

Interacções farmacocinéticas na prescrição – um estudo alargado no ambulatório de medicina geral e familiar na área da Sub-Região de Saúde de Coimbra‡

LUIZ MIGUEL SANTIAGO*, JOANA FERNANDES**,
MARIA DOS PRAZERES FRANCISCO***, GLÓRIA NETO****,
ISABEL MARIA DE CARVALHO***, MARIA DA GRAÇA ROCHA***,
LAURA NETO PARRA***

RESUMO

Objectivos: Verificar o tipo e determinar a frequência das interacções medicamentosas farmacocinéticas na cadeia dos citocromos hepáticos.

Material e métodos: 15 médicos de cinco Centros de Saúde da área da Sub-região de Saúde de Coimbra, forneceram dados quanto à sua prescrição farmacológica durante dois dias de consulta apenas no respectivo ficheiro. Utilizada tabela de interacções farmacocinéticas publicada em www.druginteractions.com. Construídas bases de dados em programas Excel e SPSS. Não foi feita qualquer recomendação de dias específicos para tal recolha. Estudo das interacções farmacocinéticas por autor não prescritor.

Resultados: Em 586 indivíduos, 224 homens (38,2%) e 362 mulheres (61,8%), com idade média de 55,0±20,6 anos, não tiveram prescrição na consulta 102 (17,4%). Para os utentes que receberam prescrição nota-se maior prescrição nas sétima e oitava décadas da vida ($U=14459,5$, $P=0,00$) apesar de uma idade média de 57,7 anos, número médio de medicamentos de 2,2±1,4 por indivíduo e um número médio de doses diárias de 3,18±2,2. O número de medicamentos prescritos por grupo etário tem diferença com significado estatístico ($p=0,00$). Prescrição de anti-hipertensores representa 61,0% do total. Em 101 utentes (20,9%) foi encontrada interacção farmacocinética, sendo no homem de 19,1% e nas mulheres de 22,0% (ns). Foram detectadas 142 interacções, das quais 68,3% de simples co-metabolização, de inibição de isoforma de citocromo em 28,1% e de indução de produção de citocromo em 3,5% dos casos. Dos 241 DCI's prescritos, correspondendo a 1.072 prescrições de medicamentos, para 86 DCI's (35,7%) é conhecida a/as isoformas de metabolização, correspondendo a 544 (±50%) das prescrições efectuadas.

Discussão: Há, por razões várias, cada vez maior necessidade de prescrever vários medicamentos em simultâneo. Os resultados deste estudo são semelhantes aos de outro efectuado na consulta de apenas um médico de Clínica Geral, sendo assim generalizável a importância de um bom conhecimento acerca das interacções medicamentosas. Não foi feito seguimento por questionário ou análises de problemas surgidos pela medicação. O tipo de interacções encontradas deve ser alvo de cuidado tratamento pelos prescritores.

Conclusões: Em 101 utentes (20,9%) do total foi encontrada interacção farmacocinética, sendo no homem de 19,1% e nas mulheres de 22,0% (ns). Foram detectadas 142 interacções, das quais 68,3% de simples co-metabolização, de inibição de isoforma de citocromo em 28,1% e de indução de produção de citocromo em 3,5% dos casos. Dos 241 DCI's prescritos, correspondendo a 1.072 prescrições de medicamentos, para 86 DCI's (35,7%) é conhecida a/as isoformas de metabolização, correspondendo a 544 (±50%) das prescrições efectuadas. Conclui-se pela necessidade de formação sobre esta temática tanto aos médicos em acções específicas, como na divulgação pelos promotores de medicamentos fazendo constar nos materiais distribuídos, a farmacocinética e, nesta, o CYP de metabolização sempre que tal informação conste do RCM aprovado, bem como pela criação de um instrumento que possa ser actualizável e alvo de ampla distribuição pela população médica.

Palavras-Chave: Interacções Medicamentosas; Polimedicação; Medicina Geral e Familiar.

INTRODUÇÃO

As interações medicamentosas na farmacocinética podem originar quer reacções adversas a medicamentos (RAM) – maior quantidade disponível de medicamento, por redução da sua metabolização habitual ou por competição de substâncias para o mesmo local de metabolização – quer ineficácia de terapêutica por redução da concentração circulante devida a aumento da capacidade de metabolização. Tais efeitos podem também ser mediados pela estimulação, negativa ou positiva, que outros medicamentos podem determinar na cadeia enzimática do citocromo P450, sendo de particular importância para os medicamentos de estreita margem terapêutica¹. Estas interações podem também dar-se com substâncias alimentares, estando bem documentada a interacção do sumo de toranja e da cafeína na actividade do citocromo P 450 3A4 e P 450 1A2, assim como com o fumo do tabaco^{2,3}.

A existência de relatórios contendo «linhas de orientação clínica» revelando objectivos terapêuticos a atingir podem favorecer a poli-medicação, com eventuais problemas de segurança para os indivíduos que tomam medicamentos⁴⁻⁸. Muitos doentes necessitam assim de tomar vários medicamentos por longos períodos de tempo e, sendo certo que parece ser baixa a prevalência de

RAM's na literatura até hoje publicada, deve ser tido em conta o carácter de grande restrição de medicamentos permitidos em tais estudos, o que não acontecerá na terapêutica no ambulatório em que para lá da poli-pragmasia, há o facto de o prescriptor poder desconhecer a medicação efectuada em auto-medicação, a história natural da doença e as características genéticas dos expostos⁹⁻¹².

Apesar de a maior parte das situações de interacção medicamentosa não redundar em lesão ou dano para o indivíduo – objecto de estudo da farmacovigilância – o consumo simultâneo de medicamentos num mesmo paciente, particularmente se idoso, deve ser bem ponderada¹³. Estudo recente permite afirmar que mais de 40% da população americana toma mais que cinco medicamentos diferentes por semana¹⁴. As interações medicamentosas são tanto mais frequentes quanto maior o número de medicamentos em simultânea exposição¹⁵, sendo certo que no ambulatório de Clínica Geral em Portugal a poli-pragmasia existe mesmo quando analisada a terapêutica na óptica do número de medicamentos por patologia¹⁶.

As situações de RAM podem ser devidas a circunstâncias várias, entre as quais erros na prescrição, na cedência, na adesão à terapêutica e na sua monitorização¹⁷.

As interações farmacocinéticas podem ser devidas à falta de conhecimento sobre a isoforma de metabolização na cadeia dos citocromos e estar na origem de situações clínicas de ineficiência terapêutica, de RAM ou de excesso de efeito terapêutico. Manifestam-se habitualmente por queixas insuficientemente apreciadas e/ou compreendidas, ou por alterações laboratoriais indefinidas, para as quais não se encontra entidade nosológica definida, pelo que uma correcta história medicamentosa é extremamente importante, haja em vista também a auto-medicação, muitas ve-

*Médico Consultor de Clínica Geral, Núcleo de Farmacovigilância do Centro; Director do Observatório dos Medicamentos e Produtos de Saúde – INFARMED.

Interna de Especialidade de Clínica Geral. *Assistente Graduada de Clínica Geral Sub-Região de Saúde de Coimbra.

****Assistente Graduada de Clínica Geral Sub-Região de Saúde de Coimbra; Presidente da Direcção da APMCG – Coimbra

‡Trabalho realizado na área de influência da Subregião de Saúde de Coimbra

zes não referida pelos pacientes. Igualmente substâncias contidas na alimentação podem interagir com as cadeias enzimáticas responsáveis pela metabolização hepática de medicamentos. Alimentos como os grelhados demasiado bem passados, as couves de Bruxelas e os brócolos podem originar situações de indução da produção de citocromo P 450 1A2, assim reduzindo a eficiência terapêutica das substâncias medicamentosas por ele metabolizadas^{18, 19}.

O envelhecimento populacional, a valorização da qualidade de vida pelo utente, a prescrição defensiva e o atendimento cada vez mais frequente em situação de «urgência», são factores que concorrem para um cada vez maior volume de prescrição médica^{20, 21}.

A questão das interacções medicamentosas, que apenas pode ser estudada em pleno após comercialização, deve fazer parte da avaliação económica do medicamento²² e ser alvo de estudo pela notificação de RAM para sistemas organizados de recolha de notificações pois, até cerca de 7% das admissões hospitalares são-no devidas a RAM²³. Dados não publicados pelo Núcleo de Farmacovigilância do Centro (NFC), entidade com contrato-programa com o Sistema Nacional de Farmacovigilância português, permitem verificar que cerca de 25% das notificações podem dever-se a interacção farmacocinética²⁴.

Em anterior artigo foram descritos os mecanismos de actuação destas cadeias enzimáticas, bem como foi feita revisão de enquadramento da sua problemática¹⁵. Sabe-se hoje que também a glicoproteína P tem importantíssimo papel como barreira biológica à entrada de medicamentos na célula e papel na regulação do limite da absorção celular de medicamentos a partir do plasma, sendo certo que a sua actividade pode ser de marcada importância no aparecimento de interacções medicamentosas,

pois transporta medicamentos tanto para a célula como para fora desta²⁵. Na prática ambulatória de Clínica Geral um médico verificou que em 24 dias úteis de consulta em pacientes do seu ficheiro, em 17,2% dos consultados com prescrição realizada, existia interacção farmacocinética, sendo 71,9% dos casos de simples metabolização na mesma isoforma e 28,1% de inibição da isoforma de metabolização de um outro medicamento. Verificou ainda que o número de interacções farmacocinéticas, aumenta com o número de medicamentos prescritos em simultâneo, sendo uma das conclusões a necessidade da realização de estudos que abrangessem populações médicas mais alargadas e noutros contextos. Também em estudos efectuado nesta região de Portugal e na rede de médicos sentinela, foi descoberta a magnitude da prescrição por doente e por patologia, factor que pode ser limitador da adesão de médicos à realização de estudos deste tipo de recolha de informação pela enorme carga de trabalho que podem acarretar^{21, 26}.

As conclusões anteriores determinam, assim, a necessidade da realização de estudo que possa permitir conhecer a realidade da prescrição e das interacções farmacocinéticas em diferentes contextos da medicina geral e familiar (MGF) através de uma alargada participação de médicos especialistas ou internos em MGF, expondo a sua prática terapêutica quotidiana, ainda que por um curto e trabalhoso período, dadas as condicionantes da sua actividade diária, tendo, para o efeito, sido solicitada autorização à Sub-região de Saúde de Coimbra.

OBJECTIVOS

Verificar o tipo e a frequência de interacções medicamentosas farmacocinéticas na cadeia dos citocromos hepáticos.

MÉTODOS

Investigadores: Amostra de conveniência constituída por 15 médicos de cinco Centros de Saúde da área da Sub-região de Saúde de Coimbra dos quais 13 com o categoria igual ou superior a assistente graduado, um com o grau de assistente e um interno do internato de especialidade, ainda um médico de clínica geral, não prescriptor para este trabalho, assumindo as tarefas de análise de dados e coordenação geral.

Material: Folha para recolha de informação, com campos para caracterizar idade, sexo, patologia, prescrição e posologia. Utilizada tabela de interações farmacocinéticas publicada em *www.druginteractions.com*. Construídas bases de dados em programas Excel e SPSS.

Metodologia: Recolha da informação da prescrição anotada pelos respectivos médicos, em dois dias de consulta numa mesma semana, apenas no respectivo ficheiro clínico, sem recolha em consulta alargada de cada Centro de Saúde. Foi obtido consentimento verbal de todos os médicos. Não foi feita qualquer recomendação de dias específicos para tal recolha. Realizado estudo das interações farmacocinéticas pelo autor não prescriptor, com reverificação deste estudo às quatro semanas após a primeira avaliação. Realizou-se reunião de apresentação e discussão dos resulta-

dos, bem como formação acerca de farmacovigilância.

Análise das bases de dados com recurso a estatística descritiva e a estatística inferencial: χ^2 , *t* de Student e U de Mann-Whitney e *One-Way* ANOVA. Considerada diferença com significado estatístico quando $p < 0,05$, sendo verificada a normalidade da distribuição dos dados.

RESULTADOS

No Quadro I são fornecidos dados quanto à amostra estudada (utentes frequentadores da consulta nos dias de consulta estudada), sendo de realçar não haver diferenças com significado estatístico na sua distribuição por sexos, variando a idade entre os zero e 94 anos. De acordo com tal Quadro a idade média é elevada, sendo de destacar a existência de 17,4% das consultas sem prescrição.

No Quadro II é fornecida a composição, por Grupos Etários, considerando-se por Grupo a década na vida em que se encontrava o Utente à data da consulta (ex: 31-40 anos). De referir o grande peso das sexta e sétima décadas na vida representando 35,6% do total.

Também por grupos etários verificou-se maior prescrição nas sétima e oitava décadas da vida havendo, pela situação de prescrição ou não prescrição, diferença com significado estatístico na

QUADRO I

CARACTERÍSTICAS ETÁRIAS E UTENTES SEM PRESCRIÇÃO NA CONSULTA

Variável	Homem	Mulher	Total
Idade média \pm dp (*)	55,2 \pm 21,6	54,9 \pm 19,9	55,0 \pm 20,6
Moda	69	73	73
Mediana	59	57	58,5
Sem prescrição (*)	41 (18,3%)	61 (16,9%)	102 (17,4%)

(*) ns

QUADRO II

GRUPOS ETÁRIOS POR SEXO

Grupo etário	Homem (*)	Mulher (*)	Total
0	12	6	17
1	4	10	12
2	14	32	33
3	23	42	58
4	23	44	63
5	39	52	85
6	43	74	104
7	45	70	105
8	19	29	44
9	2	3	5
Total	224	362	586

(*) ns

análise por grupos etários (U=14459,5, P=0,00), de acordo com o Quadro III.

A análise das prescrições pelo número de medicamentos por utente é revelada no Quadro IV, em que se pode verificar que 67,1% dos utentes receberam receita com um ou dois medicamentos e que 5,9% dos utentes recebeu prescrição de mais que cinco medicamentos. Não foram encontradas diferenças com significado estatístico na distribuição do

número de medicamentos por sexo.

A análise relativa aos utentes a quem foi feita prescrição de medicamentos é mostrada no Quadro V que mostra uma idade média relativamente avançada (57,7 anos), um número médio de medicamentos de $2,2 \pm 1,4$ por indivíduo e um número médio de doses diárias de $3,18 \pm 2,2$ por dia para o agregado das prescrições por utente. O número de medicamentos prescritos por grupo etário tem diferença com significado estatístico ($p=0,000$) *One-Way Anova*.

No Quadro VI, particulariza-se a análise por número de doses diárias recomendadas pelos prescritores, sendo de referir estarem 88,6% dos utentes com uma ou duas doses diárias. Por Grupos etários verifica-se haver diferença, com significado estatístico, no número de doses diárias prescritas, $p=0,000$ *One-Way Anova*.

As principais classes terapêuticas prescritas, por número de prescrições efectuadas são mostradas no Quadro VII e a análise das interações reconhecidas, segundo o protocolo elaborado – estudo de acordo com a tabela de interações actualizada e revista com intervalo de quatro semanas – são reveladas nos Quadros VII, VIII e IX.

QUADRO III

NÚMERO DE MEDICAMENTOS POR GRUPO ETÁRIO

GrEt/Nmed	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Total
0	7	7	4	0	0	0	0	0	0	0	102
1	7	6	1	0	0	0	0	0	0	0	200
2	17	14	12	2	1	0	0	0	0	0	125
3	18	27	10	8	2	0	0	0	0	0	76
4	16	37	15	3	6	0	0	0	0	0	54
5	15	33	19	15	5	2	1	1	0	0	9
6	8	34	25	23	19	4	2	2	0	0	11
7	9	37	26	16	14	2	6	4	1	0	7
8	5	15	12	8	4	1	2	0	0	0	1
9	0	0	1	1	3	0	0	0	0	0	1
Total	102	200	125	76	54	9	11	7	1	1	

Nota: GrEt= Grupo etário; Nmed=número de medicamentos.

QUADRO IV

NÚMERO DE MEDICAMENTOS PRESCRITOS POR INDIVÍDUO

Número de medicamentos	Homem(*) (n)	Mulher(*) (n)	Total (n)
1	75	125	200
2	53	72	125
3	28	48	76
4	17	37	54
5	1	8	9
6	6	5	11
7	3	4	7
8	0	1	1
9	0	1	1

(*) ns

Os principais grupos de medicamentos na consulta encontram-se listados no Quadro VII, sendo de referir que o grupo dos medicamentos para doenças cardiovasculares ateroscleróticas como o de maior peso na prescrição, representando 315 prescrições (48,2%). Veri-

ficam-se ainda 26 prescrições de anticoncepcionais orais (3,9%) e de 18 (2,7%) de Terapêutica Hormonal de Substituição.

De acordo com o Quadro VIII, em 20,9% dos utentes alvo de prescrição foi encontrada interacção farmacocinética, acontecendo esta em 19,1% dos homens e em 22,0% das mulheres, distribuição esta sem diferença com significado estatístico.

Quanto ao tipo de interacção – simples metabolização na mesma isoforma, inibição de isoforma para outro medicamento tomado em simultâneo ou indução de isoforma de metabolização de outro medicamento – verifica-se que nos 101 utentes acima apresentados, foram detectadas 142 interacções, sendo a maioria (68,3%) de simples co-metabolização. Em cerca de 28,1% dos casos verifica-se situação de inibição de isoforma de citocromo, ou seja, haverá tendência a haver maior quantidade circulante de substância activa que deixa

QUADRO V

IDADE MÉDIA, NÚMEROS MÉDIOS DE MEDICAMENTOS POR UTEENTE E DOSES MÉDIAS POR DIA

Variável	Homem (n=183)	Mulher (n=301)	Total (n=484)
Idade média (*)	58,0±19,8	57,6±18,9	57,7±19,8
Número médio de medicamentos (*)	2,1±1,4	2,2±1,4	2,2±1,4
Número médio de doses (*)	3,0±1,9	3,2±2,3	3,18±2,2

(*) ns

QUADRO VI

NÚMERO DE MEDICAMENTOS E DOSES DIÁRIAS POR UTEENTE/DIA

Variável	Medicamentos por Uteentes	Doses diárias prescritas
Mediana	2	3
Moda	1	1
Intervalo	1 a 9	0,1 a 15

QUADRO VII

PRINCIPAIS CLASSES TERAPÊUTICAS PRESCRITAS, POR NÚMERO DE PRESCRIÇÕES EFECTUADAS

Classe	N
Antihipertensores e estatinas	315
Ansiolíticos, antidepressivos e indutores do sono	128
Antidiabéticos orais	58
Anti-inflamatórios não esteróides	54
Analgésicos	44
Antibióticos	29
Antiulcerosos e antidiépéticos	26

de ser metabolizado pela redução da síntese do seu metabolizador. Apenas em 3,5% dos casos encontramos situação de eventual perda de eficácia terapêutica a ser explicada pela redução do nível de medicamento activo circulante, via aumento da síntese de citocromo metabolizador, de acordo com o Quadro IX.

Segundo o Quadro X, verifica-se haver diferença com significado estatístico por número de medicamentos e doses diárias por indivíduo em função da existência de interacção. O número de medicamentos por utente e as doses diárias por utente/dia, são, com significado estatístico, mais importantes nos

utentes com interferência, que são também mais idosos, mas aqui com significado estatístico apenas limiar, ou seja, que não é pela idade dos utentes com prescrição que não há interacções. A distribuição da frequência absoluta de interacções por grupo etário revela diferença com significado estatístico ($p=0,001$) One Way-Anova.

Dos 241 DCI's prescritos, correspondendo a 1.072 prescrições de medicamentos, para 86 DCIs (35,7%) é conhecida a/as isoformas de metabolização, correspondendo a 544 ($\pm 50\%$) das prescrições efectuadas.

DISCUSSÃO

Este trabalho, por certo apenas uma reduzida dimensão da realidade da prescrição em Portugal no ambulatório de clínica geral, sofre das limitações próprias de ser o produto do esforço de vários médicos que decidiram aceitar o desafio de sujeitar a sua prescrição de dois dias de consulta, ao escrutínio efectuado por observador externo segundo um instrumento internacionalmente aceite. A amostra é reduzida em número de médicos, em número de utentes e de medicamentos mas, mesmo assim, de dimensão razoável para o fenómeno que se pretendia medir, até pelo facto de o observador/avaliador das interacções não ter sido prescriptor e de os prescritores apenas saberem do que se pretendia medir, a dimensão interacções farmacocinéticas, sem terem

tido acesso aos instrumentos a utilizar, ao menos durante a etapa de recolha inicial de dados. Reflecte, no entanto, a actividade real de prescrição do quotidiano de dois dias, sendo que, quando

QUADRO VIII

DISTRIBUIÇÃO DAS INTERACÇÕES POR SEXOS

Interacção (*)	Homem (n=183)	Mulher (n=300)	Total (483)
Sim	35	66	101
Não	148	234	382

(*) ns

QUADRO IX

TIPOS DE INTERACÇÃO FARMACOCINÉTICA ENCONTRADOS POR SEXO

Interacção	Homem (n) (*)	Mulher (n) (*)	Total (n)
Simple	37	60	97
Inibição	11	29	40
Indução	3	2	5

(*) ns

QUADRO X

VARIAÇÕES DE IDADE, NÚMERO DE MEDICAMENTOS E DOSES DIÁRIAS POR UTENTE EM FUNÇÃO DE INTERACÇÃO MEDICAMENTOSA

Variável	Com interacção	Sem interacção	p
Idade	61,0 \pm 16,7	56,9 \pm 19,8	0,05
Número de medicamento por utente	3,4 \pm 1,5	1,9 \pm 1,2	0,00
Número de doses diárias por utente	4,4 \pm 2,4	2,8 \pm 2,0	0,00

comparada com uma amostra de 24 dias úteis numa consulta de Clínica Geral, este estudo apresenta números semelhantes de actividade, quer em número de utentes observados, quer em número de utentes sem prescrição na consulta, quer em número de medicamentos prescritos, quer mesmo em resultados¹⁵. Este estudo apenas incide na prescrição efectuada, não correspondendo portanto ao perfil de prescrição crónica por utente. Como limite, este estudo apresenta também o facto de apenas serem estudadas as interacções em cadeias metabólicas do sistema de citocromo, deixando de lado as interacções devidas à glicoproteína P²⁵. Ainda como limitação deste estudo, encontramos o facto de não estar estudada a frequência com que os utentes não aviam as prescrições de que são alvo, na totalidade ou em parte, em quantidade ou em tipo de medicamentos.

Como mais-valia este estudo poderá revelar a situação nua e crua do acesso à consulta – população envelhecida, sobretudo do sexo feminino – e da prescrição: em cerca de 80% dos consultados foi feita prescrição, sendo sobretudo receitados medicamentos para as doenças cardiovasculares de carácter aterosclerótico. É-nos revelado serem prescritos fundamentalmente um a dois medicamentos por utente, com número elevado de doses diárias (o que poderá prejudicar a adesão à terapêutica e potenciar interacções) e que é sobretudo população idosa que é objecto de prescrição. A este facto não será alheia a colheita de dados realizada em Maio/Junho de 2003.

Encontrámos, nos utentes que foram objecto de terapêutica farmacológica, interacções em 20,9% dos indivíduos, correspondendo a 1,4 interacções por sujeito com interacção, sendo encontradas sobretudo as de simples interacção, com uma prevalência de 68,3%. À interacção de inibição corresponde uma prevalência de 28%, representan-

do as de indução de isoforma de citocromo 3,5%. O valor encontrado está de acordo com já referido para o ambulatório de Clínica Geral em Portugal¹⁵. No entanto, fica por determinar a influência que alguns alimentos podem vir a ter nesta problemática, como por exemplo sumos de frutas, bróculos e vinho²⁷ ou mesmo a Aspirina em baixas doses²⁸, que poderão induzir, no primeiro caso o CYP 3A4 e no segundo o CYP 2C19, ficando a actividade de CYP 3A4 também aparentemente potenciada. Ora, no presente estudo, estas duas isoformas correspondem a 59,6% das isoformas reconhecidas como metabolizadoras dos medicamentos prescritos!

Tal como em outros estudos, maior número de medicamentos traz consigo maior número de interacções, particularmente quando não são ainda bem conhecidos os seus reais ganhos terapêuticos, nem a sua real farmacocinética, sendo certo que ao longo do seu estudo até à introdução no mercado, vários foram os testes para determinar o papel do citocromo P450 no seu metabolismo através de técnicas de «prova- dores específicos» pré-designados. Estes estudos são aceites, no entanto, com limitações, de que são exemplo o desconhecimento do número de alelos para síntese de CYP²⁹⁻³² e por serem laboratoriais e realizados em contextos de pura investigação não estudam as coprescrições que podem trazer a cada caso variáveis individuais a considerar^{32,33} em função da quantidade de isoformas de cada indivíduo, sendo assim de assumir estratégias terapêuticas alternativas quando são previsíveis interacções farmacológicas³³. Para a optimização da terapêutica é necessária a formação, sem a qual não só este fenómeno não será do conhecimento dos médicos, como tão pouco se ficarão a conhecer as suas consequências, pois não é alvo de notificação pelos clínicos a Reacção Adversa a Medicamento. De facto não será dispicienda a factura que

utentes, médicos e Serviço Nacional de Saúde suportarão em função de situações que não podiam em parte ser previstas, mas que podem ser pensadas, caso exista um quadro de referências que ajudem a perceber as hipóteses de problemas em futuro próximo. E para tal será necessária intervenção formativa junto dos médicos prescritores.

CONCLUSÕES

A análise das prescrições efectuadas no ambulatório de Clínica Geral, por 15 Médicos de Medicina Geral e Familiar, revela, em 101 (20,9%) dos 483 utentes a quem foi feita prescrição medicamentosa uma forma de interacção medicamentosa farmacocinética. Foram encontradas 142 interacções, sendo 97 (68,3%) de simples co-metabolização, 40 (28,1%) de inibição de síntese de isoforma de metabolização de outro medicamento em utilização simultânea e 5 (3,5%) de indução da produção de isoforma de metabolização de outro medicamento co-prescrito. A idade é mais elevada no grupo com interacção ($61,0 \pm 16,7$ vs $56,9 \pm 19,8$) $p=0,05$, o número de medicamentos prescrito por utente e o número de total de doses prescritas por dia são também mais elevados no grupo de utentes com interacção ($3,4 \pm 1,5$ vs $1,9 \pm 1,2$) ($p=0,00$) e $4,4 \pm 2,4$ vs $2,8 \pm 2,0$ ($p=0,00$), respectivamente.

Dos 241 DCIs prescritos, correspondendo a 1.072 prescrições de medicamentos, para 86 DCI's (35,7%) é conhecida a ou as isoformas de metabolização, correspondendo a 544 ($\pm 50\%$) das prescrições efectuadas.

Concluimos pela necessidade de formação sobre esta temática tanto aos médicos em acções específicas, como na divulgação pelos promotores de medicamentos fazendo constar nos materiais distribuídos, a farmacocinética e, nesta, o CYP de metabolização sempre

que tal informação conste do RCM aprovado, bem como pela criação de um instrumento que possa ser actualizável e alvo de ampla distribuição pela população médica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martin-Facklam M, Haefeli WE. [Clinically relevant adverse drug interactions]. *Ther Umsch* 2000; 57:579-83.
2. S/A. Hipericão: interacções medicamentosas. *Boletim de Farmacovigilância* 2000; 4(1):3-4.
3. Carrillo JA, Benitez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39:127-53.
4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
5. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17:151-83.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-72.
7. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317:703-13.
8. Leape LL. Reporting of adverse events. *N Engl J Med*; 347:1633-8.
9. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-7.
10. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (Life): a randomised trial against

atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.

11. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol-lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-9.

12. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics - Drug disposition, drug targets and side effects. *N End J Med* 2003; 348:538-49.

13. Bates DW, Boyle DL, Vander Vilet MB, Schneider J, Leape LL. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med* 1995; 10:199-205.

14. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: The Slone Survey. *JAMA* 2002; 287:337-44.

15. Santiago LM. A metabolização no sistema do citocromo P 450 e a sua importância em clínica geral. *Rev Port Clin Geral* 2003; 19:121-9.

16. Santiago LM, Cobrado NM. Custos directos da terapêutica farmacológica no ambulatório de clínica geral. *Rev Port Clin Geral* 2002; 18:351-9.

17. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995; 274:29-34.

18. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63:397-402.

19. Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, Boletim de Farmacovigilância 2000; 4(1): 2.

20. Moynihan R, Smith R. Too much medicine? *BMJ* 2002; 324:859-60.

21. Santiago LM, Cobrado NM. Custos Directos da terapêutica farmacológica no ambulatório de clínica geral *Rev Port Clin Geral* 2002; 18:351-9.

22. Medeiros A avaliação económica dos medicamentos. *Rev Port Clin Geral* 2002; 18:375-380.

23. Finn B, Carlstedt BC. Reporting adverse drug reactions in an ambulatory care setting. *AM J Health Syst Pharm* 1995; 52:2704-6.

24. Interações Farmacocinéticas em Reações Adversas a Medicamentos nas primeiras 400 notificações para o NFC. Workshop NFC in XVIII Jornadas de Clínica Geral do Centro, 2002.

25. Lin JM, Yamazaki M. Role of glycoprotein P in pharmacokinetics: clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:59-68.

26. Martins AP, Melo MN, Zilda M, Ferreira AP, Miranda AC, Falcão IM, Domingues JC, Gordo P. Perfil terapêutico da hipertensão na Rede de Médicos Sentinela *Rev Port Clin Geral* 2001;17:359-72.

27. Bailey DG, Dresser GK, Bend JR. Bergamottin, lime Juice, and red wine as inhibitors of cytochrome P450 3A4 activity: comparison with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73:529-37.

28. Chen XP, Tan ZR, Huang SL, Huang Z, Ou-Yang DS, Zhan MM. Isoenzyme-specific induction of low dose aspirine on cytochrome P450 in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73:264-71.

29. Gutierrez A, Lopez-Torres H, Galdomblasa P, Garcia Ruiz EM, Naharro de Mora F. Pharmacological interactions of statins. *Aten Primaria* 2003; 31:222-6.

30. Shamatt A, Hamelin DA. Classic histamine receptors antagonists: a critical review of their metabolic and pharmacokinetic fate from a birds eye view. *Curr Drug Metab* 2003; 4: 105-29.

31. Trenton A, Currier G, Zwemer F. Fatalities associated with therapeutic use and overdose of atypical antipsychotics. *CNS Drugs* 2003; 17:307-24.

32. Donato MT, Castell JV. Strategies and molecular probes to investigate the role of cytochrome P450 in drug metabolism: focus on in vitro studies. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:153-78.

33. Yuan R, Hadani S, Wei XX, Reynolds K, Huang SH. Evaluation of cytochrome P450 probe substrates commonly used by the pharmaceutical industry to study in.vitro interactions. *Drug Metab Dispos* 2002; 30:1311-9.

Agradecimentos

Aos investigadores que, com o seu trabalho, tornaram possível a realização deste estudo: António Alegre, Maria do Carmo, Maria de Lurdes Meneses, Helder Ferreira, Zaida Fenandes, Jorge Alfredo Pereira, Lineu Palmeiro, Maria Celeste Afonso.

Endereço para correspondência:

Luiz Miguel Santiago
Quinta de Voimarães, Lote 12 5º D
3000-377 Coimbra

Recebido em 12/11/03

Aceite revisto para publicação em 03/05/04

FARMACOKINETIC INTERACTIONS IN PRESCRIBING: A STUDY IN GENERAL PRACTICE OF THE COIMBRA HEALTH SUBREGION**ABSTRACT**

Summary: To verify the existence and ascertain the frequency of drug-drug pharmacokinetic interactions in the hepatic cytochrome chains.

Material and methods: 15 Family Doctors from the centre of Portugal agreed on a study of their two days pharmacological prescriptions, issued only to their ambulatory patients. The data from prescriptions were then studied by a non prescribing GP by means of a table of pharmacokinetic drug-drug interactions table, published in www.druginteractions.com.

Results: The prescriptions of 484 patients (82,6%) mean age $57,7 \pm 19,8$ years (183 males) of the total patients consulted were studied. We observed that there is a rise in the number of prescribed drugs with age, although the mean drug prescription was $2,2 \pm 1,4$ and the mean daily dosage was $3,2 \pm 2,2$. Anti-hypertensives were the most prescribed drugs, accounting for 61,0% of the total. In 101 patients (20,9%) a pharmacokinetic drug-drug interaction was found. In total 142 drug-drug interactions were discovered, 68,3% of which of simple co-metabolism, 28,1% of cytochrome inhibition by a drug and 3,5% of cytochrome induction. For a total of 241 prescribed drugs, drug metabolic cytochrome was known for 86 (35,7%).

Conclusions: Although no patient was specifically followed for the discovery of any problem due to the drugs prescribed, namely adverse drug reaction therapeutic inefficiency, and this paper being based on a two days sample of prescription, it is nevertheless important that continuous medical education be performed to provide doctors the best possible knowledge to prevent harmful drug interactions. Best attention should be put in the information to the medical community delivered by regulatory authorities or by the industry.

Key-Words: Drug Interactions; Polymedication; General Practice.