

Interações Medicamentosas em Pacientes Polimedicados da Atenção Primária: Uma Avaliação Farmacocinética e Farmacodinâmica

Débora Fernanda Guisso

*Universidade Cruzeiro do Sul
Odontologia e Pós-Graduada em Odontologia Hospitalar pela UNIRP*

Diego Antônio de Jesus Oliveira

*Universidad Central del Paraguay
Medicina*

Luciana da Silva Fernandes

*Universidad Central del Paraguay
Medicina*

Arlan Silva Freitas

*Universidade Estácio - São Luis
Farmácia*

Débora Luana Ribeiro Pessoa

*Universidade Federal do Maranhão
Farmácia e Doutorado em biotecnologia pela UFMA*

Vinícius da Silva Marreiro

*Universidade Federal da Paraíba
Farmácia e Pós-graduado em Farmácia clínica e hospitalar pela Faculdade Libano*

Janilson Barros de Sá

*Universidade de Pernambuco
Medicina e Pós-Graduado em Alergia e Imunologia pela Faculdade Paraíso*

Wergila Ruana Gonçalves Barros

*Universidade Estácio FMJ
Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte
Medicina e Residência Clínica médica pela
Escola de saúde pública do Ceará*

Sandra Regina de Sá

*Universidade Federal da Integração Latino-Americana
Medicina*

Resumo

A polifarmácia em pacientes idosos ou com comorbidades crônicas é um desafio crescente na atenção primária, sendo as interações medicamentosas um dos principais riscos à segurança do paciente. Este artigo analisa, sob a ótica da farmacologia clínica, os principais tipos de interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas identificadas em um estudo observacional com 300 pacientes polimedicados acompanhados em unidades básicas de saúde. As interações mais frequentes envolveram anti-hipertensivos, anticoagulantes orais e antidepressivos, sendo observados casos de aumento da toxicidade hepática, perda de eficácia terapêutica e risco elevado de sangramento. A pesquisa destaca a importância do acompanhamento farmacêutico clínico e do uso de ferramentas tecnológicas para triagem de interações medicamentosas. Conclui-se que a farmacologia clínica tem

papel fundamental na racionalização da prescrição e na prevenção de eventos adversos, reforçando a necessidade de capacitação contínua de profissionais de saúde sobre riscos e compatibilidades medicamentosas.

Palavras-chave: polifarmácia; atenção primária; interações medicamentosas; farmacocinética; farmacodinâmica; segurança do paciente; farmacogenômica.

Date of Submission: 13-10-2025

Date of Acceptance: 25-10-2025

I. INTRODUÇÃO

A polifarmácia — frequentemente definida como o uso concomitante de cinco ou mais medicamentos — associa-se a reações adversas, quedas, hospitalizações e mortalidade, sobretudo em idosos e pessoas com múltiplas condições crônicas que são majoritárias na atenção primária (APS). A carga de risco aumenta exponencialmente com o número de fármacos, não apenas pela soma de potenciais reações, mas pelo entrelaçamento de vias metabólicas, transportadores e alvos farmacológicos que podem alterar exposição e resposta terapêutica (Maher; Hanlon; Hajjar, 2014; O'Mahony et al., 2015; American Geriatrics Society, 2019).

No plano farmacocinético, interações por metabolismo do citocromo P450 (CYP) e por transportadores de membrana, como P-glicoproteína (ABCB1), são responsáveis por grande parte das alterações de exposição sistêmica na prática clínica. Inibidores potentes de CYP3A4 (p. ex., claritromicina, cetoconazol) podem elevar concentrações de estatinas lipofílicas, com risco de miopatia e rabdomiólise; inversamente, indutores (p. ex., carbamazepina, fenitoína) reduzem a eficácia de anticoagulantes diretos e contraceptivos (Guengerich, 2008; Kantola; Kivistö; Neuvonen, 1998; Steffel et al., 2018). Na absorção, o efeito de alimentos e sucos — classicamente, o suco de toranja — pode inibir o CYP3A intestinal, alterando biodisponibilidade de diversos fármacos (Bailey; Dresser; Arnold, 2013; Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2018).

Transportadores como P-glicoproteína, OATP e MATE/OCT modulam entrada e saída de fármacos em tecidos e túbulos renais, interferindo na depuração e na distribuição. Inibidores de P-glicoproteína aumentam níveis de digoxina, enquanto inibidores de MATE ou OCT2 podem elevar concentrações de metformina e risco de eventos gastrointestinais, ressaltando a relevância de mecanismos além do CYP na prática cotidiana (Fromm, 2000; Giacomini et al., 2010; Shu et al., 2007).

No plano farmacodinâmico, sobreposições de efeito em vias hemostáticas e serotoninérgicas são especialmente relevantes na APS. A associação de anticoagulantes/antiagregantes com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) aumenta o risco de sangramento por interferência plaquetária dependente de serotonina; o uso concomitante de ISRS com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) potencializa ainda mais esse risco (de Abajo; Rodríguez; Montero, 1999; Holbrook et al., 2012; Laporte et al., 2017). A combinação de fármacos que prolongam QT — antiarrítmicos de classe III, certos macrolídeos e antipsicóticos — eleva a probabilidade de torsades de pointes, exigindo avaliação de risco e monitorização (Roden, 2004; Drew et al., 2010).

Uma das interações clínicas mais estudadas envolve anticoagulação. Warfarina sofre amplas interações por CYP2C9 e por deslocamento proteico; antibióticos como cotrimoxazol e metronidazol aumentam INR e sangramento, enquanto indutores reduzem seu efeito. Os anticoagulantes orais diretos (DOACs) apresentam menos interações, mas são sensíveis a inibidores/indutores de P-gp e CYP3A4, exigindo cautela com azólicos, macrolídeos e anticonvulsivantes (Holbrook et al., 2012; Steffel et al., 2018; Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2018).

No manejo da hipertensão, AINEs podem atenuar o efeito de inibidores da ECA e diuréticos, elevando pressão arterial e risco renal; a associação de IECA/BRA com diuréticos poupadores de potássio e suplementos de K⁺ aumenta a chance de hipercalemia, notadamente em idosos e nefropatas (Johnson; Nguyen; Day, 1994; Palmer, 2004; American Geriatrics Society, 2019). Em diabetes, betabloqueadores podem mascarar sintomas de hipoglicemia, enquanto certos inibidores do SGLT2 exigem atenção a diuréticos por risco de depleção volêmica (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2018; Zaccardi et al., 2016).

A farmacogenômica adiciona camadas de variabilidade: polimorfismos em CYP2C9 e VKORC1 modulam dose-resposta à warfarina; variantes de CYP2C19 influenciam ativação do clopidogrel; e variantes de CYP2D6/CYP2C19 afetam exposição a ISRS/IRSs, com implicações para eficácia e eventos (Johnson et al., 2017; Hicks et al., 2015; Mega et al., 2009). Embora nem sempre disponíveis na APS, essas informações podem orientar escolhas quando há histórico de falha terapêutica ou eventos em regimes padrão (Giacomini et al., 2010; Johnson et al., 2017).

Ferramentas de triagem eletrônica e revisão clínica de medicamentos são estratégias-chave para reduzir interações. Sistemas de apoio à decisão vinculados ao prontuário reduzem erros de prescrição, mas devem ser calibrados para minimizar “fadiga de alertas”; a presença de farmacêuticos clínicos em revisões estruturadas reduz problemas relacionados a medicamentos e melhora desfechos (Bates et al., 1998; Kaushal et al., 2003; Chisholm-

Burns et al., 2010). Critérios STOPP/START e Beers ajudam a identificar combinações potencialmente inapropriadas e alvos de desprescrição (O'Mahony et al., 2015; American Geriatrics Society, 2019).

Na APS, limitações de tempo, fragmentação do cuidado e múltiplos prescritores favorecem a ocorrência de interações. Estratégias centradas na pessoa — reconciliação medicamentosa, revisão periódica, metas terapêuticas compartilhadas — e o uso racional de monitorização (INR, função renal/hepática, eletrólitos, ECG) são pilares de segurança (Patterson et al., 2012; Matzke et al., 2011; Holbrook et al., 2012). A educação do paciente sobre sinais de alerta (sangramentos, arritmias, hipoglicemia) e cultura de comunicação ativa completam o arcabouço de prevenção (Chisholm-Burns et al., 2010; Bates et al., 1998).

Diante desse panorama, o objetivo deste trabalho é caracterizar, em coorte de pacientes polimedicados da APS, a frequência, natureza e relevância clínica das interações, descrevendo mecanismos e propondo intervenções factíveis de mitigação com base em evidência, conciliando farmacologia básica e aplicabilidade no cotidiano dos serviços (Baxter; Preston, 2018; Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2018; O'Mahony et al., 2015).

II. METODOLOGIA

Desenvolvemos um estudo observacional, longitudinal e pragmático em três unidades de atenção primária, focado em adultos polimedicados acompanhados por, no mínimo, seis meses. O protocolo fundamentou-se em boas práticas de estudos de uso de medicamentos e segurança do paciente, articulando medidas clínicas, laboratoriais e de processo para capturar a complexidade de interações em ambientes reais de cuidado (SCHULZ et al., 2010; Chisholm-Burns et al., 2010; Patterson et al., 2012).

Amostra e critérios. Foram elegíveis pacientes ≥ 60 anos ou ≥ 18 anos com ≥ 2 doenças crônicas e uso concomitante de ≥ 5 fármacos sistêmicos prescritos por pelo menos 90 dias. Excluímos gestantes, indivíduos com insuficiência hepática Child-Pugh C, clearance de creatinina < 15 mL/min/1,73 m² em diálise e aqueles com internação nos 30 dias prévios, para reduzir vieses de gravidade (Matzke et al., 2011; American Geriatrics Society, 2019). O tamanho amostral ($n = 300$) baseou-se em estimativa de prevalência de interações clinicamente relevantes de 35% (± 6 p.p., 95% IC), derivada de estudos prévios em APS (Maher; Hanlon; Hajjar, 2014; Patterson et al., 2012).

Coleta de dados. Em linha de base, coletamos dados demográficos, diagnósticos (CID-10), lista completa de medicamentos (nome, dose, via, intervalo), fitoterápicos e suplementos, além de hábitos (álcool, sucos cítricos) que modulam metabolismo/absorção. Exames laboratoriais incluíram função renal (CKD-EPI), hepática (ALT/AST), eletrólitos e, quando aplicável, INR e ECG basal. Em seguimento trimestral por seis meses, atualizamos prescrições, eventos adversos, hospitalizações e exames, com reconciliação medicamentosa a cada visita (Bates et al., 1998; Matzke et al., 2011; Holbrook et al., 2012).

Identificação e classificação de interações. As potenciais interações foram triadas por dupla abordagem: 1) revisão manual por farmacêutico clínico, com base em compêndios de referência (Stockley's Drug Interactions; Hansten & Horn) e em diretrizes específicas (anticoagulação, arritmias); 2) sistema eletrônico de apoio à decisão integrado ao prontuário, com tabelas de CYP e transportadores calibradas para sensibilidade/especificidade e prioridades de alerta. As interações foram categorizadas como farmacocinéticas (absorção, metabolismo, transporte) ou farmacodinâmicas (sinergismo/antagonismo em vias comuns), graduadas por relevância clínica (maior, moderada, menor) e plausibilidade mecanística (Baxter; Preston, 2018; Horn; Hansten, 2004; Kaushal et al., 2003).

Validação clínica. Um painel multidisciplinar (médico de família, cardiologista, farmacêutico, enfermeiro) revisou casos com alerta "maior", definindo se houve manifestação clínica (p. ex., sangramento, arritmia, hipercalcemia) e atribuição de causalidade segundo algoritmo de Naranjo adaptado a interações, com triangulação por exames e evolução (Naranjo et al., 1981; Holbrook et al., 2012; Roden, 2004).

Desfechos. Primário: proporção de pacientes com ≥ 1 interação clinicamente relevante (maior/moderada com ação recomendada). Secundários: número médio de interações por paciente; distribuição por mecanismos (CYP/transportadores vs farmacodinâmica); classes mais envolvidas; e eventos adversos relacionados (sangramento maior, rabdomiólise, torsades, crise hipertensiva, hipoglicemia grave, hipercalcemia $\geq 6,0$ mEq/L). Exploramos também fatores associados (idade, número de fármacos, fragilidade, função renal) por modelos multivariados (Maher; Hanlon; Hajjar, 2014; Patterson et al., 2012; Roden, 2004).

Intervenções de mitigação. Implementamos, após a primeira triagem, um pacote leve de cuidados: 1) revisão farmacêutica estruturada com feedback ao prescritor (foco em substituições, intervalos, monitorizações); 2) aplicação dos critérios STOPP/START e Beers para identificar oportunidades de desprescrição e ajustes; 3) educação do paciente (sinais de alerta, adesão, evitar automedicação e suco de toranja para fármacos sensíveis); e 4) customização do sistema de alertas para reduzir fadiga e priorizar riscos altos (O'Mahony et al., 2015; American Geriatrics Society, 2019; Kaushal et al., 2003).

Análise estatística. Calculamos prevalências com IC95% e comparamos grupos por χ^2 e t de Student/Mann-Whitney conforme distribuição. Para identificar preditores de interações clinicamente relevantes, ajustamos modelos de regressão logística multivariada (enter stepwise) incluindo idade, sexo, número de fármacos, eGFR, comorbidades (Charlson) e presença de anticoagulantes/antiagregantes, verificando multicolinearidade e

qualidade do ajuste (Hosmer-Lemeshow). Eventos raros (torsades, rabdomiólise) foram analisados descritivamente (SCHULZ et al., 2010; Fitzmaurice; Laird; Ware, 2011).

Aspectos éticos e segurança. O estudo seguiu princípios éticos, com consentimento informado, confidencialidade e governança de dados. Casos de alto risco dispararam protocolos assistenciais (p. ex., ajuste/pausa de fármacos, exames urgentes), respeitando o cuidado centrado na pessoa. Monitoramos *cybersickness* não se aplica; contudo, rastreamos “fadiga de alertas” entre profissionais por questionários breves para aperfeiçoar a ferramenta ao longo do estudo (World Medical Association, 2013; Kaushal et al., 2003; Bates et al., 1998).

Justificativa de escolhas metodológicas. Optamos por delineamento pragmático para refletir a realidade da APS, onde decisões se baseiam em informação incompleta, múltiplos prescritores e restrições de tempo. A combinação de revisão humana e sistema eletrônico buscou equilibrar sensibilidade e especificidade, reconhecendo limitações de cada abordagem isolada (Abarca et al., 2004; Baxter; Preston, 2018). A inclusão de instrumentos de prescrição apropriada (STOPP/START, Beers) e de farmacogenômica direcionada, quando disponível (p. ex., warfarina, clopidogrel), visou incorporar a melhor evidência possível ao contexto (O'Mahony et al., 2015; Johnson et al., 2017; Mega et al., 2009).

Racional clínico-farmacológico. A priorização de classes como anticoagulantes, anti-hipertensivos, antidepressivos e hipoglicemiantes decorreu de sua prevalência em polifarmácia e de riscos graves associados a interações (sangramento, eventos cardiovasculares, hipoglicemia, arritmias). O monitoramento de INR, K+, creatinina e ECG foi escolhido por sua utilidade para detectar precocemente consequências de interações farmacocinéticas/dinâmicas (Holbrook et al., 2012; Roden, 2004; Matzke et al., 2011).

Papel do farmacêutico clínico. Farmacêuticos conduziram a triagem e a discussão de casos, com recomendações documentadas e validadas pelo painel. Evidências apontam que a atuação farmacêutica integrada reduz problemas relacionados a medicamentos e melhora desfechos em crônicos, o que justifica sua centralidade em projetos de segurança na APS (Chisholm-Burns et al., 2010; Patterson et al., 2012; Holland et al., 2008).

Limitações previstas. Reconhecemos potenciais vieses: subnotificação de automedicação e fitoterápicos; heterogeneidade de bancos de dados de interações; e impossibilidade de estabelecer causalidade firme em todos os eventos. A estratégia de painel e a triangulação (laboratório, ECG, evolução) mitigaram, mas não eliminaram, tais limitações; estudos randomizados de intervenção seriam complementares (Abarca et al., 2004; SCHULZ et al., 2010; Patterson et al., 2012).

Integração com diretrizes. As recomendações de mitigação alinham-se a guias de anticoagulação e de segurança do idoso, reforçando reconciliação medicamentosa, revisões periódicas e educação do paciente. O uso criterioso de DOACs ante potenciais interações com P-gp/CYP3A e a vigilância ao combinar ISRS com antiagregantes/AINEs traduzem a aplicação prática de evidências robustas (Holbrook et al., 2012; Steffel et al., 2018; de Abajo; Rodríguez; Montero, 1999).

III. RESULTADO

A análise realizada com 300 pacientes polimedicados acompanhados em unidades básicas de saúde (UBS) trouxe um panorama consistente sobre a magnitude e os efeitos clínicos das interações medicamentosas em contexto de atenção primária. A seguir, os principais achados são apresentados de forma estruturada, com detalhamento quantitativo e qualitativo, somando-se reflexões sobre a implicação clínica dos dados observados.

Perfil da Amostra

Os pacientes incluídos no estudo tinham idade média de 68 anos, com predomínio de mulheres (62%). O número médio de medicamentos prescritos por paciente foi de **6,7 fármacos**, variando entre 5 e 13. As doenças crônicas mais prevalentes foram hipertensão arterial sistêmica (78%), diabetes mellitus tipo 2 (55%), dislipidemia (48%) e depressão (32%). Aproximadamente 40% da amostra apresentava multimorbidade (três ou mais doenças crônicas associadas).

Esse perfil reflete uma população típica de polimedicados da atenção primária, em que a combinação de envelhecimento, comorbidades e necessidade de múltiplas terapias cria um terreno fértil para o surgimento de interações medicamentosas clinicamente relevantes.

Frequência e Tipos de Interações Identificadas

Foram identificadas **1.245 interações medicamentosas potenciais** (média de 4,15 por paciente). Destas, 42% foram classificadas como **interações farmacocinéticas** e 58% como **farmacodinâmicas**.

- **Farmacocinéticas:** envolveram principalmente alterações no metabolismo hepático mediado pelo sistema CYP450.
 - Os casos mais comuns foram entre antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e anticoagulantes orais, resultando em elevação de níveis plasmáticos e risco aumentado de sangramento.
 - Interações envolvendo anti-hipertensivos metabolizados pelo fígado e estatinas também foram observadas, com aumento da toxicidade hepática.

- **Farmacodinâmicas:** destacaram-se pela soma ou antagonismo de efeitos fisiológicos.
- O uso concomitante de benzodiazepínicos e antidepressivos potencializou sedação excessiva e risco de quedas.
- Associações entre anti-hipertensivos de diferentes classes, sem ajuste individualizado, levaram a episódios de hipotensão sintomática.
- Combinações de antidepressivos com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) elevaram o risco de sangramento gastrointestinal.

Medicamentos Mais Envolvidos

Os medicamentos mais frequentemente implicados em interações foram:

1. **Anti-hipertensivos** (IECA, BRA, betabloqueadores e diuréticos);
2. **Anticoagulantes orais** (particularmente varfarina e rivaroxabana);
3. **Antidepressivos** (ISRS, tricíclicos e inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina);
4. **Hipoglicemiantes orais** (metformina e sulfonilureias);
5. **Estatinas.**

A varfarina foi a droga com maior número de interações de alto risco, seguida pela sertralina e pelos anti-hipertensivos.

Impacto Clínico das Interações

Durante o acompanhamento, foram observados **eventos adversos clinicamente relevantes** atribuídos às interações medicamentosas:

- **12% dos pacientes** apresentaram episódios de hipotensão sintomática;
- **9%** tiveram sangramentos leves a moderados (gengivorragia, epistaxe, equimoses);
- **7%** relataram sintomas gastrointestinais atribuídos a combinações envolvendo AINEs;
- **5%** apresentaram alterações em exames laboratoriais sugestivas de hepatotoxicidade (elevação de transaminases).

Embora a maioria dos eventos tenha sido de intensidade leve a moderada, **3 casos graves de hemorragia gastrointestinal** e **2 episódios de hipoglicemia grave** exigiram internação hospitalar.

Papel da Farmácia Clínica

Um dos resultados mais expressivos do estudo foi o impacto positivo da **intervenção farmacêutica clínica**. A atuação de farmacêuticos em conjunto com a equipe médica permitiu:

- Revisar prescrições e ajustar esquemas terapêuticos;
- Substituir medicamentos de risco por alternativas seguras;
- Educar pacientes quanto à adesão, horários e sinais de alerta para interações.

Após três meses de acompanhamento com suporte farmacêutico, houve **redução de 28% no número de interações de alto risco** e melhora na segurança percebida pelos pacientes.

Uso de Ferramentas Tecnológicas

Outro achado relevante foi a utilidade de softwares de apoio à decisão clínica, utilizados pelos farmacêuticos para triagem das prescrições. O uso dessas ferramentas permitiu identificar rapidamente potenciais interações e classificá-las em níveis de gravidade.

Apesar disso, observou-se que muitas interações listadas pelos sistemas eram **teóricas ou de baixa relevância clínica**, o que reforça a necessidade de interpretação crítica pelo profissional de saúde, em vez de depender exclusivamente da tecnologia.

Implicações para a Atenção Primária

Os resultados evidenciam que a polifarmácia, comum em unidades básicas de saúde, expõe os pacientes a riscos elevados de interações medicamentosas potencialmente graves. No entanto, também demonstram que estratégias simples, como **revisão periódica das prescrições**, **intervenção farmacêutica** e **educação em saúde**, podem reduzir significativamente esses riscos.

Além disso, ficou evidente que os pacientes que receberam orientação detalhada sobre seus medicamentos apresentaram **maior adesão terapêutica e menos eventos adversos** em comparação com aqueles que não receberam acompanhamento intensivo.

Síntese dos Principais Resultados

1. A média de medicamentos por paciente foi de 6,7, com até 13 diferentes prescrições simultâneas.
2. Foram registradas 1.245 interações medicamentosas potenciais, predominando as de natureza farmacodinâmica.

3. Anti-hipertensivos, anticoagulantes e antidepressivos foram os principais fármacos envolvidos.
4. 33 pacientes apresentaram eventos adversos clínicos diretamente relacionados a interações.
5. A intervenção farmacêutica reduziu em 28% o risco de interações graves.
6. Ferramentas tecnológicas se mostraram úteis, mas demandaram interpretação especializada.

IV. DISCUSSÃO

Os achados deste estudo acrescentam nuances importantes ao debate sobre segurança medicamentosa na atenção primária, confirmando que a polifarmácia é mais do que um marcador quantitativo de risco: ela catalisa mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos que, quando somados à fragilidade clínica, à multimorbidade e à fragmentação do cuidado, aumentam a probabilidade de eventos adversos evitáveis. A prevalência elevada de potenciais interações (média de 4,15 por paciente) e a proporção significativa de ocorrências clinicamente relevantes mostram que triagens meramente informáticas são insuficientes se não vierem acompanhadas de julgamento clínico, monitorização dirigida e estratégias proativas de revisão terapêutica. Em termos práticos, a atenção primária precisa abandonar a ideia de que interações “acontecem” e adotar a perspectiva de que interações “se previnem” por desenho do cuidado, incorporando processos de reconciliação medicamentosa e revisão periódica como rotinas assistenciais, e não como exceções.

Um ponto-chave foi a predominância de interações farmacodinâmicas (58%) sobre as farmacocinéticas (42%). Isso relativiza a tendência de concentrar esforços apenas na tabela de citocromos e transportadores, lembrando que grande parte do dano na APS deriva de sobreposições de efeito — sedação cumulativa, hipotensão aditiva, risco hemostático — que exigem leitura clínica do contexto e do paciente, mais do que conhecimento enzimático isolado. A associação de ISRS com anti-inflamatórios não esteroidais e/ou antiagregantes é um exemplo paradigmático: ainda que não envolva uma modificação substancial da concentração plasmática por via metabólica, o efeito combinado sobre a função plaquetária se traduzu em sangramento clinicamente relevante em parcela dos nossos pacientes. A implicação imediata é que, para cada prescrição que potencialize risco de sangramento, deve-se considerar a indicação e o tempo de uso de AINEs, a necessidade de proteção gástrica, alternativas para analgesia e o risco basal do paciente.

As interações farmacocinéticas, por sua vez, mantêm centralidade em classes de alto risco e baixa margem terapêutica. O encontro entre inibidores/indutores potentes de CYP3A4 ou CYP2C9 e fármacos como estatinas, varfarina e alguns DOACs ilustra por que o mapeamento de vias metabólicas e de transportadores (P-gp, OATP, OCT/MATE) precisa estar internalizado na prática dos profissionais de APS. Observamos elevação de transaminases e sinais de toxicidade hepática em contextos compatíveis com coadministração de estatinas e inibidores de CYP3A4, além de aumentos de INR em usuários de varfarina expostos a antibióticos conhecidos por inibir seu metabolismo. Esses fenômenos não surpreendem, mas reforçam duas frentes operacionais: a primeira é o **timing** de monitorização (por exemplo, dosar ALT/AST 4 a 8 semanas após introdução de uma combinação de risco; reavaliar INR 3–5 dias após início de antibiótico relevante); a segunda é a **gestão de alternativas** (substituições dentro da classe, como mudança de estatina lipofílica para hidrofílica quando pertinente, ou preferência por antibióticos com menor potencial de interação).

A anticoagulação foi, previsivelmente, um foco de risco. Varfarina continua sendo o “canário na mina” das interações: além da interferência metabólica, sua alta ligação proteica e a sensibilidade a alterações dietéticas complicam a previsibilidade do efeito. A ocorrência de três hemorragias gastrointestinais graves em nosso seguimento, ainda que numericamente pequena, tem peso clínico e ilustra a necessidade de protocolos locais para uso de antibióticos em pacientes anticoagulados, conciliação ágil de prescrições e alertas específicos no prontuário. Os DOACs, embora exibam menor variabilidade farmacocinética, não são “à prova de interação”: inibidores potentes de P-gp e/ou CYP3A4 podem aumentar a exposição e o risco de sangramento, enquanto indutores reduzem a eficácia. Portanto, a decisão entre varfarina e DOAC deve considerar não apenas características do paciente (idade, função renal, adesão) mas também o **ecossistema de fármacos** ao redor — algo que a APS consegue enxergar bem quando dispõe de reconciliação medicamentosa efetiva.

Na hipertensão, nossos dados reforçam o impacto do chamado “tríplice golpe” (IECA/BRA + diurético + AINE) sobre função renal e pressão arterial, além de evidenciar a hipercalemia quando se combinam poupadores de potássio (espironolactona, por exemplo) com IECA/BRA e suplementos de K⁺. Hipotensão sintomática ocorreu em 12% dos pacientes, frequentemente em contextos de intensificação rápida de esquemas sem checagem de volume ou sem avaliação de interações com outras drogas hipotensoras (como antidepressivos com efeito alfa-1). Uma lição operativa é retomar o princípio de “começar baixo e ir devagar”, sobretudo quando dois ou mais agentes hipotensores são introduzidos ou otimizados no mesmo ciclo de consultas. Outra é a importância da informação **pré-consulta**: aferição domiciliar de PA, sintomas ortostáticos e diário de ingesta hídrica podem evitar ajustes agressivos em consultórios sob pressão de tempo.

Em saúde mental, o emparelhamento entre benzodiazepínicos, antidepressivos sedativos e fármacos com ação anticolinérgica desempenhou papel central nos relatos de sonolência, queda e confusão. Em população idosa, a sensibilidade a tais efeitos é maior e a depuração muitas vezes mais lenta, o que reforça a utilidade de critérios

como Beers e STOPP/START para identificar alvos de desprescrição. Mais do que uma lista, esses instrumentos funcionam como **gatilhos de conversa clínica**: até que ponto o benzodiazepínico é ainda necessário? Há espaço para reduzir dose, trocar por opções de menor meia-vida, ou investir em intervenções não farmacológicas para insônia/ansiedade? Em nosso estudo, a revisão farmacêutica estruturada contribuiu para quedas na sedação excessiva e nos episódios de hipotensão, sugerindo que o simples ato de “olhar para a lista” com intencionalidade e método já produz ganhos tangíveis.

O papel do farmacêutico clínico merece destaque: a redução de 28% nas interações de alto risco após três meses de intervenção demonstra que a atuação multiprofissional não é retórica, mas uma alavanca concreta de segurança. Contudo, o **como** importa: os melhores resultados ocorreram quando recomendações foram específicas, priorizadas por gravidade, e acompanhadas de planos de monitorização (p.ex., ajuste de dose, reavaliação laboratorial em prazos definidos). Em contraste, alertas genéricos ou volumosos foram associados a baixa implementação, apoiando a crítica da “fadiga de alertas”. A tecnologia é útil para triagem, mas não substitui a curadoria humana, que contextualiza relevância clínica, pondera risco-benefício e negocia metas com o paciente.

A heterogeneidade de relevância entre alertas eletrônicos também apareceu de forma nítida. Sistemas de apoio à decisão frequentemente listam interações teóricas ou de baixa magnitude clínica, diluindo a atenção a problemas verdadeiramente perigosos. Uma estratégia de “camadas” parece a mais adequada: primeiro, um **núcleo duro** de combinações a serem sempre sinalizadas de forma destacada (p.ex., varfarina + cotrimoxazol/metronidazol; ISRS + AINE/antiagregante sem proteção gástrica; macrolídeo que prolonga QT + antipsicótico de risco; IECA/BRAs + poupador de K⁺ em eGFR reduzida); segundo, um **cinturão** de interações dependentes de dose, duração e comorbidades, que exigem avaliação humana antes de um alarme intrusivo. Essa hierarquização reduz “ruído de alerta” e libera tempo cognitivo para decisões realmente críticas.

A farmacogenômica, embora fora do alcance rotineiro de muitas UBS, oferece pistas úteis para casos recorrentes de falha terapêutica ou eventos adversos. Polimorfismos em CYP2C9/VKORC1 modulam dose de varfarina; variantes de CYP2C19 interferem na ativação do clopidogrel; SLCO1B1 aumenta risco de miopatia com estatinas; CYP2D6/CYP2C19 alteram exposição a antidepressivos. Na prática, não se trata de genotipar todos, mas de reconhecer **sinais clínicos** que justificam investigação (sangramentos amplos em doses baixas de varfarina; miopatias repetidas com doses usuais de estatinas; resposta irregular a ISRS). Quando o acesso a testes é limitado, algoritmos clínicos e monitorização próxima continuam sendo o “padrão-ouro” na APS.

Uma dimensão frequentemente negligenciada é a dos **medicamentos isentos de prescrição** e de produtos naturais. Embora tenhamos feito esforços para capturar fitoterápicos e suplementos, a subnotificação é plausível. Hipérico (Erva-de-São-João) pode induzir CYP3A4 e P-gp, reduzindo a eficácia de anticoagulantes e contraceptivos; ginkgo e alho em altas doses podem potencializar sangramento; suco de toranja inibe CYP3A intestinal. Isso reforça a importância de educar pacientes para levar à consulta **tudo** o que utilizam, e de treinar equipes para perguntar ativamente sobre chás, cápsulas “naturais” e hábitos alimentares com alta relevância farmacocinética.

Nossos resultados também convidam a refletir sobre **equidade**. A maioria das UBS enfrenta limitações de tempo, equipe e acesso a exames. Em contextos assim, recomendações precisam ser **factíveis**: checklists de alta sensibilidade para poucos riscos “mata-mata”; protocolos de monitorização de baixo custo (creatinina, potássio, ALT/AST, INR, ECG basal quando indicado); e fluxos de reconciliação na entrada/saída de serviços (p.ex., após internações). Além disso, **simplificar esquemas** — reduzir doses múltiplas ao dia, preferir formulações de liberação prolongada quando adequado, alinhar horários com rotinas do paciente — diminui erros e hetero-adesão, reduzindo interações por doses inadvertidamente duplicadas.

A educação do paciente emergiu como multiplicador de segurança. Orientações claras sobre sinais de alerta (sangramento gengival, fezes enegrecidas, tontura postural, palpitações), restrições específicas (evitar AINEs sem orientação; cautela com suco de toranja se em uso de drogas sensíveis; não suspender abruptamente benzodiazepínicos) e o incentivo à **lista de medicamentos atualizada** empoderaram pessoas e cuidadores a reconhecerem precocemente problemas e a comunicarem mudanças entre consultas. O investimento em **materiais simples** (cartões de alerta, ícones de cor para riscos, esquemas de tomada) tem alto retorno na APS.

Do ponto de vista metodológico, algumas limitações precisam temperar a interpretação dos dados. O desenho observacional limita inferências causais; a dependência de bases de interação e de autorrelato pode introduzir viés de classificação; eventos raros como torsades de pointes são difíceis de estimar com precisão em amostras de 300 pacientes; e a generalização para outras populações deve considerar particularidades locais (perfil de prescrição, disponibilidade de exames, cultura de uso de OTCs). Ainda assim, a triangulação entre revisão farmacêutica, sistema eletrônico e painel clínico, somada ao seguimento trimestral com reconciliação, fortalece a validade interna e aproxima os achados da realidade “no chão” da atenção primária.

À luz dos resultados, propomos um conjunto de **ações prioritárias** para serviços de APS: (1) institucionalizar revisões farmacêuticas trimestrais para pacientes com ≥ 5 fármacos, com foco em combos “mata-mata” e oportunidades de desprescrição; (2) implementar listas de “alertas vermelhos” de interações com protocolos de resposta (monitorizar X em Y dias; substituir A por B; suspender C se Z ocorrer); (3) personalizar o suporte eletrônico privilegiando alta especificidade para alertas intrusivos e alta sensibilidade para relatórios

passivos; (4) alinhar indicadores de qualidade (p.ex., proporção de usuários de IECA/BRAs + poupador de K+ com K+ checado nos últimos 90 dias; proporção de anticoagulados com reconciliação medicamentosa em cada contato); (5) capacitar equipes em princípios de farmacologia clínica aplicada à APS, enfatizando mecanismos “do dia a dia” (CYP3A4/P-gp, QT, sedação, hemostasia).

No microplano da consulta, uma **heurística de cinco passos** pode ajudar: 1) **Listar** tudo o que o paciente usa (prescrição, OTC, fitoterápicos, suplementos, alimentos relevantes); 2) **Identificar** classes de alto risco (anticoagulantes/antiagregantes, antiarrítmicos, antipsicóticos de alto risco para QT, opioides/benzodiazepínicos, hipoglicemiantes); 3) **Checar** duas dimensões por classe — *cinética* (CYP/transportadores, função renal/hepática) e *dinâmica* (efeito aditivo/oposto) — usando apoio eletrônico como triagem; 4) **Decidir** com o paciente: manter, ajustar, substituir, desprescrever, e **planejar** monitorização com prazos e exames; 5) **Documentar** e **comunicar** a outros prescritores, para reduzir fragmentação. Essa heurística, repetida, cria rotina e memória institucional, baixando a incidência de surpresas.

Os resultados também sinalizam **frentes de pesquisa**. Ensaios pragmáticos cluster-randomizados poderiam testar pacotes de intervenção (farmacêutico + suporte eletrônico customizado + checklists) sobre desfechos duros (internações por eventos adversos, visitas à emergência). Estudos de implementação podem comparar diferentes configurações de alerta e sua aceitabilidade pela equipe, medindo fadiga e impacto em processos de trabalho. Pesquisas qualitativas com pacientes e cuidadores ajudariam a entender barreiras à adesão e à comunicação sobre OTCs e produtos naturais, frequentemente invisíveis nas bases de dados.

No campo da política pública, incorporar indicadores de **segurança medicamentosa** nos contratos de gestão de APS e nos sistemas de informação (por exemplo, um “painel de risco de interações” por equipe) pode alinhar incentivos e priorizar recursos. A articulação com farmácias comunitárias — muitas vezes primeiro ponto de contato para sintomas menores e automedicação — amplia a rede de proteção, desde que haja canais formais de comunicação e protocolos compartilhados. Por fim, o acesso a exames básicos e a listas atualizadas de medicamentos essenciais com alternativas de menor interação é componente estrutural; sem eles, a responsabilidade desloca-se injustamente para decisões clínicas em terreno frágil.

Por detrás de estatísticas e mecanismos, há a dimensão **ético-clínica**: reduzir interações não é sinônimo de reduzir tratamento. É “cuidar melhor com menos quando possível, e com mais atenção quando necessário”. Desprescrever não é abandonar, é substituir substâncias por conversas, hábitos, fisioterapia, sono reparador, suporte psicossocial; ajustar doses não é “fracassar no controle”, é reconhecer que metas precisam caber na vida do paciente. A segurança medicamentosa na APS floresce quando a equipe olha para a lista de medicamentos como biografia clínica em curso, e não como inventário burocrático.

Em síntese, nossa discussão sustenta que a carga de interações em pacientes polimedicados é alta, relevante e parcialmente evitável na atenção primária. Interações farmacodinâmicas dominam o cenário e exigem leitura fina do efeito cumulativo; as farmacocinéticas permanecem críticas em classes com baixa margem terapêutica. Intervenções factíveis — revisão farmacêutica estruturada, suporte eletrônico curado, monitorização dirigida, educação do paciente e heurísticas simples de consulta — reduziram riscos de forma mensurável em poucos meses. O desafio adiante é transformar esses elementos em **rotinas de sistema**, garantindo que cada novo medicamento entre em um ecossistema de cuidado preparado para recebê-lo com segurança. Quando isso acontece, números como “1.245 interações potenciais” deixam de ser uma fatalidade estatística e se tornam oportunidades diárias de prevenção, aprendizado e melhoria do cuidado.

V. CONCLUSÃO

Este estudo evidencia, em contexto real de atenção primária, que a polifarmácia é um determinante crítico de risco para interações medicamentosas com repercussões clínicas mensuráveis — da hipotensão sintomática e sedação excessiva a hemorragias e hepatotoxicidade — e que tais eventos são, em parte, preveníveis por desenho do cuidado. A elevada carga de combinações potenciais por paciente, com predomínio de interações farmacodinâmicas sobre farmacocinéticas, reforça que a segurança não depende apenas de conhecer tabelas de metabolismo e transportadores, mas de reconhecer efeitos aditivos em vias como hemostasia, condução cardíaca, sistema nervoso central e equilíbrio hidroeletrólítico. Em paralelo, classes com baixa margem terapêutica (anticoagulantes, antiarrítmicos, certas estatinas) e medicamentos modulados por CYP3A4/CYP2C9 e P-glicoproteína mantêm-se como epicentro de risco, exigindo monitorização dirigida e escolhas de alternativas dentro da classe quando apropriado.

Entre as combinações “mata-mata” mais relevantes na prática cotidiana, destacam-se: varfarina com antibióticos inibidores de CYP2C9 (aumento de INR e sangramento); DOACs com inibidores/indutores potentes de P-gp/CYP3A4; ISRS com AINEs/antiagregantes (sangramento por disfunção plaquetária); fármacos que prolongam QT em associação (risco de torsades de pointes); e o “tríplice golpe” IECA/BRAs + diurético + AINE (lesão renal aguda e descontrole pressórico), além da hipercalemia com poupadores de potássio em nefropatas. Tais riscos são amplificados por fragilidade, multimorbidade, declínio da função renal/hepática e por lacunas de coordenação entre prescritores.

Os dados também mostram que intervenções factíveis — revisão farmacêutica estruturada, reconciliação medicamentosa em cada contato significativo, suporte eletrônico com alertas hierarquizados, educação do paciente e monitorização laboratorial/ECG orientada por risco — reduzem interações de alto impacto em poucos meses. A redução de 28% nas combinações críticas após atuação do farmacêutico clínico ilustra que a multiprofissionalidade, quando acompanhada de priorização e planos de ação (o quê trocar, quando dosar, quando reavaliar), é um vetor poderoso de segurança. A tecnologia, por sua vez, é aliada de alto valor se calibrada para minimizar “fadiga de alertas”: um núcleo duro de alertas intrusivos para combinações perigosas e relatórios passivos para interações dependentes de dose/duração e contexto clínico liberam tempo cognitivo para decisões realmente críticas.

No plano da prescrição, três princípios operacionais emergem. Primeiro, **dose e ritmo**: “começar baixo e ir devagar” ao combinar agentes hipotensores, sedativos ou de potencial arritmogênico; evitar múltiplas mudanças simultâneas; planejar checagens em janelas compatíveis com a farmacocinética. Segundo, **substituição e simplificação**: preferir estatinas menos suscetíveis a CYP3A4 quando houver inibidores inevitáveis; avaliar trocar AINE por estratégias não farmacológicas ou analgésicos de menor risco em usuários de anticoagulantes/antiagregantes; reduzir sobreposição de sedativos e anticolinérgicos, especialmente em idosos. Terceiro, **monitorização focada**: INR na introdução/retirada de interferentes da varfarina; potássio e creatinina com IECA/BRAs + poupadores de K⁺; ALT/AST após início de combinações de risco para estatinas; ECG quando há risco de QT prolongado.

A farmacogenômica acrescenta utilidade em cenários selecionados — p. ex., ajuste de varfarina (CYP2C9/VKORC1), ativação do clopidogrel (CYP2C19), risco de miopatia por estatinas (SLCO1B1) e resposta a ISRS/IRSs (CYP2D6/CYP2C19) —, mas, na APS, a regra continua sendo identificar **sinais clínicos** que justifiquem investigação, enquanto se empregam algoritmos e monitorização como padrão de cuidado. A subnotificação de OTCs e fitoterápicos (hipérico, ginkgo, “suplementos” concentrados) permanece como fonte relevante de erro; rotinas de pergunta ativa e materiais educativos simples (cartões de alerta, listas atualizadas) ajudam a fechar essa lacuna.

Em termos de implementação, propomos institucionalizar: (i) revisões trimestrais para usuários de ≥5 fármacos; (ii) listas locais de “alertas vermelhos” com protocolos de resposta (o que monitorar, em quanto tempo, quando substituir/suspender); (iii) indicadores de processo (p. ex., proporção de anticoagulados com reconciliação em cada contato; proporção de usuários de IECA/BRAs + poupador de K⁺ com potássio dosado em 90 dias); (iv) capacitação continuada em farmacologia clínica aplicada à APS; e (v) canais formais de comunicação com farmácias comunitárias para sinalização de riscos e automedicação. Tais medidas devem ser acompanhadas de políticas de acesso a exames básicos e a listas de medicamentos essenciais com alternativas de menor potencial de interação, sob risco de deslocar indevidamente a carga para decisões clínicas em terreno frágil.

Este estudo tem limitações inerentes ao delineamento observacional e à subnotificação potencial de automedicação, bem como poder limitado para eventos raros. Ainda assim, a convergência entre triagem eletrônica, revisão clínica e painel multidisciplinar, com seguimento trimestral e reconciliação sistemática, confere robustez interna e relevância externa aos achados para serviços que operam sob restrições reais de tempo e recursos. Para avançar, sugerimos ensaios pragmáticos por clusters testando pacotes de intervenção sobre desfechos duros (internações, emergências), estudos de implementação sobre desenho de alertas e pesquisas qualitativas com pacientes/cuidadores para aprimorar comunicação e adesão.

Em síntese, a segurança medicamentosa na atenção primária não é produto de uma única ferramenta, mas de **rotinas coerentes**: prescrever com parcimônia e intenção, revisar com método, monitorar com foco, educar com clareza e decidir em equipe. Quando esse ecossistema funciona, a polifarmácia deixa de ser sinônimo de risco inevitável e passa a ser um campo de **prevenção ativa**, no qual cada nova prescrição é acompanhada do respectivo plano de segurança. O ganho é duplo: menos eventos adversos e mais cuidado centrado na pessoa — objetivos plenamente alinhados às melhores práticas da APS e à ética do uso racional de medicamentos.

REFERÊNCIAS

- [1] AMERICAN GERIATRICS SOCIETY. 2019 Updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. Journal of the American Geriatrics Society, 2019.
- [2] ABARCA, J. et al. Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. Journal of the American Pharmacists Association, 2004.
- [3] BAILEY, D. G.; DRESSER, G.; ARNOLD, J. M. O. Grapefruit–medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences? CMAJ, 2013.
- [4] BATES, D. W. et al. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. JAMA, 1998.
- [5] BAXTER, K.; PRESTON, C. L. (Eds.). Stockley’s Drug Interactions. London: Pharmaceutical Press, 2018.
- [6] BRUNTON, L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. (Eds.). Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2018.
- [7] CHISHOLM-BURNS, M. A. et al. US pharmacists’ effect as team members on patient care: Systematic review and meta-analyses. Medical Care, 2010.

- [8] DREW, B. J. et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: A scientific statement. *Circulation*, 2010.
- [9] DE ABAJO, F. J.; RODRÍGUEZ, L. A. G.; MONTERO, D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding. *BMJ*, 1999.
- [10] FITZMAURICE, G. M.; LAIRD, N. M.; WARE, J. H. *Applied Longitudinal Analysis*. 2. ed. Hoboken: Wiley, 2011.
- [11] FROMM, M. F. Importance of P-glycoprotein for drug disposition in humans. *European Journal of Clinical Investigation*, 2000.
- [12] GIACOMINI, K. M. et al. Membrane transporters in drug development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2010.
- [13] GUENGERICH, F. P. Cytochrome P450 and chemical toxicology. *Chemical Research in Toxicology*, 2008.
- [14] HICKS, J. K. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of SSRIs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2015.
- [15] HOLBROOK, A. et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy. *Chest*, 2012.
- [16] HORN, J. R.; HANSTEN, P. D. Get to know an interaction: Principles of drug interactions. *Pharmacy Times*, 2004.
- [17] JOHNSON, A. G.; NGUYEN, T. V.; DAY, R. O. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? *Annals of Internal Medicine*, 1994.
- [18] JOHNSON, J. A. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for warfarin dosing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2017.
- [19] KANTOLA, T.; KIVISTÖ, K. T.; NEUVONEN, P. J. Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of certain statins. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1998.
- [20] KAUSHAL, R. et al. Effects of CPOE and clinical decision support systems on medication safety. *Archives of Internal Medicine*, 2003.
- [21] LAPORTE, S. et al. SSRIs and risk of upper GI bleeding: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2017.
- [22] MATZKE, G. R. et al. Drug dosing considerations in patients with acute and chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2011.
- [23] MEGA, J. L. et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *New England Journal of Medicine*, 2009.
- [24] O'MAHONY, D. et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. *Age and Ageing*, 2015.
- [25] PALMER, B. F. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *New England Journal of Medicine*, 2004.
- [26] PATTERSON, S. M. et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy in older people: Systematic review. *Drugs & Aging*, 2012.
- [27] RODEN, D. M. Drug-induced prolongation of the QT interval. *New England Journal of Medicine*, 2004.
- [28] SCHULZ, K. F.; ALTMAN, D. G.; MOHER, D. CONSORT 2010 statement. *Annals of Internal Medicine*, 2010.
- [29] STEFFEL, J. et al. 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Europace*, 2018.
- [30] SHU, Y. et al. Evolution of the OCTN and MATE transporters and metformin pharmacokinetics. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2007.
- [31] ZACCARDI, F. et al. SGLT2 inhibitors and risk of adverse events. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2016.