

Polimedição em Idosos Submetidos a Tratamento Oncológico

doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n4.379>

Polymedication in Elderly Submitted to Oncological Treatment

Polimedicación en Personas Mayores Recibiendo el Tratamiento Oncológico

Brenda Laleska Pinheiro Alves¹; Vanessa Graciele Nunes da Silva²; Idilva Bacellar Martins Oliveira Silva Caetano³; Annemeri Livinalfi⁴; Maria Luiza Cruz⁵

Resumo

Introdução: O paciente idoso com câncer possui risco potencial de polimedição pelo aumento de comorbidade e complexidade do tratamento do câncer que, muitas vezes, inclui múltiplos antineoplásicos e medicamentos de suporte. **Objetivo:** Identificar a frequência de polimedição, o uso de medicamentos potencialmente inapropriados e a interação medicamentosa em pacientes idosos com câncer. **Método:** Coletaram-se informações sociodemográficas, farmacológicas e clínicas de 20 pacientes idosos (≥65 anos) com câncer, polimedicados (≥cinco medicamentos), de julho a agosto de 2016, em um ambulatório em São Luís – MA, por meio de prontuário eletrônico e questionários aplicados em entrevistas. Para análise dos dados, utilizaram-se as ferramentas: Classificação Anatômica Terapêutica Química, Micromedex®, Drugs®, Lexicomp® e o Manual de fitoterápicos da Anfarmag. O *Beers Criteria* 2015 foi utilizado para identificação dos medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. **Resultados:** Entre os pacientes, 70% eram do sexo masculino, com idade média de 73 anos (DP=7,9). Os tipos de câncer mais prevalentes foram os de próstata e mama. Quanto às comorbidades, as cardiovasculares e as endócrinas foram as mais relatadas. Foram identificados 134 medicamentos prescritos e de automedição, dos quais, 41 eram antineoplásicos. Oitenta por cento dos pacientes estavam expostos a risco potencial de interação medicamentosa, totalizando 90 (63,2% de gravidade moderada, 21,2% importante e 8,8% menor). Detectaram-se quatro interações envolvendo plantas medicinais e sete medicamentos inapropriados para idosos em 20% e 65% dos pacientes, respectivamente. **Conclusão:** Entre os pacientes incluídos neste estudo, verificou-se a ocorrência de polimedição, de interações medicamentosas potenciais e do uso de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos.

Palavras-chave: Polimedição; Neoplasias/tratamento farmacológico; Antineoplásicos; Idoso.

Abstract

Introduction: The elderly patient with cancer has potential risk of polymedication due to the increase of comorbidity and complexity of the cancer treatment, which often includes multiple antineoplastic and supportive medications. **Objective:** The objective is to identify the frequency of polypharmacy, potentially inappropriate medication use and drug interaction in elderly patients with cancer. **Method:** It was collected sociodemographic, pharmacological and clinical information from 20 elderly patients (≥ 65 years) with cancer, polymedicated (≥five drugs), from July to August 2016, in an outpatient clinic in São Luís, MA through electronic chart and questionnaires applied in interviews. To analyze the data, it was used the: Anatomical Therapeutic Chemical (ATC), Micromedex®, Drugs®, Lexicomp® and the Anfarmag Phytotherapy Guideline. *Beers Criteria* 2015 was used to identify potentially inappropriate medication for the elderly. **Results:** Among the patients, 70% were males, with a mean age of 73 years (SD=7.9). The most prevalent types of cancer were prostate cancer and breast. Cardiovascular and endocrine comorbidities were the most reported. A total of 134 drugs prescribed and self-medication were identified, of which 41 were antineoplastic. Eighty percent of the patients were exposed to potential risk of drug interaction, totaling 90 (63.2% of moderate, 21.2% of significant and 8.8% of mild severity). There were 4 interactions involving medicinal plants and seven inappropriate medications in use by 20% and 65% of the elderly patients, respectively. **Conclusion:** Among the patients included in this study, it was verified the occurrence of polypharmacy, potential drug interactions and the use of potentially inappropriate medications for the elderly.

Key words: Polypharmacy; Neoplasms/drug therapy; Antineoplastic Agents; Aged.

Resumen

Introducción: Un paciente con cáncer de edad avanzada tiene riesgo potencial de polimedicación debido a mayor comorbilidad y complejidad del tratamiento del cáncer, que incluye múltiples medicamentos antineoplásicos y de soporte. **Objetivo:** Identificar la frecuencia de polifarmacia, de uso de medicamentos potencialmente inapropiados e interacciones medicamentosa en personas mayores con cáncer. **Método:** En el período de julio a agosto de 2016, en ambulatorio en São Luís – MA, se recolectó informaciones sociodemográficas, farmacológicas y clínicas de 20 pacientes ancianos (≥ 65 años) con cáncer, polimedicados (≥ cinco medicamentos), por medio de recolección en registro médico electrónico y cuestionarios. Para análisis de datos, se utilizaron herramientas como Clasificación Anatômica Terapêutica Química, Micromedex®, Drugs®, Lexicomp® y Manual de fitoterápicos de la Anfarmag. *Beers Criteria* 2015 se utilizó para identificar los medicamentos potencialmente inapropiados para ancianos. **Resultados:** Entre los pacientes, 70% eran del sexo masculino, con edad promedio de 73 años (DP=7,9). Los tipos de cáncer más prevalentes fueron de próstata y mama. En cuanto a las comorbidades, las cardiovasculares y endocrinas fueron las más relatadas. Se identificaron 134 prescripciones y automedicación, de los cuales 41 antineoplásicos. 80% de pacientes estaban expuestos a interacción medicamentosa, totalizando 90 (63,2% de gravedad moderada, 21,2% importantes y 8,8% leves). Se detectaron 4 interacciones que involucra plantas medicinales y siete medicamentos inapropiados para ancianos en el 20% y 65% de los pacientes, respectivamente. **Conclusión:** Entre los pacientes incluidos en estudio, verificamos aparición de polifarmacia, riesgos de posibles interacciones medicamentosas y el uso de medicamentos potencialmente inapropiados para los ancianos.

Palabras clave: Polifarmacia; Neoplasias/tratamiento farmacológico; Antineoplásicos; Ancianos.

¹ Hospital São Domingos. São Luís (MA), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-2193-8394>

² Raia Drogasil. São Paulo (SP), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-2456-7215>

³ Hospital Municipal Djalma Marques. São Luís (MA), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-4313-5987>

⁴ CF ONCO. Jundiaí (SP), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-2091-9113>

⁵ Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Maranhão. São Luís (MA), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-5554-5794>

Endereço para correspondência: Brenda Laleska Pinheiro Alves. Rua H, quadra 6, nº 23 – Maranhão Novo. São Luís (MA), Brasil. CEP 65061-410. E-mail: v.graciele4@gmail.com



INTRODUÇÃO

O Brasil está em processo de envelhecimento demográfico com consequente aumento na demanda dos serviços de saúde¹. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a população brasileira tende a crescer nas próximas décadas. Estima-se que, em 2043, um quarto da população brasileira terá idade superior a 60 anos². De acordo com Nunes et al.³, o Estudo Longitudinal da Saúde dos Idosos Brasileiros (ELSI-BRASIL) identificou que, em um total de 9.412 indivíduos, 67,8% estavam na faixa etária de 65 a 69 anos e apresentaram duas ou mais doenças³.

Em 2016, as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) foram responsáveis por 74% do total de mortes no Brasil, destacando-se as doenças cardiovasculares (28%) e as neoplasias malignas (18%)⁴. Os idosos estão mais susceptíveis ao câncer por conta de anos de exposição a agentes cancerígenos, diminuição nos parâmetros de reparação celular e presença de morbidades⁵. Pacientes idosos com câncer, em tratamento com antineoplásicos, apresentam toxicidades que exigem medicamentos de suporte para manejá-las, contribuindo para a polifarmácia⁶.

A polifarmácia ou polimedicação é comumente vista em pacientes idosos e pode ser definida qualitativa, quando refere-se à prescrição, administração ou uso de mais medicamentos do que está clinicamente indicado ao paciente, e quantitativa, quando se refere ao número de medicamentos consumidos⁷. O termo polifarmácia está associado a muitas consequências negativas como não adesão ao tratamento, interações medicamentosas e aumento de custo com saúde⁸.

Apesar dos possíveis efeitos negativos, a polifarmácia pode ser necessária para pacientes com condições clínicas, na qual a farmacoterapia foi otimizada e prescrita com melhor evidência científica disponível, com intenção de oferecer melhor qualidade de vida ao paciente e aumentar sua sobrevida⁹. Os medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) para idosos são fármacos associados ao risco de causar efeitos colaterais superiores aos benefícios, não são custo-efetivos e possuem escolhas disponíveis para substituí-los. Mesmo com diversas evidências demonstrando os riscos dos MPI, ainda são prescritos e muitas vezes escolhidos como tratamento de primeira linha¹⁰.

A interação medicamentosa pode ser definida como um evento clínico em que as ações e efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, fitoterápico ou alimento. Quando administrados concomitantemente, podem atuar de forma independente ou interagir reduzindo ou elevando os efeitos terapêuticos ou tóxicos¹¹.

À vista do exposto e, considerando a escassez de estudos sobre a temática, especificamente em idosos brasileiros

com câncer, o presente estudo teve por objetivo identificar a frequência de polifarmácia, o uso de MPI e possíveis interações medicamentosas clinicamente relevantes em pacientes idosos com câncer em um ambulatório de oncologia em um Hospital localizado no município de São Luís – MA.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de casos múltiplos, descritivo, não comparativo, com amostra por conveniência de 20 pacientes com idade ≥ 65 anos, de ambos os sexos, submetidos a tratamento oncológico, atendidos no ambulatório de quimioterapia de um hospital da rede privada no município de São Luís, Maranhão. Consideraram-se os seguintes critérios de inclusão: aceitação dos pacientes em responder ao questionário, assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), idade ≥ 65 anos, qualquer tipo de câncer e estar em tratamento oncológico com medicamentos de uso oral e/ou intravenoso. Foram considerados, como critério de exclusão, paciente com câncer de pele não melanoma, por não ser tratado com quimioterapia, e presença de déficit cognitivo que impedisse a compreensão das informações.

Estabeleceu-se a coleta dos dados em duas entrevistas em virtude do tempo necessário para coleta e por ser oportuno para oferta do serviço e coleta das informações sobre os medicamentos, no período de agosto a setembro de 2016.

Na primeira entrevista, aplicou-se um questionário desenvolvido pelos pesquisadores para obtenção de dados sociodemográficos, comorbidades e dados farmacológicos como dose, apresentação, posologia e tempo de uso, sobre os medicamentos de uso contínuo - isentos de prescrição, automedicação, suplementos, antineoplásicos, hormonioterapia e fitoterapia. Solicitou-se, aos pacientes, a apresentação desses medicamentos na segunda entrevista.

Os medicamentos citados pelos pacientes foram classificados de acordo com a Classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC), adotada pela Organização Mundial da Saúde (OMS)¹², seguindo o nível um, que classifica os fármacos por órgãos e sistemas em que atuam. Considerou-se polifarmácia a utilização de cinco ou mais medicamentos, conforme definido pela *National Comprehensive Cancer Network*¹³. Não foi realizada análise qualitativa da polifarmácia, apenas quantitativa.

As interações medicamentosas foram consultadas e avaliadas nas bases de dados: Micromedex Solutions®, Drugs®, Lexicomp® e compararam-se as informações obtidas em cada uma. Para tal, cruzaram-se os medicamentos antineoplásicos de uso domiciliar e ambulatorial com

os medicamentos utilizados para tratar comorbidades e de suporte de cada paciente. Para classificação de gravidade, utilizou-se o Micromedex®, que classifica as interações em contraindicadas, importantes, moderadas e secundárias (menor). Neste estudo, foram identificadas interações medicamentosas de gravidade importante, moderada e secundária; não foram identificadas interações contraindicadas nos medicamentos utilizados pelos pacientes. Consideraram-se as interações de gravidade importante por apresentarem risco à vida e/ou por requerer intervenção médica para diminuir ou evitar efeitos adversos graves. As interações envolvendo plantas medicinais foram identificadas usando o Manual de Fitoterápicos da Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais (Anfarmag)¹⁴.

A detecção de MPI para idosos foi realizada com base no *Beers Criteria* 2015¹⁰ que consiste em uma lista de medicamentos que foram associados a desfechos negativos à saúde do idoso, incluindo confusão, quedas e mortalidade.

Para a análise estatística, criou-se um banco de dados no *Microsoft Office Excel*® 2007 e aplicou-se análise estatística descritiva para as variáveis quantitativas por meio do programa *BioEstat* (versão 5.3). Para as variáveis qualitativas, utilizou-se proporção.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde foi realizada a pesquisa, obtendo aprovação sob parecer n.º 1.663.523 e foi desenvolvido dentro dos padrões estabelecidos pela Resolução n.º 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e pela Declaração de *Helsinki* de 2013. Todos os pacientes estavam de acordo e assinaram o TCLE.

RESULTADOS

Entre os 20 pacientes do estudo, houve uma predominância do sexo masculino (70%), com idade mínima de 65 e máxima de 91 anos, com média de 73 anos (DP=7,9). O câncer de próstata foi o tipo de câncer mais comum (25%), seguido por mama e cólon (20% cada), mieloma múltiplo (15%), pulmão, reto, bexiga e linfoma (5% cada um). As comorbidades mais relatadas foram hipertensão arterial sistêmica (65%), *diabetes mellitus* e dislipidemias (45%) e osteoporose (25%), ressaltando que todos os pacientes estavam acometidos por no mínimo uma e no máximo quatro comorbidades.

Detectaram-se 134 medicamentos (Quadro 1) e 14 suplementos minerais prescritos e/ou utilizados como automedicação, com uma média de 6,7 medicamentos por paciente (DP=2,5), dos quais, 41 (30,6%) eram medicamentos destinados à terapia antineoplásica e 93 (69,4%) ao tratamento das doenças associadas à neoplasia ou enfermidades crônicas desenvolvidas anteriormente. Os medicamentos mais utilizados foram: pantoprazol (9%), ácido acetilsalicílico (9%), fluoruracila (9%), metoprolol (8%), sinvastatina (8%), morfina (8%), ácido zoledrônico (8%) e omeprazol (2,2%). Havia 15 (75%) pacientes polimedicados, em uso de cinco ou mais medicamentos (5 a 12).

Identificaram-se 90 interações medicamentosas, sendo 59 com medicamentos distintos em 16 (80%) pacientes, obtendo-se uma mediana de quatro interações/indivíduo. De acordo com a classificação de gravidade do Micromedex®, 57 (63,3%) foram identificadas como moderadas, 20 (22,2%) como importantes, e oito (8,8%)

Quadro 1. Medicamentos utilizados pelos 20 idosos conforme a Classificação Anatômica Terapêutica Química, 2019

Grupo anatômico	Subgrupo farmacológico	Código*	Medicamento (n)	Subgrupo farmacológico	Código*	Medicamento (n)
Trato alimentar e metabolismo	Úlcera péptica e refluxo gastroesofágico	A02BC01	Omeprazol (3)	Suplemento mineral	A12AX	Cálcio (3)
		A02BC02	Pantoprazol (4)		A12AA03	Gluconato de cálcio (1)
	Antiácidos	A02AC01	Carbonato de cálcio (1)	Anti-inflamatórios intestinais	A07EC02	Mesalazina (1)
	Antieméticos e antiúlcera	A04AA01	Ondansetrona (1)	Redutores da glicemia	A10BA02	Metformina (2)
		Insulina e análogos	A10AB05		Insulina asparte (1)	A10BK03
	Gastrointestinais funcionais		A03AX13	Simeticona (1)	A10BB09	Gliclazida (2)
		A03AA05	Trimebutina (1)	A10BX02	Repaglinida (1)	
		A03FA01	Metoclopramida (1)	A10BH02	Vildagliptina (1)	
	Propulsores	A03FA03	Domperidona (1)	Combinações multivitamínicas	A10BB01	Glibendâmina (1)
					A11AA03	Multivitamínicos (6)
Sangue e órgãos hematopoiéticos	Agentes antitrombóticos	B01AC06	Ácido acetilsalicílico (4)	-	-	-

Quadro 1. continuação

Grupo anatômico	Subgrupo farmacológico	Código*	Medicamento (n)	Subgrupo farmacológico	Código*	Medicamento (n)
Sistema cardiovascular	Agentes antiadrenérgicos	C02AC01	Clonidina (2)	Bloqueadores de receptor de angiotensina II	C09CA01	Losartana (5)
	Diuréticos	C03AA03	Hidroclorotiazida (1)		C09CA03	Valsartana (2)
		C07AB07	Bisoprolol (1)		C09DB01	Valsartana + anlodipino (2)
	Agentes betabloqueadores	C07AB02	Metoprolol (3)	Agentes modificadores de lipídios	C10AA07	Rosuvastatina (2)
		C07AB03	Atenolol (1)	Inibidores da enzima conversora de angiotensina	C09AA05	Sinvastatina (3)
	Agentes que atuam no músculo liso	C02DB02	Hidralazina (1)		C09AA02	Ramipril (1)
	Estabilizadores de capilares	C05CA53	Diosmina + hesperidina (1)	-	-	-
Sistema musculoesquelético	Afetam estrutura óssea e mineralização	M05BA08	Ácido zoledrônico (3)	-	-	-
Sistema respiratório	Anti-histamínico de uso sistêmico	R06AA02	Difenidramina (1)	Inaladores adrenérgicos	R03AK07	Formoterol + budesonida (1)
	Inalantes	R03BB04	Tiotrópio (1)	-	-	-
Anti infecciosos para uso sistêmico	Antivírus de ação direta	J05AB01	Aciclovir (2)	Sulfonamidas e trimetoprima	J01EE01	Sulfametoxazol + trimetoprima
Sistema nervoso	Antiepilépticos	N03AE01	Clonazepam (2)	Antidepressivos	N06AX11	Mirtazapina (1)
		N03AX16	Pregabalina (1)	Ansiolítico	N05BA22	Clozazolam (1)
	Antipsicóticos	N05AX08	Risperidona (1)	Opioide	N02AA01	Morfina (3)
	Outros analgésicos e antipiréticos	N02BB02	Dipirona (2)	Transtornos adicionais	N07BC02	Metadona (1)
	Preparações antivertiginosas	N07CA01	Betaistina (1)	-	-	-
Agentes imunomoduladores e antineoplásicos		L02BG03	Anastrozol (2)	Outros agentes antineoplásicos	L01XC07	Bevacizumabe (2)
		L02AE03	Gosserrelina (2)		L01XX32	Bortezomibe (2)
	Hormônios e agentes relacionados	L02BX03	Abiraterona (2)		L01XC13	Pertuzumabe (1)
		L02BA03	Fulvestranto (2)		L01XC03	Trastuzumabe (2)
		L02AE02	Leuprorrelina (1)		L01XC02	Rituximabe (1)
		L01CA05	Vunflunina (1)		L01XA03	Oxaliplatina (2)
		L01CD02	Docetaxel		L01XX19	Irinotecano (1)
	L01BA04	Pemetrexede (1)	Agentes alquilantes	L01AA01	Ciclofosfamida (1)	
	L01BC02	Fluorouracil (4)	Imunoestimulantes	L03AA02	Filgrastim (1)	
Órgãos sensoriais	Preparação antiglaucoma	S01EE01	Latonoprosta (1)	-	-	-
Preparados hormonais sistêmicos, excluídos hormônios sexuais	Corticosteroides	H02AB07	Prednisona (1)	-	-	-
Sistema genitourinário e hormônios sexuais	Drogas usadas na hiperplasia prostática benigna	G04CA52	Dutasterida + tansulosina (1)	-	-	-
Vários	Outros produtos terapêuticos	V03AF03	Folinato de cálcio (4)	-	-	-

Fonte: Dados do autor, segundo a Classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC).

Legenda: *Código ATC.

de gravidade menor (secundárias). Os medicamentos mais envolvidos em todas as interações classificadas foram a losartana e a associação de sulfametoxazol e trimetoprima (Bactrim®), seguidos por ácido acetilsalicílico (AAS), morfina, mirtazapina, metadona, clonazepam, domperidona, sinvastatina e fluoruracila.

As interações encontradas no Lexicomp® totalizaram 85 e também seguiram a mesma classificação de gravidade, sendo 54 (63,5%) moderadas, 20 (24%) importantes, e 11 (13%) menores. Das interações encontradas no Lexicomp®, 40,6% eram comuns ao Drugs® e 19 (32,3%) ao Micromedex Solutions®, 16 (27,1%) eram comuns às três bases de dados.

As interações seguiram a classificação de acordo com o mecanismo de ação: farmacocinéticas ou farmacodinâmicas. Das interações classificadas como “importantes”, nove (45%) se caracterizaram como farmacocinéticas (Tabela 1) e seis (30%) como farmacodinâmicas (Tabela 2). Nessas Tabelas, estão descritos o possível efeito clínico, o mecanismo e a recomendação.

Quanto às interações envolvendo agentes antineoplásicos, foram encontradas cinco, tanto de caráter farmacodinâmico quanto farmacocinético (Tabela 3).

Em relação às plantas medicinais, foi relatado o uso por dez (50%) pacientes. As plantas referidas foram: erva cidreira (*Melissa officinalis*), camomila (*Matricaria recutita L.*), capim santo (*Cymbopogon citratus*) e chá verde (*Camellia sinensis*) com limão (*Citrus limón*). A presença de possíveis interações entre medicamentos e plantas medicinais foi identificada em quatro (20%) pacientes e consiste no uso da camomila com clopidogrel e AAS, cujo resultado seria alto risco de aumento de

sangramento. O uso concomitante de erva cidreira e morfina apresenta risco por intensificação de ação depressora do SNC e o chá verde com a valsartana, por possível aumento da pressão arterial sistêmica¹⁴.

Após a análise dos MPI para idosos, detectaram-se o uso de sete MPI distintos e uma exposição de 13 (65%) pacientes a no mínimo um e no máximo três MPI (Tabela 4).

DISCUSSÃO

A polifarmácia pode ser considerada um grande problema em todas as faixas etárias, contudo, representa maior perigo em pacientes idosos pela quantidade elevada de comorbidades, riscos de interações medicamentosas e de efeitos colaterais^{15,16}. Somado a isso, o idoso apresenta alterações fisiológicas, como por exemplo, redução de acidez gástrica, água corporal e albumina sérica, aumento na porcentagem de gordura corporal, diminuição de

Tabela 1. Interações farmacocinéticas de gravidade importante encontradas nas bases de dados

Fármacos	Efeito clínico	Mecanismo	Recomendação
Hidroclorotiazida + anlodipino + valsartana/magnésio	↑*Efeito toxicoadverso de sais de magnésio e do efeito hipotensor	Magnésio aumenta a diurese e os efeitos aditivos dos redutores de cálcio	Relatar sinais de tonturas e taquicardia, xerostomia, fraqueza, cainbras e aumentar fibras na dieta
Sinvastatina/anlodipino	↑Concentração sérica de sinvastatina com risco de miopatia e rabdomiólise	Competição dos substratos de ambos os fármacos pela CYP3A4*	Limitar a dose da estatina para 20 mg/dia
Domperidona/sufametoxazol + trimetoprima Domperidona/ondasentrone Domperidona/bortezomibe	↑Prolongamento do intervalo QT*	Inibição do CYP3A4 que potencializa o efeito da domperidona	Evitar a combinação e observar os pacientes quanto a bradicardia e hipocalcemia
Gliclazida/vildagliptina	↑Efeito hipoglicemiante de sulfonilureias	Mecanismo não elucidado	Reduzir a dose da vildagliptina e monitorar
Gliclazida/aprepitanto	↑Metabolismo do CYP2C9*	Indutores do CYP2C9 aumentam o metabolismo dos substratos da mesma isoenzima	Uso de outro antidiabético ou monitorar
Clopidogrel/morfina	↑*Concentração sérica de antiplaquetários	Atraso do esvaziamento gástrico gerado pelo opioide eleva o tempo para se atingir a inibição máxima plaquetária	Substituir por inibidor de P2Y12*
Sinvastatina/pantoprazol Sinvastatina/omeprazol	↑Concentração sérica dos inibidores HMG-CoA* redutase	Competitividade pelo CYP450*	Monitorar as concentrações plasmáticas das estatinas

Fonte: Lexicomp®, Micromedex®, Drugs®, 2017.

Legendas: *CYP3A4: Citocromo P450 3A4; Intervalo QT: Intervalo no eletrocardiograma entre o início da onda Q e o final da onda T; CYP2C9: Citocromo P450 2C9; P2Y12: Receptor plaquetário; HMG-CoA:3-hidroxi-3-metilglu-taril-coenzima A; CYP 450: Citocromo P450; ↓ diminuição e ↑ aumento.

Tabela 2. Interações farmacodinâmicas de gravidade importante encontradas nas bases de dados

Fármacos	Efeito clínico	Mecanismo	Recomendação
Metadona/clonazepam	↑*Efeito depressor do SNC*: hipotensão, = sedação profunda, coma ou morte	Sinergismo	Evitar
Metadona/pregabalina Metadona/mirtazapina	↑Efeito depressor do SNC e risco de síndrome serotoninérgica	Sinergismo	Comunicar as alterações neuromusculares e mentais e diarreia Evitar dirigir Monitorar eletrólitos
Enalapril/losartana	↑Concentração sérica e efeitos tóxicos da losartana: hipercalemia, hipotensão, disfunção renal	Bloqueio do sistema renina-angiotensina aldosterona	Comunicar sintomas de fraqueza e formigamento das extremidades Monitorar ou modificar terapia
Glimepirida/empaglifozina	↑Efeito hipoglicêmico	Sinergismo	Monitorar Monitorar
Morfina/risperidona	↑Efeito depressivo do SNC	Sinergismo	Evitar dirigir e operar máquinas

Fonte: Lexicomp®, Micromedex®, Drugs®, 2017.

Legendas: *SNC: Sistema Nervoso Central; ↑ aumento.

Tabela 3. Interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas de gravidade importante envolvendo agentes imunomoduladores/antineoplásicos

Fármacos	Efeito clínico	Mecanismo	Recomendação
Fluoruracila/folinato de cálcio	↑Efeitos anticancerígenos do fluoruracila Risco de anemia, diarreia, granulocitopenia e trombocitopenia	Folinato de cálcio estabiliza o complexo 5-FU+FdUMP+TS- DNA*	Monitorar sintomas de estomatite, vômitos, diarreias e reações cutâneas
Vinflunina/metadona	↑Prolongamento do intervalo QT*	Bloqueio direto dos canais de potássio e dano em cardiomiócitos	Eletrocardiograma basal de monitoramento
Bevacizumabe/dipirona	Dipirona potencializa o efeito toxicoadverso mielossupressor e gera risco de agranulocitose	Não esclarecido	Evitar
Hidrocortisona/trastuzumabe	↑ Efeito neutropênico	↑Biodisponibilidade do corticosteroide	Monitorar
Domperidona/bortezomibe	↑Prolongamento do intervalo QT	Inibição do CYP3A4* que leva ao aumento do efeito da domperidona	Evitar e observar pacientes quanto à bradicardia e hipocalcemia

Fonte: Lexicomp®, Micromedex®, Drugs®, 2017.

Legendas: *Intervalo QT: Intervalo no eletrocardiograma entre o início da onda Q e o final da onda T; 5-FU+FdUMP+TS-DNA: Fluoruracila + 5-fluoro-2'-deoxiuridina-5'-monofosfato + enzima timidilato sintase + ácido desoxirribonucleico.

volume de distribuição de fármacos hidrossolúveis, aumento de alfa-glicoproteína ácida, diminuição de fluxo sanguíneo hepático, entre outros que interferem na metabolização de fármacos e podem impactar negativamente predispondo eventos adversos¹⁷.

Os idosos apresentam alta prevalência de comorbidades que podem influenciar no prognóstico do câncer e na tolerância ao tratamento¹⁸. Comorbidades como

insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, demência, depressão, osteoporose e infecções crônicas são frequentemente encontradas em pacientes oncológicos idosos¹³. Tais comorbidades foram relacionadas pelos pacientes deste estudo.

Entre os casos analisados, havia dois (10%) pacientes com polifarmácia excessiva; ou seja, utilizavam mais de dez medicamentos. A frequência de polimedicação (75%)

Tabela 4. Descrição dos medicamentos potencialmente inapropriados para idosos utilizados pelos pacientes do estudo

MPI	Risco	Recomendação
Clonazepam	Risco de comprometimento cognitivo, delirium, quedas, fraturas e acidentes automobilísticos	Evitar
Clonidina	Bradycardia e hipotensão ortostática	Evitar
Omeprazol e pantoprazol	Infecção por <i>Clostridium difficile</i> , perda óssea e fraturas	Evitar o uso por mais de 8 semanas, exceto em pacientes graves com esofagite erosiva, condição hipersecretória patológica, em uso de corticosteroides orais ou Aines*
Metoclopramida	Distúrbio da atividade motora tardia e efeitos extrapiramidais	Evitar, exceto em casos de gastroparesia
Difenidramina	Altamente anticolinérgico, redução do clearance com a idade avançada, risco de confusão, boca seca e constipação	Evitar
Glibenclamida	Hipoglicemia prolongada em adultos mais velhos	Evitar

Fonte: Beers Criteria, 2015.

Legendas: *Aines: Anti-inflamatórios não esteroidais; MPI: Medicamentos potencialmente inapropriados.

encontrada neste estudo é semelhante ao descrito na literatura (40% a 84%)¹⁹⁻²².

A prescrição de múltiplos medicamentos pode ser necessária em algumas situações clínicas, contudo, a farmacoterapia deve ser revisada principalmente em pacientes em tratamento oncológico, podendo ser indicada antes do início do tratamento, ou na mudança no manejo da comorbidade ou em condição clínica, determinada pela equipe multidisciplinar durante a assistência ao paciente, para prevenir e detectar eventos adversos como problemas relacionados a medicamentos e interações medicamentosas¹³.

Pacientes com câncer utilizam, além dos antineoplásicos, medicamentos indicados para tratar os efeitos adversos causados por eles, como analgésicos, antieméticos e suplementos vitamínicos, que podem ou não estar associados a medicamentos indicados para outras doenças crônicas preexistentes²³, situação observada em alguns pacientes diabéticos e hipertensos deste estudo. Como a polifarmácia identificada entre os pacientes não foi analisada do ponto de vista qualitativo, não é possível afirmar se todos os medicamentos eram realmente necessários ou não.

Sabe-se que a polifarmácia pode ser necessária em algumas situações, desde que os pacientes estejam sob tratamentos baseados na melhor evidência disponível⁹. Por outro lado, a polifarmácia pode se tornar desnecessária por causa de prescrições em cascatas e cuidados médicos desordenados²⁴, gerando prescrições de múltiplos medicamentos inapropriados ou medicamentos, em que não se obtém o benefício pretendido⁹.

No estudo Saúde, Bem-estar e Envelhecimento (SABE)²⁵, o risco para ocorrência de interação medicamentosa foi de 58% para aqueles que receberam cinco fármacos. Quando o uso foi maior ou igual a sete, o risco elevou-se para 82%. No estudo de Alkan et al.²⁶, que incluiu 445 idosos com câncer, aproximadamente um terço dos participantes estava exposto a MPI e a interações medicamentosas que eram muito graves²⁶. Em um outro estudo, que analisou retrospectivamente os dados de 244 pacientes com câncer e idade maior ou igual a 70 anos, um total de 769 interações medicamentosas potenciais foram identificadas em 75,4% dos pacientes²⁷. Este estudo detectou 80% dos pacientes com possibilidade de sofrer consequências de interações entre medicamentos.

As interações farmacodinâmicas são mais afetadas pela idade e incluem maior sensibilidade a agentes que deprimem o Sistema Nervoso Central (SNC) (como analgésicos opioides, hipnóticos e sedativos) e pela modificação de número ou afinidade de receptores. Neste estudo, havia pacientes em uso de metadona, morfina, cloxazolam, clonazepam, pregabalina e mirtazapina. Destaca-se, em um mesmo paciente, o uso de quatro medicamentos que causam depressão respiratória e do SNC (clonazepam, metadona, pregabalina e mirtazapina). Paciente como este deve ser orientado a evitar ações de risco que necessitam de agilidade mental e coordenação motora e, se sentir algum efeito exacerbado do SNC, precisa comunicar ao médico²⁸.

A segurança e a eficácia de um fármaco também podem ser alteradas pela exposição simultânea a vários produtos não farmacêuticos como suplementos dietéticos

e plantas medicinais. Esses produtos, geralmente baseados em conhecimento popular, são de uso frequente em razão do baixo custo, fácil acesso e da crença na inexistência de reações adversas, o que intensifica o seu consumo indiscriminado¹¹. Um estudo prospectivo, que avaliou risco de interação medicamentosa e interação entre plantas e medicamentos clinicamente relevantes, verificou que, dos 149 pacientes com câncer em tratamento oncológico, 84 relataram fazer uso associado de plantas medicinais; nesses indivíduos, verificou-se um total de 122 possíveis interações²⁹.

Quanto aos MPI para idosos, em um estudo³⁰ com 500 pacientes idosos com câncer iniciando tratamento com quimioterapia, foram verificados polifarmácia em 48% e uso de MPI em cerca de 18% dos pacientes. Nas análises de um outro estudo que incluiu 1.595 pacientes com câncer de mama e 1.528 pacientes com câncer colorretal, a frequência de MIP, com base nos Critérios de Beers¹⁰, foi de 22,2% e 24,8% em cada grupo³¹. Feng et al.³² identificaram, entre mais de 45 mil pacientes com câncer de mama (n=17.630), próstata (n=18.271) e colorretal (n=9.420), as seguintes taxas de MIP respectivamente: 61,7%, 47,6% e 66,3%. Neste estudo, encontrou-se uma frequência geral de pacientes um uso de MPI (65%) alinhada com este último estudo de coorte. É interessante o uso de listas de MPI na prática clínica para assim evitar o seu uso e uma prescrição inadequada. Existem várias listas como *Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List*³³, *Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions* (STOPP)³⁴, Lista de Taiwan³⁵, *European Union list of potentially inappropriate medications* (EU (7)-PIM)³⁶, e a lista dos Critérios de Beers¹⁰, que é a mais utilizada no mundo³⁷. Na tentativa de evitar o uso de MPI e promover o uso racional de medicamentos, tem-se o processo chamado de “desprescrever”, que consiste na retirada de um medicamento inadequado, supervisionado por um profissional de saúde com o objetivo de reduzir a polifarmácia e otimizar os resultados³⁸. Gradativamente, as evidências científicas apontam os efeitos de desprescrever contribuindo na mudança comportamental e inclusão da desprescrição nos cuidados de rotina de pacientes geriátricos³⁹.

Entre os pontos positivos do estudo, destacam-se a possibilidade de detecção de polifarmácia semelhante ao descrito na literatura, o uso de MPI e de possíveis interações medicamentosas para alertar a equipe multiprofissional sobre os riscos e assim preveni-los. Como pontos negativos, reconhece-se que, ao adotar a amostragem não probabilística por conveniência, geram-se resultados que não podem ser generalizados, sendo a amostra muito reduzida, a qual não é representativa; e a não avaliação de

exames laboratoriais para acompanhamento dos resultados das interações medicamentosas, o que inviabilizou a associação da polifarmácia com os desfechos negativos.

CONCLUSÃO

O tratamento do câncer por si só já é passível de caracterizar polifarmácia. Neste relato de múltiplos casos, detectaram-se, entre os pacientes idosos oncológicos, a ocorrência de polimedicação, as interações medicamentosas potenciais e o uso de MPI para idosos. Isso pode indicar oportunidade para o farmacêutico clínico atuar junto aos pacientes oncológicos. Tal profissional pode auxiliar na avaliação dos riscos e benefícios da farmacoterapia, encorajando o uso de medicamentos apropriados, sob condições adequadas, para tratar as enfermidades corretas.

CONTRIBUIÇÕES

Todos os autores contribuíram substancialmente na concepção, planejamento do estudo, obtenção, análise e interpretação dos dados, assim como na redação e/ou revisão crítica e aprovação final da versão publicada.

AGRADECIMENTOS

À Gestora da Farmácia do Hospital onde foi realizado o estudo e aos pacientes que gentilmente aceitaram participar.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Síntese de indicadores sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira. Rio de Janeiro: IBGE; 2016. 146p. (Estudos e pesquisas: informação demográfica e socioeconômica; 36).
2. Agência IBGE Notícias [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2019 fev. 19. Idosos indicam caminhos para uma melhor idade; [modificado 2019 fev. 19; acesso 2019 dez. 4]. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/24036-idosos-indicam-caminhos-para-uma-melhor-idade>.

3. Nunes BP, Batista SRR, Andrade FB, et al. Multimorbidity: the Brazilian longitudinal study of aging (ELSI-BRAZIL). *Rev Saude Publica*. 2018;52(Suppl 2):10s. doi: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2018052000637>
4. World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
5. Jorgensen TL, Hallas J, Land LH, et al. Comorbidity and polypharmacy in elderly cancer patients: the significance on treatment outcome and tolerance. *J Geriatr Oncol*. 2010;1(2):87-102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2010.06.003>
6. Goh I, Lai OI, Chew L. Prevalence and risk of polypharmacy among elderly cancer patients receiving chemotherapy in ambulatory oncology setting. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(5):38. doi: <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0686-x>
7. Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist. *Drugs Aging*. 2003;20(11):817-32. doi: <https://doi.org/10.2165/00002512-200320110-00003>
8. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(1):57-65. doi: <https://doi.org/10.1517/14740338.2013.827660>
9. Duerden M, Avery T, Payne R. Polypharmacy and medicines optimisation: making it safe and sound. London: King's Fund; 2013.
10. American Geriatrics Society. American Geriatrics Society 2015 updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227-46. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.13702>
11. Santos PCJL. Atenção farmacêutica: contexto atual, exames laboratoriais e acompanhamento farmacoterapêutico. São Paulo: Atheneu; 2016.
12. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2019 [Internet]. 23rd ed. Oslo (Norway): WHOCC; 2020. [cited 2019 Nov 11]. Available from: https://www.whocc.no/filearchive/publications/2020_guidelines_web.pdf
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology: older adult oncology. Plymouth Meeting (PA): NCC; 2017. [cited 2018 Jan 15]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/senior.pdf
14. Nicoletti MA, Fiore CALD, Miguel V, et al. Fitoterápicos: principais interações medicamentosas. São Paulo: Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais; 2012.
15. Sokol KC, Knudsen JF, Li MM. Polypharmacy in older oncology patients and the need for an interdisciplinary approach to side-effect management. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(2):169-75. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2007.00815.x>
16. Lees J, Chan A. Polypharmacy in elderly patients with cancer: clinical implications and management. *Lancet Oncol*. 2011;12(13):1249-57. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70040-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70040-7)
17. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010. 2. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2010. (Série B. Textos básicos de saúde).
18. Extermann M. Interaction between comorbidity and câncer. *Cancer Control*. 2007;14(1):13-22. doi: <https://doi.org/10.1177/107327480701400103>
19. Alwhaibi M, AlRuthia Y, Alhawassi TM, et al. Polypharmacy and comorbidities among ambulatory cancer patients: a cross-sectional retrospective study. *J Oncol Pharm Pract*. 2019 Oct 16:1078155219880255. doi: <https://doi.org/10.1177/1078155219880255>
20. Kierner KA, Weixler D, Masel EK, et al. Polypharmacy in the terminal stage of cancer. *Support Care Cancer*. 2016;24(5):2067-74. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-015-3007-z>
21. Nightingale G, Hajjar E, Swartz K, et al. Evaluation of a pharmacist-led medication assessment used to identify prevalence of and associations with polypharmacy and potentially inappropriate medication use among ambulatory senior adults with cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(13):1453-9. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.7550>
22. Sharma M, Loh KP, Nightingale G, et al. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in geriatric oncology. *J Geriatr Oncol*. 2016;7(5):346-53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2016.07.010>
23. O'Brien K, McKoy JM, Penedo F. Cancer comorbidity: implications for drug safety. *Cancer Treat Res*. 2019;171:21-35. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-43896-2_2
24. Kim J, Parish AL. Polypharmacy and medication management in older adults. *Nurs Clin North Am*. 2017;52(3):457-68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2017.04.007>
25. Cassoni TCJ, Corona LP, Romano-Lieber NS, et al. Uso de medicamentos potencialmente inapropriados por idosos do Município de São Paulo, Brasil: estudo SABE. *Cad Saude Pública*. 2014;30(8):1708-20. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00055613>
26. Alkan A, Yasar A, Karci E, et al. Severe drug interactions and potentially inappropriate medication usage in elderly cancer patients. *Support Care Cancer*. 2017;25(1):229-36. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3409-6>
27. Popa MA, Wallace KL, Brunello A, et al. Potential drug interactions and chemotoxicity in older patients with cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol*.

- 2014;5(3):307-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2014.04.002>
28. Drugs.com [Internet]. Nova Zelândia: Drugsite Trust. 2000-. Drug Interaction Report; [cited 2019 Jun 27]. Available from: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=703-0,1578-0,1937-0,1640-0&types%5B%5D=major&types%5B%5D=minor&types%5B%5D=moderate&types%5B%5D=food&types%5B%5D=therapeutic_duplication&professional=1
 29. Ramos-Esquível A, Víquez-Jaikel Á, Fernández C. Potential drug-drug and herb-drug interactions in patients with cancer: a prospective study of medication surveillance. *J Oncol Pract*. 2017;13(7):e613-e622. doi: <https://doi.org/10.1200/JOP.2017.020859>
 30. Maggiore RJ, Gross CP, Hardt M, et al. Polypharmacy, potentially inappropriate medications, and chemotherapy-related adverse events among older adults with cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(15 Suppl):e19501. doi: https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.e19501
 31. Karuturi MS, Holmes HM, Lei X, et al. Potentially inappropriate medication use in older patients with breast and colorectal cancer. *Cancer*. 2018;124(14):3000-7. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.31403>
 32. Feng X, Higa GM, Safarudin F, et al. Potentially inappropriate medication use and associated healthcare utilization and costs among older adults with colorectal, breast, and prostate cancers. *J Geriatr Oncol*. 2019;10(5):698-704. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2019.01.012>
 33. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS List. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(31-32):543-51. doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0543>
 34. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing*. 2008;37(6):673-9. doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afn197>
 35. Chang CB, Yang SY, Lai HY, et al. Using published criteria to develop a list of potentially inappropriate medications for elderly patients in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(12):1269-79. doi: <https://doi.org/10.1002/pds.3274>
 36. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thurmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(7):861-75. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1860-9>
 37. Gorzoni ML, Fabbri RMA, Pires SL. Medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. *Rev Assoc Med Bras*. 2012;58(4):442-6. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302012000400014>
 38. Reeve E, Gnjjidic D, Long J, et al. A systematic review of the emerging definition of 'deprescribing' with network analysis: implications for future research and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(6):1254-68. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.12732>
 39. Hilmer SN, Gnjjidic D. Deprescribing: the emerging evidence for and the practice of the 'geriatrician's salute'. *Age Ageing*. 2018;47(5):638-40. doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afy014>

Recebido em 6/8/2019
 Aprovado em 16/12/2019