados, comparados ao nosso estudo, não são incoerentes, uma vez que a grande frequência do uso de fluoxetina deve-se ao seu baixo custo quando comparado com outros antidepressivos e por ser disponibilizada para a população gratuitamente no sistema público de saúde do Brasil. Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina considerados mais seguros aos idosos são citalopram, escitalopram e sertralina, por apresentarem menor potencial para interações medicamentosas com base em suas interações com o CYP450²⁶, porém não são contemplados pela relação nacional de medicamentos do componente básico da assistência farmacêutica²⁹.

Spina e Scordo³⁰ relataram interações clinicamente importantes na associação de fluoxetina ou paroxetina com antidepressivos tricíclicos, dentre elas aumento do risco de toxicidade antidepressiva tricíclica, prolongamento da contração cardíaca (intervalo QT) e síndrome serotoninérgica, concordando com os dados do nosso estudo, reafirmando a necessidade de o prescritor considerar outras classes de antidepressivos disponíveis na atenção primária em saúde para o tratamento em idosos.

Em relação aos potenciais DDIs graves entre psicotrópicos e não psicotrópicos, todos os medicamentos não psicotrópicos são cardioprotetores e sofrem alterações nas concentrações plasmáticas quando utilizados associados a fármacos indutores ou inibidores das enzimas CYP2D6 e CYP3A4, interferindo em sua eficácia terapêutica. O uso associado destes medicamentos, caso seja imprescindível, mais uma vez requer acompanhamento e avaliação frequente da equipe de saúde para prevenir possíveis danos aos pacientes.

FORÇAS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Uma das limitações deste estudo foi utilizar informações de base de dados secundárias envolvendo prontuários médicos. A outra limitação refere-se à amostra de conveniência, quando somente 6 UBSs foram consideradas no estudo. Dados de base secundária normalmente apresentam ausência de informações que podem comprometer a análise dos dados ou caracterizar viés de seleção ou de confusão. Além disso, não foram considerados medicamentos utilizados pelos idosos se não adquiridos na atenção primária em saúde, podendo haver outras



interações medicamentosas com potencial risco para estes pacientes. Paralelo a isso, o estudo apresenta robustez quanto ao tamanho da população estudada, o período de corte para coleta de dados e o vínculo destes pacientes ao programa ESF, que têm seus dados atualizados constantemente pelos profissionais de saúde que atuam no ESF. O estudo contribui por caracterizar dados relevantes quanto à idade e ao número de medicamentos na polifarmácia, e indicar as principais interações medicamentosas envolvendo medicamentos psicotrópicos na atenção básica em saúde, permitindo uma melhor gestão dos riscos destas interações tanto na clínica médica quanto na assistência farmacêutica.

CONCLUSÃO

Os achados deste estudo permitem concluir que a polifarmácia envolvendo psicotrópicos aumenta o risco de potenciais DDIs graves entre dois psicotrópicos e entre psicotrópicos e não psicotrópicos via sistema enzimático do CYP450 na população com idade entre 65 e 79 anos. Também mostram valor de prevalência elevada de DDIs entre medicamentos psicotrópicos, sobretudo com o uso de Fluoxetina e medicamentos psicotrópicos e não psicotrópicos.

REFERÊNCIAS

- 1 World Health Organization. Ageing and health. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>. Acesso em: 6 mar. 2022.
- 2 Cabrera MA, Dip RM, Furlan MO, Rodrigues SL. Use of drugs that act on the cytochrome P450 system in the elderly. *Clinics*. [Internet]. 2009;64(4):273-278. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/clin/a/YGB6T5bgv9bXP4tTjnJdw3x/?lang=en>. Epud Apr 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1807-59322009000400002>. Acesso em: 20 nov. 2016.
- 3 Romano-Lieber NS, Corona LP, Marques LFG, Secoli SR. Sobrevida de idosos e exposição à polifarmácia no município de São Paulo: Estudo SABE. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. [Internet]. 2018;21(supl 2). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/gwvsnJrsRR4bJ78TggshWvg/?format=pdf&lang=pt>. Epud 2018. <https://doi.org/10.1590/1980-549720180006.supl.2>. Acesso em: 5 mar. 2022.
- 4 Carvalho MFC, Romano-Lieber NS, Bergsten-Mendes G, Secoli SR, Ribeiro E, Lebrão ML, et al. Polifarmácia entre idosos do município de São Paulo-Estudo SABE. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. [Internet]. 2012;15(4):817-827. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/vZ69rqXVQpLB9ZZN9xzfK7g/?format=pdf&lang=en>. Epud Dec 2012. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2012000400013>. Acesso em: 20 nov. 2016.
- 5 Silva MRRd, Diniz LM, Santos JBRd, Reis EA, Mata ARd, Araújo VEd et al. Uso de medicamentos e fatores associados à polifarmácia em indivíduos com diabetes mellitus em Minas Gerais, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. [Internet]. 2018;23:2.565-2.574. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/Hfb67bvnd8PXyvTJHTmGqWP/?format=pdf&lang=pt>. Epud Ago 2018. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018238.10222016>. Acesso em: 26 maio 2019.
- 6 Davies SJ, Eayrs S, Pratt P, Lennard MS. Potential for drug interactions involving cytochromes P450 2D6 and 3A4 on general adult psychiatric and functional elderly psychiatric wards. *Br J Clin Pharmacol*. [Internet]. 2004;57(4):464-472. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1884484/pdf/bcp0057-0464.pdf>. Epud Feb 3, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2003.02040.x>. Acesso em: 20 nov. 2016.
- 7 Moreira FSM, Jerez-Roig J, Ferreira LMDBM, Dantas APDQM, Lima KC, Ferreira MÂF. Use of potentially inappropriate medications in institutionalized elderly: prevalence and as-



sociated factors. *Ciência & Saúde Coletiva*. [Internet]. 2020;25:2.073-2.082. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/mqWgy8Q6GsC5XDrvkmMCbJs/?format=pdf&lang=pt>. Epud Oct 28, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232020256.26752018>. Acesso em: 5 mar. 2022.

- ⁸ Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med*. [Internet]. 1996;14(5):447-450. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735675796901473>. Epud Sep 14, 1996. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0735-6757\(96\)90147-3](https://doi.org/10.1016/S0735-6757(96)90147-3). Acesso em: 20 nov. 2016.
- ⁹ Ton L, Corrêa MI, Beja GBSP, Moreira ID, Soares MP, Penedo MM, Frazão VC. Desafios dos profissionais da atenção básica em relação à polifarmácia e à polimorbidade em idosos. *Revista Eletrônica Acervo Científico*. [Internet]. 2021;19:e6059-e6059. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/cientifico/article/view/6059/3870>. DOI: <https://doi.org/10.25248/reac.e6059.2021>. Acesso em: 5 mar. 2022.
- ¹⁰ Tulner LR, Frankfort SV, Gijzen GJ, van Campen JP, Koks CH, Beijnen JH. Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance. *Drugs Aging*. [Internet]. 2008;25(4):343-355. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165/00002512-200825040-00007>. DOI: <https://doi.org/10.2165/00002512-200825040-00007>. Acesso em: 20 nov. 2016.
- ¹¹ Charlesworth CJ, Smit E, Lee DSH, Alramadhan F, Odden MC. Polypharmacy among adults aged 65 years and older in the United States: 1988-2010. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. [Internet]. 2015;70(8):989-995. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4573668/pdf/glv013.pdf>. Epud Mar 1, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glv013>. Acesso em: 20 nov. 2016.
- ¹² Nascimento RCRMD, Álvares J, Guerra AA, Gomes IC, Silveira MR, Costa EA, Acurcio FDA. Polifarmácia: uma realidade na atenção primária do Sistema Único de Saúde. *Revista de Saúde Pública*. [Internet]. 2017; 51(suppl 2). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/xMVtMdQ7pdM7zcGSVFBMrdm/abstract/?lang=pt>. DOI: <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2017051007136>. Acesso em: 15 out. 2018.
- ¹³ Oliveira PCD, Silveira MR, Ceccato MDGB, Reis AMM, Pinto IVL, Reis EA. Prevalence and factors associated with polypharmacy among the elderly treated in Primary Healthcare in Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. *Ciência & Saúde Coletiva*. [Internet]. 2021;26:1.553-1.564. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/hqJ-VhghhLCxp6mFSFsWFdYH/?format=pdf&lang=pt>. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232021264.08472019>. Acesso em: 5 mar. 2022.
- ¹⁴ Rozenfeld S, Fonseca MJ, Acurcio FA. Drug utilization and polypharmacy among the elderly: a survey in Rio de Janeiro City, Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. [Internet]. 2008;23(1):34-43. Disponível em: <https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2008.v23n1/34-43/en>. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892008000100005>. Acesso em: 20 nov. 2016.
- ¹⁵ Tucker GT, Houston JB, Huang SM. Optimizing drug development: strategies to assess drug metabolism/transporter interaction potential-toward a consensus. *British journal of clinical pharmacology*. [Internet]. 2001;52(1):107-117. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2014497/pdf/bcp0052-0107.pdf>. Epud Dec 20, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.tem.1441.x>. Acesso em: 20 nov. 2016.
- ¹⁶ Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*. [Internet]. 2007;370(9582):185-191. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673607610927?via%3Dihub>. Epud July 20, 2007. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61092-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61092-7). Acesso em: 20 nov. 2016.
- ¹⁷ Hefner G, Wolff J, Hahn M, Hiemke C, Toto S, Roll SC, Klimke A. Prevalence and sort of pharmacokinetic drug-drug interactions in hospitalized psychiatric patients. *Journal of Neural Transmission*. [Internet]. 2020;127(8):1.185-1.198. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00702-020-02214-x.pdf>. Epud June 9, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02214-x>. Acesso em: 7 mar. 2022.



- ¹⁸ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2022. 25. ed. Oslo, Norway; 2021.
- ¹⁹ Doan J, Zakrzewski-Jakubiak H, Roy J, Turgeon J, Tannenbaum C. Prevalence and risk of potential cytochrome P450-mediated drug-drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy. *Ann Pharmacother.* [Internet]. 2013;47(3):324-332. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1345/aph.1R621>. Epud Mar 12, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1345/aph.1r621>. Acesso em: 15 out. 2018.
- ²⁰ Tolou-Ghamari Z. Antiepileptic drugs (AEDs) polypharmacy could lead to buried pharmacokinetic interactions due to CYP450. *Drug Metab Lett.* [Internet]. 2012;6(3):207-212. Disponível em: <http://www.eurekaselect.com/article/49976>. Epud Sep 1, 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1872312811206030008>. Acesso em: 15 out. 2018.
- ²¹ Morin L, Johnell K, Laroche ML, Fastbom J, Wastesson JW. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. *Clinical epidemiology.* [Internet]. 2018; 10: 289. Disponível em: <https://www.dovepress.com/the-epidemiology-of-polypharmacy-in-older-adults-register-based-prospe-peer-reviewed-fulltext-article-CLEP#>. Epud Mar 12, 2018. DOI: <https://dx.doi.org/10.2147%2FCLEP.S153458>. Acesso em: 7 mar. 2022.
- ²² Rodrigues MA, Facchini LA, Lima MS. Modifications in psychotropic drug use patterns in a Southern Brazilian city. *Revista de Saúde Pública.* [Internet]. 2006;40(1):107-114. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/J587qqXqDR7vqq8Lcq95BBw/?lang=pt>. Epud Jan 4, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006000100017>. Acesso em: 15 out. 2018.
- ²³ de Queiroz Netto MU, Freitas O, Pereira LRL. Antidepressivos e Benzodiazepínicos: estudo sobre o uso racional entre usuários do SUS em Ribeirão Preto-SP. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada.* [Internet]. 2012;33(1):77-81. Disponível em: <http://rcfba.fcar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/311/309>. Acesso em: 15 out. 2018.
- ²⁴ Teixeira JJV, Crozatti MTL, dos Santos CA, Romano-Lieber NS. Potential drug-drug interactions in prescriptions to patients over 45 years of age in primary care, southern Brazil. *PLoS One.* [Internet]. 2012;7(10):e47062. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0047062&type=printable>. Epud Oct 10, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047062>. Acesso em: 15 out. 2018.
- ²⁵ Wiese BS. Geriatric depression: The use of antidepressants in the elderly. *BcMJ.* [Internet]. 2011;53(7):341-347. Disponível em: https://bcmj.org/sites/default/files/public/BCMJ_53_Vol7_depression.pdf. Acesso em: 15 out. 2018.
- ²⁶ Maust DT, Kales HC, Wiechers IR, Blow FC, Olfson M. No End in Sight: Benzodiazepine Use in Older Adults in the United States. *Journal of the American Geriatrics Society.* [Internet]. 2016;64(12):2546-2553. Disponível em: <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jgs.14379>. Epud Nov 23, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgs.14379>. Acesso em: 15 out. 2018.
- ²⁷ Sandson NB, Armstrong SC, Cozza KL. Med-psych drug-drug interactions update: An overview of psychotropic drug-drug interactions. *Psychosomatics.* [Internet]. 2005;46(5):464-494. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033318205700608>. Epud Sep 1, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.psy.46.5.464>. Acesso em: 15 out. 2018.
- ²⁸ Campigotto KF, Teixeira JJV, Cano FG, Sanches ACC, Cano MFF, Guimarães DSL. Interaction risk detection between antidepressant and associated drugs prescribed for adult patients. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo).* [Internet]. 2008;35(1):1-5. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/GbztCncFGW3MmW4MPwwwYWm/?format=pdf&lang=pt>. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0101-60832008000100001>. Acesso em: 15 out. 2018.
- ²⁹ BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)*. Brasília, DF: MS 2020. 217p. Disponível em:



https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf. Acesso em: 5 mar. 2022.

³⁰ Spina E, Scordo MG. Clinically significant drug interactions with antidepressants in the elderly. *Drugs Aging*. [Internet]. 2002;19(4):299-320. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165/00002512-200219040-00004>. Epub Aug. 31, 2012. DOI: <https://doi.org/10.2165/00002512-200219040-00004>. Acesso em: 15 out. 2018.



Todo conteúdo da Revista Contexto & Saúde está
sob Licença Creative Commons CC - By 4.0