



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**INTERAÇÕES CLINICAMENTE RELEVANTES COM  
ANTIPSICÓTICOS: O QUE NOS INDICAM AS DIFERENTES  
FONTES DE INFORMAÇÃO?**

Trabalho submetido por  
**Mariana Machado da Silva de Matos Catapirra**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**novembro de 2022**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**INTERAÇÕES CLINICAMENTE RELEVANTES COM  
ANTIPSICÓTICOS: O QUE NOS INDICAM AS DIFERENTES  
FONTES DE INFORMAÇÃO?**

Trabalho submetido por  
**Mariana Machado da Silva de Matos Catapirra**  
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutora Isabel Margarida Costa**

e coorientado por  
**Prof. Doutor João Pedro Aguiar**

**novembro de 2022**



## **Dedicatória**

*Aos meus e aos que me querem bem.*



## **Agradecimentos**

Agradeço à Prof. Doutora Isabel Margarida Costa e ao Prof. Doutor João Pedro Aguiar, por terem acreditado em mim, por toda a disponibilidade e por todos os conhecimentos transmitidos,

Ao Hospital Egas Moniz por me possibilitar o acesso ao *Micromedex* e ao *UpToDate*, sem isso, esta pesquisa não seria possível,

À Egas Moniz por ter sido, durante estes 5 anos, a minha segunda casa - todos os momentos vividos nunca serão esquecidos,

Ao meu Avô Fernando por tudo - Tudo o que sou hoje é graças a ele,

À minha Tia Maria José por tudo o que fez e continua a fazer por mim, é e sempre será a minha terceira Avó, um obrigado não é suficiente,

À minha Tia Isabel, por todas as palavras amigas e por nunca se esquecer de mim,

Aos meus pais, por todos os ensinamentos que me transmitiram ao longo da vida e por nunca me terem deixado desistir dos meus sonhos,

Ao Marian, por ser o meu porto seguro, por nunca me deixar ir abaixo, por todo o apoio e cumplicidade ao longo destes anos, e, acima de tudo, pelo amor,

À Bárbara, Bruna, Filipa, Luana e Maria por toda a amizade, por estarem sempre presentes, por nunca me terem deixado desistir e por todas as cusquices,

Às Beldades de Ciências Farmacêuticas, Bárbara, Cátia, Cristiana, Raquel e Vera, por toda a boa disposição e pela bonita amizade que criámos,

À Adriana, por todas as risadas, desabafos e diversões

À Andreia, pela surpreendente amiga que se tornou,

Ao Cristian, Gheorghe, Iulia e Mihaela por me terem aceitado na vossa família e, acima de tudo, por toda a amizade,

A todos os amigos e familiares que não foram mencionados, mas que, continuam a fazer parte de mim.



## **Publicações e Comunicações**

### **Comunicações sob a forma de poster**

**Catapirra M.** Costa IM, Aguiar JP. Comparing different sources of information in detecting clinically relevant drug interactions in Portuguese institutionalized patients using quetiapine. 8<sup>th</sup> Pharmaceutical Care Network Europe Working Symposium 2022 in Lisbon (**Anexo I**).

### **Publicações**

**Catapirra M.** Costa IM, Aguiar JP. Abstracts 8th PCNE working symposium ‘Navigating research on pharmaceutical care’. 11–12 February 2022, Lisbon, Portugal. Int J Clin Pharm **44**, 787–815 (2022). <https://doi.org/10.1007/s11096-022-01407-6>



## Resumo

**Introdução:** Com o aumento da esperança média de vida, os indivíduos tendem a morrer mais tarde, levando a um maior consumo de medicamentos por indivíduo, resultando num aumento do risco de interações medicamentosas. É urgente que os profissionais de saúde consigam obter a mesma informação nas diferentes fontes de informação para identificar interações medicamentosas, sobretudo as clinicamente relevantes (do inglês, *clinically relevant drug-drug interactions* – crDDI).

**Objetivos:** a) determinar a prevalência de crDDI entre um grupo específico de antipsicóticos e outros fármacos nas diferentes ferramentas; e b) avaliar o grau de confiabilidade das diferentes ferramentas na deteção de crDDI.

**Metodologia:** Realizou-se um estudo observacional transversal com recurso a uma base de dados secundária de idosos institucionalizados. Para identificar a prevalência de crDDI, utilizaram-se quatro ferramentas distintas: Resumo das Características do Medicamento (RCM), *Medscape*, *Micromedex* e *UpToDate*. Como as interações medicamentosas não são classificadas da mesma forma nas diferentes ferramentas, procedeu-se a uma uniformização do sistema de classificação. A análise estatística foi realizada com recurso ao programa “IBM SPSS Statistic 28.0”, utilizando-se estatística uni e bivariada.

**Resultados:** Foram incluídos 84 idosos, cuja média de idades foi 83,2 anos, 78,6% (n=66) da amostra era do sexo feminino e 91,7% (n=77) encontrava-se polimedicada. O *Micromedex* apresentou uma prevalência na deteção de crDDI que variou entre 64 e 100%, o RCM uma prevalência entre 0 e 94%, 18 e 78% no *Medscape* e 27 e 75% no *UpToDate*. As diferentes ferramentas apresentaram um grau de confiabilidade moderado para a clozapina (0,689; p=0,018), o haloperidol (0,728; p<0,001) e a quetiapina (0,595; p<0,001), enquanto que para a olanzapina (0,149; p=0,349) e para a risperidona (0,393; p=0,164) apresentaram um grau de confiabilidade fraco.

**Conclusão:** Verificou-se uma elevada variabilidade na deteção de crDDI detetadas por diferentes ferramentas, mas o *Micromedex* foi a ferramenta com maior prevalência. Determinou-se que existe uma variação do grau de confiabilidade entre fraco a moderado, consoante o antipsicótico em estudo.

**Palavras-chave:** Interações Medicamentosas, Idoso, Fontes de Informação, Antipsicóticos.



## Abstract

**Introduction:** With increasing average life expectancy, individuals tend to die later, leading to a bigger drug consumption per individual, resulting in an increased risk of drug interactions. It is urgent for health professionals to be able to obtain the same information from different sources of information to identify drug interactions, especially clinically relevant drug-drug interactions (crDDI).

**Aims:** a) to determine the prevalence of clinically relevant interactions (crDDI) between different types of antipsychotics and other drugs in the different tools; and b) assess the degree of reliability of the different tools in detecting crDDI.

**Methods:** A cross-sectional observational study was carried out using a secondary database of institutionalized elderly people. To identify the prevalence of crDDI, four different tools were used: Summary of Product Characteristics (SmPC), Medscape, Micromedex and UpToDate. As drug interactions are not classified in the same way in the different tools, the classification system was standardized. Statistical analysis was performed using the “IBM SPSS Statistic 28.0” program, using univariate and bivariate statistics.

**Results:** 84 elderly were included, whose average age was 83.2 years, 78.6% (n=66) of the sample were female and 91.7% (n=77) were polymedicated. Micromedex showed a prevalence in the detection of crDDI that varied between 64 and 100%, the SmPC a prevalence between 0 and 94%, 18 and 78% in Medscape and 27 and 75% in UpToDate. The different tools showed a moderate degree of reliability for clozapine (0.689;  $p=0.018$ ), haloperidol (0.728;  $p<0.001$ ) and quetiapine (0.595;  $p<0.001$ ), while for olanzapine (0.149;  $p=0.349$ ) and for risperidone (0.393;  $p=0.164$ ) showed a poor degree of reliability.

**Conclusion:** There was a high variability in the detection of crDDI detected by different tools, but Micromedex was the tool with the highest prevalence. It was determined that there is a variation in the degree of reliability between weak and moderate, depending on the antipsychotic under study.

**Keywords:** Drug Interactions, Elderly, Information Sources, Antipsychotics.



## Índice Geral

<b>Capítulo I – Introdução</b> .....	11
<b>1.1. Segurança dos medicamentos</b> .....	11
1.1.1. Eventos Adversos e Reações Adversas a Medicamentos.....	11
1.1.2. Interações medicamentosas: um problema de segurança? .....	13
1.1.3. Antipsicóticos: um exemplo modelo .....	14
<b>1.2. A população idosa</b> .....	15
1.2.1. Características especiais do doente idoso.....	16
1.2.2. A polimedicação e o doente idoso.....	17
1.2.3. Prevalência de interações medicamentosas neste grupo.....	18
1.2.4. Risco dos antipsicóticos no doente idoso .....	19
<b>1.3 Racional do Estudo</b> .....	20
<b>Capítulo II – Objetivos</b> .....	21
<b>2.1 Objetivos principais</b> .....	21
<b>2.2 Objetivos específicos</b> .....	21
<b>2.3 Questões de investigação e hipóteses de estudo</b> .....	21
<b>Capítulo III – Metodologia</b> .....	23
<b>3.1. Desenho e período de estudo</b> .....	23
<b>3.2. População e amostra de utentes institucionalizados</b> .....	23
<b>3.3 Recolha de informação</b> .....	24
<b>3.4 Detecção e caracterização de interações clinicamente relevantes</b> .....	24
<b>3.5 Ética e confidencialidade</b> .....	29
<b>3.6 Análise de dados</b> .....	29
<b>Capítulo IV – Resultados</b> .....	31
<b>4.1 Caracterização sociodemográfica e clínica da amostra em estudo</b> .....	31
<b>4.2 Caracterização das interações medicamentosas clinicamente relevantes encontradas</b> .....	32

4.2.1 Análise de sensibilidade – detecção de interações medicamentosas pelo RCM .....	32
4.2.2 Interações medicamentosas clinicamente relevantes – Clozapina .....	33
4.2.3 Interações medicamentosas clinicamente relevantes – Haloperidol.....	35
4.2.4 Interações medicamentosas clinicamente relevantes – Olanzapina .....	37
4.2.5 Interações medicamentosas clinicamente relevantes – Quetiapina .....	39
4.2.6 Interações medicamentosas clinicamente relevantes – Risperidona .....	41
4.2.7 Prevalência de interações clinicamente relevantes.....	43
4.2.8 Comparação dos resultados obtidos através das diferentes fontes de informação.....	43
<b>Capítulo V- Discussão de Resultados.....</b>	<b>45</b>
<b>5.1 Principais resultados e comparação com outros estudos.....</b>	<b>45</b>
<b>5.2 Pontos fortes e limitações.....</b>	<b>48</b>
<b>5.3 Perspetivas futuras e implicação para a prática.....</b>	<b>49</b>
<b>Capítulo VI - Conclusão.....</b>	<b>51</b>
<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>53</b>
<b>Anexos</b>	

## Índice de Figuras

<b>Figura 1:</b> Número de relatos à United States Food and Drugs Administration (FDA) de ADE entre 2006 e 31 de março de 2021 .....	12
<b>Figura 2:</b> Prevalência do consumo de antipsicóticos nos idosos, baseado na idade e no sexo .....	19
<b>Figura 3:</b> Número de medicamentos consumidos conforme a classificação ATC.....	32
<b>Figura 4:</b> Número de interações clinicamente relevantes com a clozapina, segundo as diferentes fontes de informação.....	34
<b>Figura 5:</b> Número de interações clinicamente relevantes com o haloperidol, segundo as diferentes fontes de informação.....	36
<b>Figura 6:</b> Número de interações clinicamente relevantes com a olanzapina, segundo as diferentes fontes de informação.....	38
<b>Figura 7:</b> Número de interações clinicamente relevantes com a quetiapina, segundo as diferentes fontes de informação.....	40
<b>Figura 8:</b> Número de interações clinicamente relevantes com a risperidona, segundo as diferentes fontes de informação.....	42

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Uniformização da classificação dos graus de gravidade obtidos a partir da pesquisa nas diferentes fontes de informação.....	28
<b>Tabela 2:</b> Caracterização sociodemográfica da amostra utilizada.....	31
<b>Tabela 3:</b> Prevalência das crDDI nos antipsicóticos nas diferentes ferramentas .....	43
<b>Tabela 4:</b> Comparação da média do número de interações consoante o tipo de ferramenta e o antipsicótico utilizado .....	44
<b>Tabela 5:</b> Grau de confiabilidade entre as diferentes fontes de informação e a respetiva significância.....	44

## Lista de Abreviaturas

<b>ADE</b>	<i>Adverse drug event</i>
<b>ADR</b>	<i>Adverse drug reaction</i>
<b>Classificação ATC</b>	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>
<b>crDDI</b>	<i>Clinically relevant drug-drug interaction</i>
<b>DCI</b>	Denominação Comum Internacional
<b>DDI</b>	<i>Drug &amp; drug interaction</i>
<b>INFARMED</b>	Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde em Portugal
<b>FDA</b>	<i>United States Food and Drugs Administration</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>RCM</b>	Resumo das Características do Medicamento



# Capítulo I – Introdução

## 1.1. Segurança dos medicamentos

Durante o desenvolvimento de um medicamento, este tem de passar por várias etapas, levando anos até entrar no mercado e começar a ser comercializado. Um dos processos através do qual o medicamento tem de passar é a fase dos ensaios pré-clínicos, realizada em animais, e posteriormente a fase de ensaios clínicos, realizada em humanos onde se estudam aspetos relacionados com a farmacocinética, farmacodinâmica, dose, segurança e eficácia do fármaco em estudo. Na última fase do desenvolvimento do medicamento são descritos os efeitos adversos mais frequentes que foram observados nos ensaios clínicos (Almeida et al., 2007). Quando o medicamento é introduzido no mercado são efetuados estudos de fase IV (nomeadamente ao nível da segurança, designam-se *post-authorization safety studies* – PASS), ou seja, em contexto de mundo real, utilizando a população geral e analisando-se efeitos adversos não descritos, intolerâncias e consequências do uso continuado do medicamento que não foram descritas nos ensaios clínicos (Figueras et al., 2002).

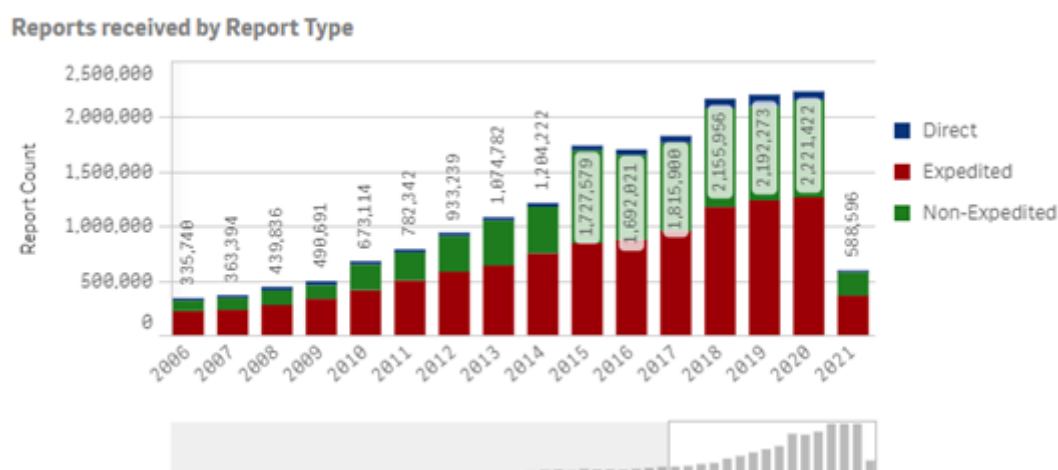
Desta forma, mesmo com a realização de todos os ensaios obrigatórios para a introdução de um novo fármaco no mercado, há sempre reações adversas não detetadas, podendo estas levar à retirada do medicamento do mercado (Almeida et al., 2007).

Nas últimas décadas, alguns fármacos provocaram sérios efeitos adversos no ser humano devido a reações inesperadas, tendo sido retirados do mercado (Huang et al., 2008). Talidomida, fenfluramina e dexfenfluramina, terfenadina, mibefradila, fenilpropranolamina, cerivastatina e rofecoxib são exemplos de alguns destes fármacos (Ferreira et al., 2009).

### 1.1.1. Eventos Adversos e Reações Adversas a Medicamentos

Eventos adversos relacionados com o uso de medicamentos (designados *adverse drug events* – ADE – em inglês) são descritos como um dano resultante do uso de um certo medicamento. Assim, este termo inclui danos causados pelos medicamentos, como reações adversas aos medicamentos e overdoses, e inclui também danos causados pelo uso dos medicamentos, como reduções de dose e descontinuação da terapia medicamentosa (Nebeker et al., 2004).

Atualmente, a ocorrência de ADE tem vindo a aumentar (**Figura 1**), sendo um importante fator responsável pelo aumento do número de internamentos e, em casos mais graves, da mortalidade (Moura et al., 2009). Anualmente, os ADE são responsáveis por cerca de 1,3 milhões de admissões na urgência, onde cerca de 350 mil doentes precisam de ficar internados (Centers for Disease Control and Prevention, 2017). Assim, estes eventos tornaram-se um importante problema de saúde pública quer para os profissionais de saúde como para os próprios consumidores (Moura et al., 2009).



**Figura 1:** Número de relatos à United States Food and Drugs Administration (FDA) de ADE entre 2006 e 31 de março de 2021. Retirado de (FDA, 2021).

**Legenda:** Azul - relatos de efeitos adversos diretos indicados no programa MedWatch por profissionais de saúde ou pelo consumidor e posteriormente submetidos diretamente à FDA; Vermelho - relatos expedidos fornecidos pelos fabricantes quando há a presença de pelo menos um ADE sério que não está descrito no Resumo das Características do Medicamento (RCM); Verde - relatos não expedidos fornecidos pelos fabricantes, incluindo casos sérios e esperados, casos não sérios e inesperados e casos não sérios e esperados.

Reação adversa ao medicamento (designada *adverse drug reaction* – ADR – em inglês) é definida, pela OMS, como uma resposta a um medicamento que é nociva e não intencional e que ocorre em doses usadas em humanos para profilaxia, diagnóstico ou terapia de doenças, ou para modificação da função fisiológica (World Health Organization. & WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring., 2002). As ADR mais são do tipo A e do tipo B. As ADR do tipo A são classificadas como as reações farmacologicamente previsíveis e são dose-dependentes, estando geralmente associadas a elevada morbidade e reduzida mortalidade; as do tipo B, por sua vez, são classificadas como reações farmacologicamente inesperadas e são dose-independente,

estando associadas a reduzida morbilidade e elevada mortalidade (Barnes et al., 2001; Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, 2019).

Segundo o Instituto de Medicina Americano, em doentes hospitalizados, cerca de 6,7% sofrem de uma reação adversa grave a medicamentos, dos quais 0,32% acabam por morrer. Anualmente ocorrem cerca de 7 mil mortes consequência de ADR (Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America, 2000). A ADR é considerada a quarta causa de morte nos Estados Unidos da América (Almeida et al., 2007).

As interações medicamentosas (designadas *drug-drug interactions* – DDI – do inglês) são um tipo particular de ADE e ocorrem quando o efeito de um fármaco é alterado pela presença de outro, resultando na diminuição ou aumento do efeito terapêutico, podendo no último caso atingir níveis de toxicidade. Contudo, as interações medicamentosas, em determinados contextos, podem resultar em ações benéficas com o aumento do efeito terapêutico (Melga et al., 2010; Moura et al., 2009).

As DDI resultam, predominantemente, em alterações farmacocinéticas ou em alterações farmacodinâmicas. Quando as interações são farmacocinéticas, um fármaco pode provocar alterações na absorção, na distribuição, no metabolismo e/ou na excreção do outro fármaco, podendo alterar a magnitude e/ou a duração do seu efeito. No caso das interações farmacodinâmicas há uma alteração do efeito, podendo ocorrer efeitos aditivos ou sinérgicos entre fármacos ou ocorrer episódios de antagonismo (Melga et al., 2010; Zhang et al., 2020).

### 1.1.2. Interações medicamentosas: um problema de segurança?

Para verificar a existência de interações medicamentosas quando há a toma de dois ou mais medicamentos, existem várias fontes de informação que podem ser úteis. Os profissionais de saúde podem recorrer ao RCM para obter informações relativas às características e condições aprovadas de uso dos diversos medicamentos em Portugal. Este é um documento completo, com todas as informações detalhadas à cerca do medicamento, aprovado pela Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde em Portugal, o INFARMED I.P.

Muitos dos farmacêuticos acabam também por recorrer a *softwares/websites* de interações medicamentosas para responder às questões relacionadas com as DDI. Existe uma progressiva utilização destes *websites* porque, cada vez há um maior número de doentes

polimedicados e a pesquisa de interações medicamentosas recorrendo ao RCM de cada fármaco é muito morosa. Desta forma, estes *websites* permitem a identificação das interações medicamentosas e o grau de gravidade clínica respetivo, de uma maneira prática e simples. Os *softwares* mais utilizados na prática clínica para verificar interações medicamentosas são o *Epocrates*, *iFacts*, *Lexi-interact*, *Drug Interaction Checker (Medscape)* e o *Micromedex* (Kheshti et al., 2016). Em Portugal, o programa SIFARMA é o eleito para detetar DDI no ato da dispensa do medicamento ao utente e é utilizado por 90% das farmácias (Glantt, 2016).

### 1.1.3. Antipsicóticos: um exemplo modelo

Segundo um relatório do INFARMED I.P. sobre a monitorização do consumo de medicamentos em ambulatório, de 2020, os antipsicóticos são das classes com mais encargos para o Serviço Nacional de Saúde (SNS), encontrando-se na sexta posição e constituindo um peso no mercado de 5,3% (INFARMED, 2020). Estes fármacos são utilizados no tratamento de muitas situações psiquiátricas, como por exemplo a esquizofrenia, a depressão resistente, a demência e o transtorno obsessivo-compulsivo. Atualmente, a sua utilização tem vindo a aumentar, com particular relevância nos doentes idosos com alterações comportamentais e psiquiátricas na demência. Estes fármacos são comumente divididos em dois grandes grupos: os antipsicóticos típicos e os atípicos. Os antipsicóticos típicos foram os primeiros a serem comercializados, a partir de 1960, e têm vindo a sofrer um decréscimo no seu consumo, devido ao seu perfil de efeitos adversos (sobretudo efeitos extrapiramidais). Os antipsicóticos atípicos, por outro lado, começaram a ser prescritos nos anos 90 e têm vindo a ser amplamente utilizados e com um perfil de segurança mais satisfatório (Gareri et al., 2014; Meltzer, 2013; Shin et al., 2015).

A maioria dos antipsicóticos possui um mecanismo de ação semelhante, que se baseia no bloqueio, a nível central, dos recetores D<sub>2</sub> da dopamina. Contudo, a afinidade para estes recetores parece ser superior no caso dos antipsicóticos típicos, exibindo elevada afinidade também para recetores adrenérgicos  $\alpha_1$ , muscarínicos M<sub>1</sub> e histamínicos H<sub>1</sub> (Miyamoto et al., 2005). Isto explica muito dos efeitos adversos associados a estes fármacos, como por exemplo -disfunção sexual, sedação, hipotensão ortostática, efeitos cardiovasculares, efeitos anticolinérgicos, convulsões, aumento do peso e

hiperprolactinémia (Muench & Hamer, 2010). Contrariamente a este grupo, os antipsicóticos atípicos têm maior afinidade para os recetores serotoninérgicos 5-HT (particularmente 5-HT<sub>2A</sub> e 2C) e dopaminérgicos D<sub>4</sub>, permitindo um melhor controlo dos sintomas negativos, *i.e.*, isolamento social, depressão. Estes fármacos têm um melhor perfil de segurança quando comparados com os típicos - num estudo realizado em doentes institucionalizados com esquizofrenia, os antipsicóticos típicos foram associados a efeitos extrapiramidais em 61,6% dos doentes expostos a esta medicação enquanto que com os antipsicóticos atípicos esta percentagem é menor - mas mostraram uma maior incidência de efeitos adversos cardiovasculares, estando relacionados com o risco de síndrome metabólico (Arvanitis & Miller, 1997; Miyamoto et al., 2005; Prakash et al., 1997).

Os efeitos extrapiramidais, mais comuns com os antipsicóticos típicos, referem-se a distúrbios de movimento induzidos por fármacos e caracterizam-se como os efeitos adversos mais comuns que os doentes experienciam com a toma de fármacos bloqueadores dos recetores de dopamina (Rifkin, 1987). Estes, são responsáveis por provocar distonia (em 50% dos casos ocorre nas primeiras 48 horas à exposição do fármaco e em 90% dos casos pode ocorrer nos primeiros 5 dias de exposição), acatasia (o *onset* é normalmente nas primeiras 4 semanas de início da medicação ou aumento da dosagem), parkinsonismo induzido por fármacos e discinésia tardia (D'Souza & Hooten, 2022; Pasricha et al., 2006).

## 1.2. A população idosa

Ao longo dos anos, a esperança média de vida tem vindo a aumentar progressivamente nos países desenvolvidos. Em Portugal, o valor da esperança média de vida à nascença, em 1970, era de 67,1 anos, tendo aumentado para 80,7 anos, em 2020 (Fundação Francisco Manuel dos Santos, 2022). Este aumento deve-se, por um lado, à inovação técnico-científica que tem possibilitado avanços na área farmacêutica, educação e saneamento e, por outro lado, ao aumento da riqueza dos países (Schmid et al., 2007).

Consequentemente, com o aumento da longevidade da população, acoplado à baixa taxa de natalidade e aos fluxos migratórios, aumenta também o número de indivíduos idosos em Portugal (Gomes & Oliveira, 2016).

A natalidade continua a diminuir, com um valor cerca de 85 mil nados vivos nascidos em 2020 comparativamente a cerca de 97 mil nados vivos nascidos em 2011, quase uma

década depois há uma variação de menos 12,6% de nascimentos em Portugal (Oliveira, 2021).

Os fluxos migratórios dizem respeito à saída da população do seu país residente para outro país. Em Portugal, o fluxo migratório corresponde à saída de indivíduos em idade ativa que, entre 2011 e 2016, não foi compensada pela entrada de emigrantes no país. Apesar do fluxo migratório ser positivo entre os anos 2017 e 2020, este valor não é suficiente para atenuar o envelhecimento demográfico do país (Oliveira, 2021).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera os idosos como indivíduos com mais de 65 anos de idade, em países desenvolvidos, e com mais de 60 anos de idade, em países em desenvolvimento (Imaginário, 2004). Segundo os resultados provisórios obtidos pelos censos, publicados pelo Instituto Nacional de Estatística, em dezembro de 2021, a percentagem de idosos residentes em Portugal é de 23,4, correspondendo a praticamente um quarto da população portuguesa. Atualmente o índice de envelhecimento encontra-se em 182 idosos por cada 100 jovens, comparativamente a 128 idosos, em 2011, e 102 idosos, em 2001, mostrando que década após década este valor está constantemente a aumentar (Instituto Nacional de Estatística, 2021).

### 1.2.1. Características especiais do doente idoso

O envelhecimento do organismo resulta de várias alterações a nível biológico, sucedendo a acumulação de vários danos moleculares e celulares causados ao longo do tempo e resultando, assim, numa sucessiva morte celular (World Health Organization, 2022). Estes danos vão levando a uma diminuição gradual da capacidade física e mental, um risco crescente de doença e, finalmente, a morte (World Health Organization, 2022). Assim sendo, os últimos anos de vida são acompanhados de situações de fragilidade e podem mesmo levar a incapacidade (Direcção-Geral da Saúde, 2004). Desta forma, o avançar da idade está associado a alterações no organismo que afetam processos de farmacodinâmica e farmacocinética, modificando a resposta do organismo aos medicamentos e tornando a farmacoterapia nestes doentes mais complexa (Hutchison & O'Brien, 2007).

Geralmente, um idoso apresenta diminuição da percentagem de água corporal, uma diminuição da massa muscular e um aumento de gordura corporal comparado com um adulto jovem (DiPiro et al., 2005). Estas alterações podem causar alterações na

farmacocinética, não a tornando tão previsível, afetando as doses toleradas pelo doente e a possível toxicidade associada (Hutchison & O'Brien, 2007). Assim, deverão ser avaliadas as possíveis alterações na absorção, distribuição, metabolismo e excreção de cada medicação nos idosos (Hutchison & O'Brien, 2007).

Relativamente à farmacodinâmica dos idosos, podem existir alterações ao nível do número de recetores e da afinidade que estes possam ter, a transdução do sinal também poderá estar alterada e, também, o mecanismo homeostático (Hutchison & O'Brien, 2007; Turnheim, 2003). A alteração da farmacodinâmica dos idosos tanto pode resultar num aumento do efeito de determinado fármaco, como numa menor resposta. Sendo o resultado imprevisível, para minimizar riscos de efeitos adversos nos idosos, o profissional de saúde deverá monitorizar cuidadosamente a resposta clínica aos fármacos utilizados nesta faixa etária (Hutchison & O'Brien, 2007).

### 1.2.2. A polimedicação e o doente idoso

Até 2019, não existia uma definição consensual do termo “polimedicação”, tendo a OMS definido este conceito como a toma diária de cinco ou mais medicamentos, onde se inclui os medicamentos sujeitos a receita médica, medicamentos de venda exclusiva em farmácia, medicamentos de venda livre ou suplementos alimentares (Mair, 2019).

Envelhecer é um fator de risco associado à polimedicação e o processo de institucionalização de idosos agrava esta situação. Em média, os idosos institucionalizados tomam cerca de 8 medicamentos por dia (Barney & Perkinson, 2016), valor este confirmado por um estudo de coorte prospetivo realizado na Suécia, onde se verificou que um idoso que resida na comunidade toma em média 4,4 medicamentos, enquanto que um idoso institucionalizado toma em média 8,2 fármacos (Morin et al., 2018). Segundo a literatura, a prevalência da polimedicação é particularmente maior em idosos institucionalizados, conduzindo a uma maior suscetibilidade de sofrerem interações medicamentosas, porque, em média a medicação tomada pelos idosos institucionalizados duplica comparativamente aos idosos que vivem na comunidade (Bronskill et al., 2012; Haasum et al., 2012; Jkanovic et al., 2015; Morin et al., 2018).

Embora a polimedicação seja frequentemente necessária nesta faixa etária, devido à multimorbilidade que os idosos apresentam e ao facto de serem vistos por diferentes especialistas, esta acarreta complicações como a ocorrência de insuficiência renal e de

potenciais quedas que levam a um risco aumentado de fraturas, levando a um risco acrescido de hospitalização, morbidade ou mortalidade (Molokhia & Majeed, 2017; Stockl et al., 2010). Uma revisão sistemática demonstrou que as interações medicamentosas são responsáveis por 0,57% de admissões hospitalares, mas na população idosa, essa percentagem aumenta para 4,8% (Becker et al., 2007).

### 1.2.3. Prevalência de interações medicamentosas neste grupo

A incidência de ADE aumenta com a idade, com o aparecimento de múltiplas comorbidades, com a polimedicação e com o aumento do número de médicos que prescrevem para um mesmo utente (Moura et al., 2009). Os doentes idosos com transtornos psiquiátricos têm um maior risco de experienciar ADE devido à polifarmácia associada e ao envelhecimento, observando-se uma forte relação entre polimedicação e doenças psiquiátricas (Tveito et al., 2014, 2016). De acordo com a literatura, os ADE ocorrem em pelo menos 15% da população idosa, podendo ser prevenidos (Pretorius et al., 2013). Relativamente às DDI, a prevalência das interações medicamentosas clinicamente relevantes (crDDI – do inglês *clinically relevant drug-drug interaction*) é associada com o número de fármacos administrados, sendo este um fator preditivo para a ocorrência de DDI em doentes idosos. (Lao et al., 2013; Lea et al., 2013; Mibielli et al., 2014; Oesterhus et al., 2017). Um estudo revelou que cerca de 15% de idosos polimedicados estão em risco de sofrer crDDI (Qato et al., 2016).

A multimorbidade é definida pela OMS como a presença de duas ou mais condições de saúde crónicas, que podem incluir condições de saúde física e mental definidas, como diabetes ou esquizofrenia; condições contínuas, como dificuldade de aprendizagem; complexos de sintomas como fragilidade ou dor crónica; deficiência sensorial, como perda de visão ou audição; e o uso indevido de álcool e substâncias (Mair, 2019). Mundialmente, 81,5% da população com mais de 85 anos apresenta multimorbidade (Lavan et al., 2016). A prevalência de ocorrer DDI em idosos com multimorbidade que residem na comunidade varia entre 25,1 e 100% (Sánchez-Fidalgo et al., 2017).

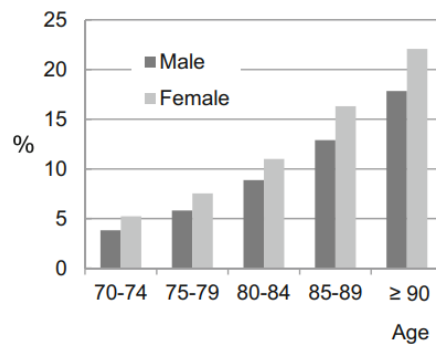
Internacionalmente, a prevalência de DDI em idosos hospitalizados descrita nos estudos mostrou variar entre 32,9% e 85,9% (Sinclair et al., 2010; Marusic et al., 2013). Num hospital público no Brasil, foi medida a prevalência de ocorrer interações medicamentosas nos idosos hospitalizados, sendo que a prevalência obtida na fase de admissão, no internamento e na última prescrição foi de 67,0, 74,5 e 80,8%,

respetivamente, estando estes valores de acordo com a maior prevalência de interações medicamentosas encontrada na literatura (Castilho et al., 2018).

Para minimizar possíveis danos causados por DDI, os médicos precisam de prescrever medicamentos apropriados para evitar crDDI (Qiu et al., 2022).

#### 1.2.4. Risco dos antipsicóticos no doente idoso

A prevalência do consumo de antipsicóticos vai aumentando consoante o aumento da idade da população idosa (**Figura 2**), assim é indicado que o consumo desta família de medicamentos vai sendo cada vez mais comum com o envelhecimento da população (Asensio et al., 2018). Desta forma, esta foi a família de medicamentos escolhida para a pesquisa da conformidade das interações medicamentosas e do seu grau de classificação entre as diferentes fontes de informação.



**Figura 2:** Prevalência do consumo de antipsicóticos nos idosos, baseado na idade e no sexo. Retirado de (Asensio et al., 2018)

Estudos demonstram que a prevalência do uso de fármacos psicotrópicos (antidepressivos, medicamentos com ação alucinogénia, ansiolíticos, antipsicóticos ou tranquilizadores) varia entre 59,7 e 74,6% em idosos institucionalizados, sendo mais elevada em países europeus onde a prescrição de antipsicóticos é predominante (Álvares et al., 2010; Mann et al., 2009). Comparativamente, os idosos que vivem na comunidade apresentam uma prevalência relativamente ao consumo de fármacos psicotrópicos de 12,2% (Noia et al., 2012). Assim, o consumo de psicotrópicos em idosos que residem na comunidade é menor comparado ao consumo de idosos institucionalizados, porque, em geral, estes são mais velhos, apresentam um maior número de comorbilidades, alterações comportamentais e transtornos cognitivos que podem levar à dependência destes fármacos (Noia et al., 2012).

### **1.3 Racional do Estudo**

Em Portugal, com o aumento da esperança média de vida à nascença e com o segundo índice de envelhecimento mais elevado na Europa, o consumo de medicamentos tem vindo a aumentar, o que nos doentes idosos acresce um risco de iatrogenia (Fundação Francisco Manuel dos Santos, 2018). Os doentes polimedicados têm um maior risco de ADE, nomeadamente de DDI, o que torna imperativo que os profissionais de saúde tenham acesso a informação fidedigna e de consulta rápida e eficaz. Estima-se que as ADE, resultantes de DDI, tenham uma prevalência de 10-20%, sendo a sexta causa de morte em doentes internados (Edwards & Aronson, 2000).

A revisão da medicação consiste na otimização da terapêutica que se traduz em diversas vantagens como, a redução do consumo de medicamentos potencialmente inapropriados, a diminuição de possíveis eventos adversos e a diminuição de custos em saúde para o doente (Cahir et al., 2010; Christensen & Lundh, 2016; Jódar-Sánchez et al., 2015; Kojima et al., 2012; Mair et al., 2017). Assim sendo, este procedimento é uma mais-valia, permitindo analisar as várias interações medicamentosas que possam existir.

Em doentes idosos polimedicados, é importante utilizar ferramentas que detetem DDI para minimizar os efeitos da polimedicação. De forma a prevenir estas DDI clinicamente relevantes, muitas vezes disponíveis nos RCM, mas que se tornam difíceis de consultar aquando da dispensa dos medicamentos ao balcão das farmácias comunitárias, tornou-se útil a utilização de *websites* ou *apps* que permitam uma rápida consulta da informação. Contudo, dado que muitas destas ferramentas foram desenvolvidas especificamente para determinados países, torna-se imperativo avaliar o grau de concordância sobre o número de DDI clinicamente relevantes detetadas por cada ferramenta digital e o RCM, bem como o seu grau de gravidade.

Tendo em conta a linha de investigação da nossa equipa, foram utilizados os dados de consumo apresentados em trabalhos anteriores efetuados por estudantes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) do Instituto Universitário Egas Moniz (IUEM). Segundo os dados de consumo de antipsicóticos entre 2008 e 2017, a quetiapina, a risperidona, o haloperidol, a olanzapina e a clozapina foram os fármacos mais consumidos desta classe farmacoterapêuticas. Desta forma, foram estes os fármacos utilizados para a pesquisa de crDDI, nas diferentes fontes de informação, em idosos institucionalizado

# Capítulo II – Objetivos

## 2.1 Objetivos principais

Os principais objetivos deste estudo foram: a) determinar a prevalência de crDDI entre diferentes tipos de antipsicóticos e outros fármacos nas diferentes fontes de informação; e b) avaliar o grau de confiabilidade das diferentes ferramentas na detecção de crDDI.

## 2.2 Objetivos específicos

Adicionalmente, foi ainda definido um objetivo específico: comparar o número e o tipo de crDDI detetadas pelas diferentes fontes de informação utilizadas.

## 2.3 Questões de investigação e hipóteses de estudo

**Questão 1** – Existem diferenças no número médio de crDDI detetadas por diferentes ferramentas?

**H<sub>0</sub>**: Não existem diferença no número médio de crDDI detetadas por diferentes ferramentas.

**H<sub>1</sub>**: Existe diferença no número médio de crDDI detetadas por diferentes ferramentas.

**Questão 2**: Existirá concordância entre as diferentes ferramentas na detecção de crDDI?

**H<sub>0</sub>**: Não existe concordância entre as diferentes ferramentas na detecção de crDDI.

**H<sub>1</sub>**: Existe concordância entre as diferentes ferramentas na detecção de crDDI.

*Interações clinicamente relevantes com antipsicóticos: o que nos indicam as diferentes fontes de informação?*

## Capítulo III – Metodologia

### 3.1. Desenho e período de estudo

Foi realizado um estudo observacional transversal, utilizando uma base de dados de utentes institucionalizados em residências séniores (fonte de dados secundária), de forma a identificar crDDI com recurso a quatro ferramentas diferentes. Os dados utilizados neste estudo foram provenientes de cinco residências séniores localizadas em duas regiões de Portugal: região de Lisboa e Vale do Tejo (predominantemente urbana) e região do Alentejo (predominantemente rural), abrangendo um período temporal de 2015 a 2019. Por fim, o estudo final foi realizado no período compreendido entre dezembro de 2021 e setembro de 2022.

Tendo em conta que a classe farmacoterapêutica selecionada para o estudo é muito diversa e com um grande número de fármacos, foi necessário selecionar eventuais fármacos que fossem mais consumidos no contexto português e para os quais os resultados poderiam ser extrapolados para outros fármacos da mesma classe. Assim sendo, de acordo com resultados prévios obtidos pela equipa de investigação (e gentilmente cedidos pela Dra. Catarina Bernardo), os fármacos selecionados foram a clozapina, a risperidona, o haloperidol, a olanzapina e a quetiapina.

### 3.2. População e amostra de utentes institucionalizados

Neste estudo recorreu-se a uma base de dados previamente desenvolvida pela equipa de investigação num projeto anterior que possibilitou a utilização de dados abstratizados de utentes institucionalizados em residências séniores. Esta base de dados continha um total de 248 residentes, sendo 55 da residência A, 57 da residência B, 35 da residência C, 69 da residência D e 32 da residência E.

Os residentes foram incluídos se:

- a) estivessem institucionalizados à data do estudo primário que originou a base de dados utilizada;
- b) tivessem idade igual ou superior a 65 anos;
- c) tivessem informação farmacoterapêutica disponível e com elevada exaustividade (definida como dados omissos <1,0%);

*Interações clinicamente relevantes com antipsicóticos: o que nos indicam as diferentes fontes de informação?*

- d) o indivíduo estivesse medicado com pelo menos um dos seguintes fármacos antipsicóticos - clozapina, haloperidol, olanzapina, quetiapina e/ou risperidona - em qualquer dosagem, sobre qualquer regime posológico, independentemente da forma farmacêutica e de ser um medicamento genérico ou de marca.

No entanto, os participantes com baixa exaustividade de variáveis sociodemográficas ou clínicas foram incluídos, tendo sido excluídos da análise estatística referente a estes domínios.

### **3.3 Recolha de informação**

Os dados recolhidos neste estudo compreendiam uma secção de dados sociodemográficos (*e.g.*, sexo, idade), dados antropométricos e bioquímicos (*e.g.*, peso, altura, glicémia em jejum, triglicéridos, colesterol total, creatinina), dados clínicos (*e.g.*, número de comorbilidades) e farmacoterapêuticos (*e.g.*, Denominação Comum Internacional (DCI) dos fármacos, nome comercial, dose, posologia). Os medicamentos foram classificados e agrupados nas suas classes farmacoterapêuticas de acordo com o sistema de classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code* em inglês), da OMS. Além disso, a polimedicação foi definida como a toma concomitante de cinco ou mais medicamentos por residente (Mair, 2019).

### **3.4 Deteção e caracterização de interações clinicamente relevantes**

As interações medicamentosas podem ser classificadas de acordo com o seu grau de gravidade, sendo importante a distinção entre interações medicamentosas ligeiras ou que requeiram monitorização e as interações consideradas clinicamente relevantes. Nesse sentido, as crDDI são definidas como interações medicamentosas que necessitam de um ajuste posológico ou que se traduzem numa combinação de medicamentos que é contraindicada, devido ao seu elevado risco de provocar uma ADR. Assim, as interações medicamentosas clinicamente relevantes são as mais perigosas para o utente visto que o medicamento não produz o efeito farmacológico expectável ou poderá produzir efeitos tóxicos (Kafeel et al., 2014; Miller et al., 2007).

De acordo com a definição de interações medicamentosas clinicamente relevantes apresentada, foram consideradas como tal as interações medicamentosas graves (grau 3) e interações medicamentosas contraindicadas (grau 4) (**Tabela I**).

Por forma a detetar e caracterizar as interações medicamentosas, foram utilizadas quatro fontes de informação distintas – o RCM, o *Medscape*, o *UpToDate* e o *Micromedex*.

O RCM é constituído por diversas categorias: nome do medicamento, composição qualitativa e quantitativa, forma farmacêutica, informações clínicas, propriedades farmacológicas, informações farmacêuticas, titular da autorização de introdução no mercado, número da autorização de introdução no mercado, data da primeira autorização/renovação da autorização de introdução no mercado e data da revisão do texto. A categoria das informações clínicas é onde constam as informações relevantes para este estudo, desde as indicações terapêuticas, à posologia e ao modo de administração, às contraindicações e às interações medicamentosas, com a respetiva classificação, e outras formas de interações (INFARMED, 2019).

Os RCM foram obtidos com recurso à plataforma Infomed (base de dados do INFARMED, I.P.). Toda a informação de interesse foi extraída da **Seção 4.5. – Interações medicamentosas e outras formas de interação** do RCM, incluindo o tipo de interação (*e.g.* interação farmacocinética ou interação farmacodinâmica) e o seu grau de gravidade (classificado numa escala de 1 a 4, onde 1 inclui interações medicamentosas ligeiras, 2 interações moderadas, ou seja, que possam requerer monitorização adicional, 3 interações graves e 4 interações contraindicadas) (**Tabela 1**). Uma vez que, os RCM normalmente não apresentam a informação classificada de acordo com o sistema de classificação anteriormente apresentado, foi necessário retirar exemplos de frases que pudessem ser mais indicativas de um dos valores da escala que outro, tendo este exercício sido feito por dois elementos da equipa de investigação (MC e JPA) de forma a chegar a um consenso do melhor valor da escala onde poderiam ser incluídas. Foi ainda realizada uma análise de sensibilidade tendo em conta o facto de existirem diferentes formas farmacêuticas do medicamento em estudo (*e.g.* comprimidos revestidos por película, comprimidos de libertação prolongada), diferentes dosagens e diferentes titulares de autorização de introdução no mercado de forma a verificar se a informação constante na seção 4.5. apresentava diferenças de forma a serem tidas em conta nos resultados do estudo. Deste modo, retiraram-se aleatoriamente vários RCM de forma a poder comparar se existiam diferenças quanto à informação constante na seção 4.5., tendo-se utilizado diferentes antipsicóticos (tanto típicos como atípicos), e, em nenhuma das categorias foi analisado o RCM dos antipsicóticos selecionados, de forma a minimizar possíveis vieses. O *Medscape* é um portal *online* gratuito de renome da *WebMD* que faz parte da *WebMD Health Professional Network* que inclui *Heart.org* e *eMedicine.com*. O *Medscape* contém

uma ferramenta separada para detetar DDI, o *Drug Interaction Checker*. Quando os medicamentos são inseridos nesta ferramenta, há uma identificação das potenciais interações medicamentosas classificadas com base na gravidade das mesmas (Medscape, 2021; Sivva et al., 2015).

Esta plataforma permite obter informação sobre o tipo de interação medicamentosa (e.g. interação farmacocinética ou interação farmacodinâmica) e o seu grau de gravidade, num sistema próprio de classificação: *minor interactions*, *interactions that need to be monitored*, *serious – use alternative or avoid*, e *serious – contraindicated*. Cada interação medicamentosa é apresentada para o par de fármacos, ou seja, *quetiapina + haloperidol – haloperidol and quetiapine both increase antidopaminergic effects, including extrapyramidal symptoms and neuroleptic malignant syndrome. Use Caution/Monitor*. De forma a uniformizar o sistema de classificação no presente estudo, cada um dos graus apresentados foi incluído na escala desenvolvida pela equipa de investigação e já apresentada acima, tendo-se associado: *minor interactions* ao 1 (interações ligeiras), *interactions that need to be monitored* ao 2 (interações moderadas), *serious – use alternative or avoid* ao 3 (interações graves), *serious – contraindicated* ao 4 (interações contraindicadas) (**Tabela 1**).

O *UpToDate* é um portal *online* que só é possível aceder mediante assinatura, este foi fundado pela Wolters Kluwer de forma a ajudar os profissionais de saúde nas suas decisões clínicas (Wolters Kluwer, 2022).

Esta ferramenta tem uma secção específica para pesquisar interações medicamentosas chamada Lexicomp® Drug Interactions, para fazer esta pesquisa basta introduzir no *software* os fármacos desejados e de seguida é apresentada as interações medicamentosas existentes com o respetivo motivo, grau de gravidade e a classificação da documentação existente acerca da interação detetada. Os diferentes graus de gravidade são classificados como: A- *No Known Interaction*, B- *No Action Needed*, C- *Monitor Therapy*, D- *Consider Therapy Modification* e X- *Avoid Combination*. O sistema de classificação do *UpToDate* encontra-se uniformizado com os restantes sistemas na **Tabela 1**, assim, a interação denominada de B- *No Action Needed* corresponde a uma interação de nível 1, a interação C- *Monitor Therapy* é referente à interação de nível 2, a interação D- *Consider Therapy Modification* é respetiva de uma interação de nível 3 e a interação X- *Avoid Combination* é relativa a uma interação de nível 4. A interação A – *No Known Interaction* não foi incluída na tabela porque não apresenta interesse a nível terapêutico.

À semelhança do *Medscape*, no *UpToDate* as interações são apresentadas para um par de fármacos mas, tem mais uma particularidade que o *Medscape*, à frente do nome do fármaco é apresentado o grupo terapêutico entre parêntesis, como por exemplo: *Warfarin (Vitamin K Antagonists)* e *Ibuprofen (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents (Nonselective))*.

Finalmente, o *Micromedex* é uma ferramenta *online* de apoio à decisão clínica que apenas é acessível através de uma subscrição, desta forma, não é acessível a todos os profissionais de saúde, tal como o *UpToDate*. O *IBM Micromedex®* é utilizado em mais de 80 países em cerca de 4500 hospitais (IBM Watson Guide, 2022). Na ferramenta *Micromedex* existem várias secções onde é possível obter uma decisão clínica mais acertada e precisa, a interação dos fármacos é uma delas. Nesta secção, à semelhança dos outros *softwares* tem de se escolher quais os fármacos desejados para a pesquisa, após a escolha, é apresentada a interação medicamentosa (se houver), os fármacos que têm duplicação de ingredientes, os fármacos que possam interagir com as alergias do utente, os alimentos que podem interagir com os fármacos selecionados, quais os fármacos que podem interagir com o álcool, tabaco, com a gravidez ou com a amamentação e informações relevantes do laboratório dos fármacos selecionados (IBM Watson Health, 2021). Neste estudo, apenas foi avaliada a interação medicamentosa entre os fármacos, as restantes interações que a ferramenta menciona foram todas ignoradas. Dentro das interações medicamentosas, estas são definidas relativamente ao tipo e ao grau de interação e para além disso, é descrita a classificação da documentação existente acerca da interação detetada para o par de fármacos selecionado. As interações medicamentosas são classificadas como *unknown*, *minor*, *moderate*, *major* e *contraindicated*. Na **Tabela I** é apresentada a uniformização do grau de gravidade entre as diferentes fontes de informação, desta forma, a interação *minor* corresponde a uma interação de nível 1, a interação *moderate* é representativa de uma interação de nível 2, a interação *major* é correspondente ao nível 3 e uma interação *contraindicated* está incluída no nível 4. A interação *unknown* não foi incluída na tabela porque não apresenta interesse a nível terapêutico.

**Tabela 1:** Uniformização da classificação dos graus de gravidade obtidos a partir da pesquisa nas diferentes fontes de informação

Grau de Gravidade	Fontes de informação			
	RCM	<i>Medscape</i>	<i>UpToDate</i>	<i>Micromedex</i>
<b>1 – Ligeiras</b>	“(…) a interação entre os fármacos é ligeira (…)”	“Minor interaction”	“B- No action needed”	“Minor”
<b>2– Moderada (Monitorização)</b>	“(…) cuidado na utilização dos dois fármacos (…); “(…) é necessária precaução quando administrados concomitantemente (…); “(…) pode produzir uma redução/ da concentração (…); “(…) podem afetar a farmacocinética/ farmacodinâmica (…); “(…) pode antagonizar/ agonizar os efeitos de outros fármacos (…); “(…) cuidadosamente monitorizados (…)”	“Need to be monitored”	“C- Monitor therapy”	“Moderate”
<b>3 – Graves</b>	“(…) não é recomendado a administração (…)”	“Serious- Use alternative or Avoid”	“D- Consider therapy modification”	“Major”
<b>4 – Contraindicadas</b>	“(…) a administração concomitantemente está contraindicada (…); “(…) não podem ser utilizadas concomitantemente (…)”	“Serious – Contraindicated”	“X- Avoid combination”	“Contraindicated”

### 3.5 Ética e confidencialidade

Os dados a utilizar neste projeto são dados abstratizados recolhidos anteriormente de forma retrospectiva pela equipa de investigação, tendo obtido a aprovação da Comissão de Ética Egas Moniz e da Comissão de Ética para a Investigação nas Áreas de Saúde Humana e Bem-Estar da Universidade de Évora (documento 14017). É garantido o anonimato dos dados, não sendo possível através da base de dados utilizada identificar os participantes. De forma a manter o anonimato das residências séniores, foi atribuída a cada uma, uma letra diferente.

### 3.6 Análise de dados

A unidade de análise neste estudo foi a interação medicamentosa, tendo sido obtidos dados sobre o número total de interações moderadas e clinicamente relevantes (que incluíam as interações medicamentosas graves e contraindicadas), bem como o número das interações totais (somatório entre as interações moderadas e as interações clinicamente relevantes). Foi realizada estatística univariada, com recurso a medidas de frequência relativa (para variáveis categóricas e nominais) e medidas de dispersão central, como a média e o desvio padrão (para variáveis numéricas). Foram ainda apresentados, de forma descritiva, o tipo de interações e o seu grau de gravidade, tendo-se optado pela apresentação da interação entre cada um dos antipsicóticos selecionados e classificação ATC, ao invés da interação entre os antipsicóticos e fármaco específico (esta informação pode ser consultada nos **Anexos III, IV, V, VI, VII**). O tratamento de dados também foi apresentado como tabelas de frequências e gráficos. Adicionalmente, foi ainda realizada uma caracterização sociodemográfica e clínica da amostra considerada, utilizando estatística descritiva como mencionado anteriormente.

A análise estatística foi realizada com recurso ao programa “IBM SPSS Statistic 28.0”, tendo-se realizado o teste de “Estatísticas de Grupo” onde foi comparada a média do número de interações medicamentosas com cada um dos antipsicóticos por indivíduo, entre as diferentes fontes de informação - RCM, *Medscape*, *UpToDate* e *Micromedex* - e o teste “Coeficiente de correlação intraclassa” onde foi avaliada a confiabilidade entre as diferentes amostras, tendo-se utilizado os seguintes *cut-off*: excelente confiabilidade > 0,9; boa confiabilidade > 0,75 e ≤ 0,9; confiabilidade moderada > 0,5 e ≤ 0,75; e

*Interações clinicamente relevantes com antipsicóticos: o que nos indicam as diferentes fontes de informação?*

confiabilidade fraca  $\leq 0,5$  (Koo & Li, 2016). Para cada teste foi assumido um nível de significância de 95% ( $p < 0,05$ ).

## Capítulo IV – Resultados

### 4.1 Caracterização sociodemográfica e clínica da amostra em estudo

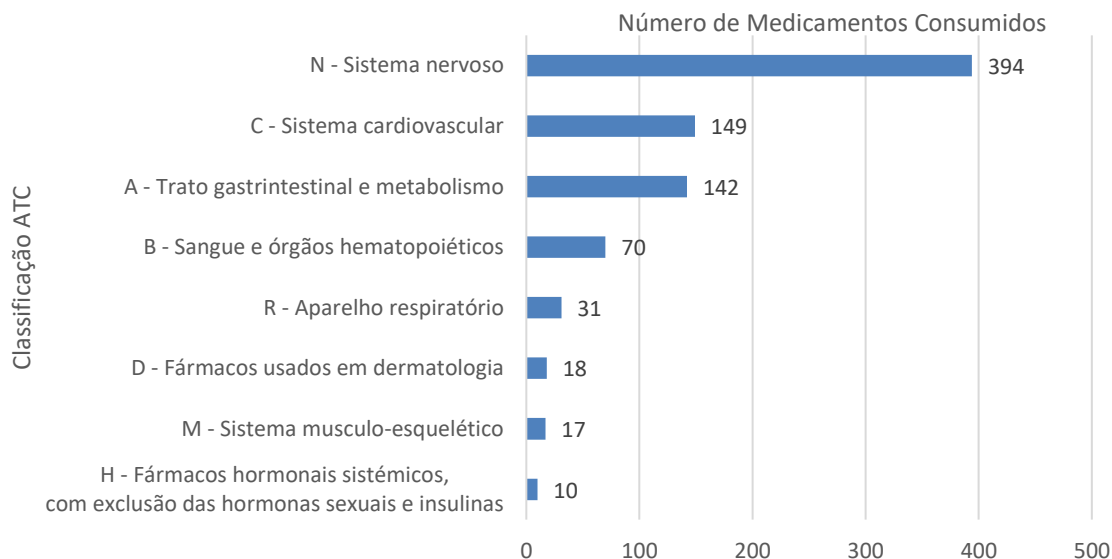
Da população total considerada (n=248), foram excluídos 164 utentes devido ao facto de nenhum dos antipsicóticos selecionados para este estudo estar prescrito no plano farmacoterapêutico do doente, não sendo possível proceder à determinação de interações medicamentosas com estes fármacos, tendo-se, assim, obtido uma amostra final de 84 residentes. Destes, 16,7% (n=14) encontravam-se na faixa etária compreendida entre os 65 e os 74 anos, 30,9% (n=26) entre 75 e 84 anos e a maioria (52,4%; n=44) apresentavam uma idade igual ou superior a 85 anos. Desta forma, a idade média dos indivíduos foi cerca de  $83,2 \pm 8,1$  anos, sendo a maioria dos residentes (78,6%; n=66) do sexo feminino. Em média, cada residente apresentava cerca de  $4,4 \pm 2,3$  comorbilidades, sendo as mais comuns a demência (66,7%; n=56), a hipertensão arterial essencial (54,8%; n=46) e a depressão (22,6%; n=19). Cada residente tomava, em média,  $10,1 \pm 4,7$  medicamentos, estando 91,7% (n=77) deles polimedicados, ou seja, tomavam concomitantemente cinco ou mais medicamentos. A **Tabela 2** representa a caracterização sociodemográfica e clínica da amostra.

**Tabela 2:** Caracterização sociodemográfica da amostra utilizada

Características	Amostra (n=84)
Idade, média $\pm \sigma$	83,2 $\pm$ 8,1
65-74 anos, n (%)	14 (16,7)
75-84 anos, n (%)	26 (30,9)
$\geq 85$ anos, n (%)	44 (52,4)
Sexo feminino, n (%)	66 (78,6)
Número de comorbilidades, média $\pm \sigma$	4,4 $\pm$ 2,3
Número de medicamentos, média $\pm \sigma$	10,1 $\pm$ 4,7
Polimedicação, n (%)	77 (91,7)

Verificou-se que os residentes incluídos consumiam um total de 843 fármacos, sendo as três classes mais consumidas, segundo a classificação ATC: Sistema Nervoso – código N (46,7%; n=394); Sistema cardiovascular – código C (17,7%; n=149); e Trato gastrointestinal e metabolismo – código A (16,8%; n=142). A **Figura 3** apresenta a

distribuição por frequência dos sistemas cujo número de medicamentos consumidos é  $\geq 10$ , segundo a classificação ATC.



**Figura 3:** Número de medicamentos consumidos conforme a classificação ATC

## **4.2 Caracterização das interações medicamentosas clinicamente relevantes encontradas**

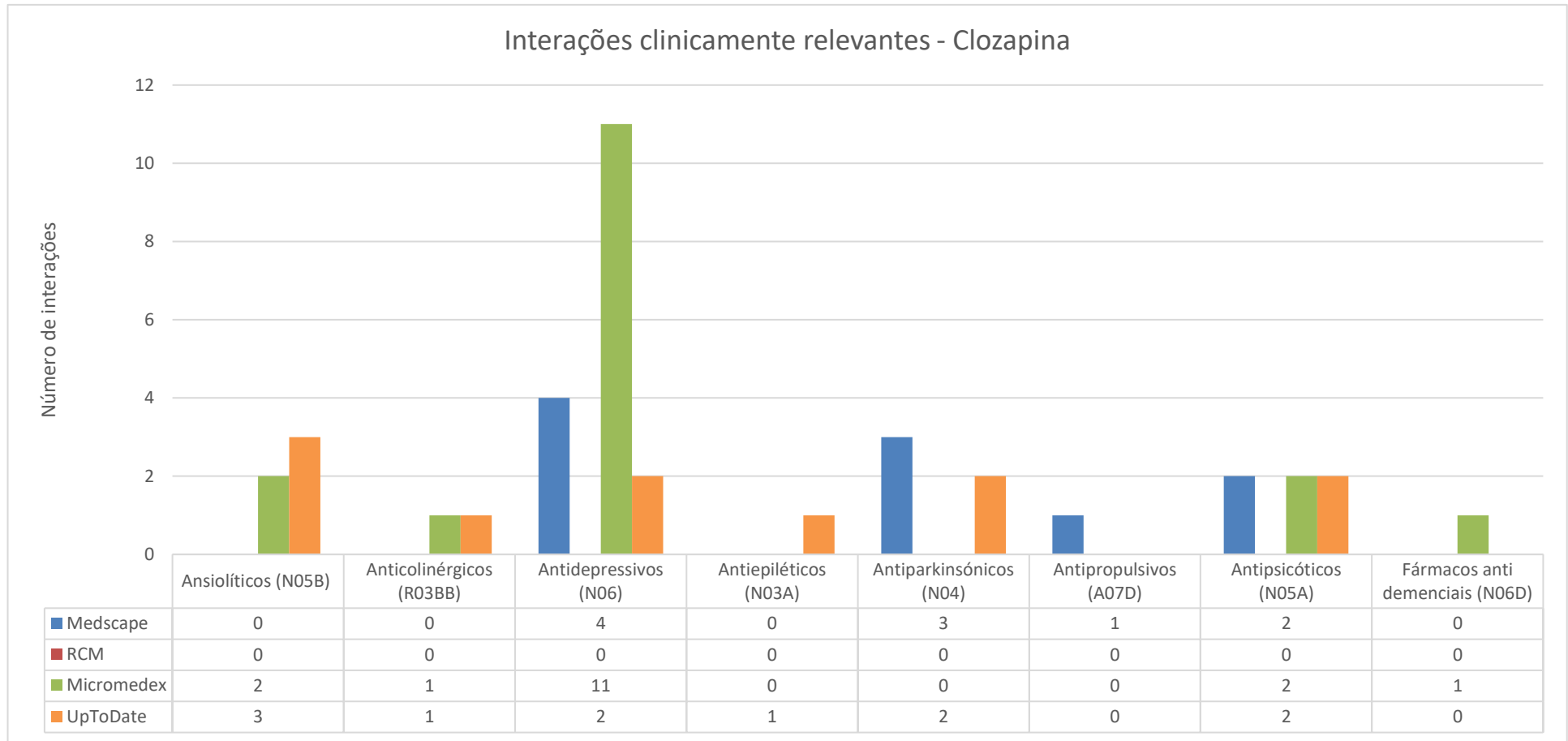
### **4.2.1 Análise de sensibilidade – detecção de interações medicamentosas pelo RCM**

Foi inicialmente realizada uma análise de sensibilidade, como referido na metodologia, onde se comparou as diferenças entre a informação constante na seção 4.5., considerando diferentes Titulares de AIM, marca vs. genérico, forma farmacêutica e dose. Verificou-se que não existiram desconcordâncias entre as interações medicamentosas apresentadas no RCM e a relevância clínica das mesmas, tendo em conta os diferentes níveis de comparação como mencionado. Verificou-se que a informação constante na seção 4.5, eram equivalentes entre si e, por isso, a escolha do RCM a usar para a análise das interações medicamentosas dos antipsicóticos selecionados foi totalmente aleatória. **(Anexo II)**

#### 4.2.2 Interações medicamentosas clinicamente relevantes – Clozapina

Dentro das interações medicamentosas clinicamente relevantes (grau 3 e 4), as classes farmacoterapêuticas (segundo a classificação ATC) mais comumente detetadas nas fontes de informação foram diferentes entre todas. As três interações clinicamente relevantes mais detetadas, segundo o *Medscape*, foram as seguintes: Antidepressivos (N06) (40%; n=4/10), Antiparkinsonianos (N04) (30%; n=3/10) e Antipsicóticos (N05A) (20%; n=2/10). Segundo o *Micromedex*, a classe Antidepressivos (N06) foi a classe com mais interações clinicamente relevantes (65%, n=11/17), seguida da classe dos Ansiolíticos (N05B) e a classe Antipsicóticos (N05A) (12% cada; n=2/17). No *UpToDate*, a classe com mais interações com a clozapina foi a classe dos Ansiolíticos (N05B) (27%; n=3/11), seguida dos Antidepressivos (N06), Antiparkinsonianos (N04) e Antipsicóticos (N05A) (18% cada; n=2/11). Por fim, no RCM não foi detetada nenhuma interação clinicamente relevante com a clozapina. Os dados encontram-se ilustrados na **Figura 4**, apresentando-se apenas as classes farmacoterapêuticas mais comumente detetadas e com maior nível de detalhe no **Anexo III** (onde se encontram listadas todas as classes farmacoterapêuticas).

*Interações clinicamente relevantes com antipsicóticos: o que nos indicam as diferentes fontes de informação?*

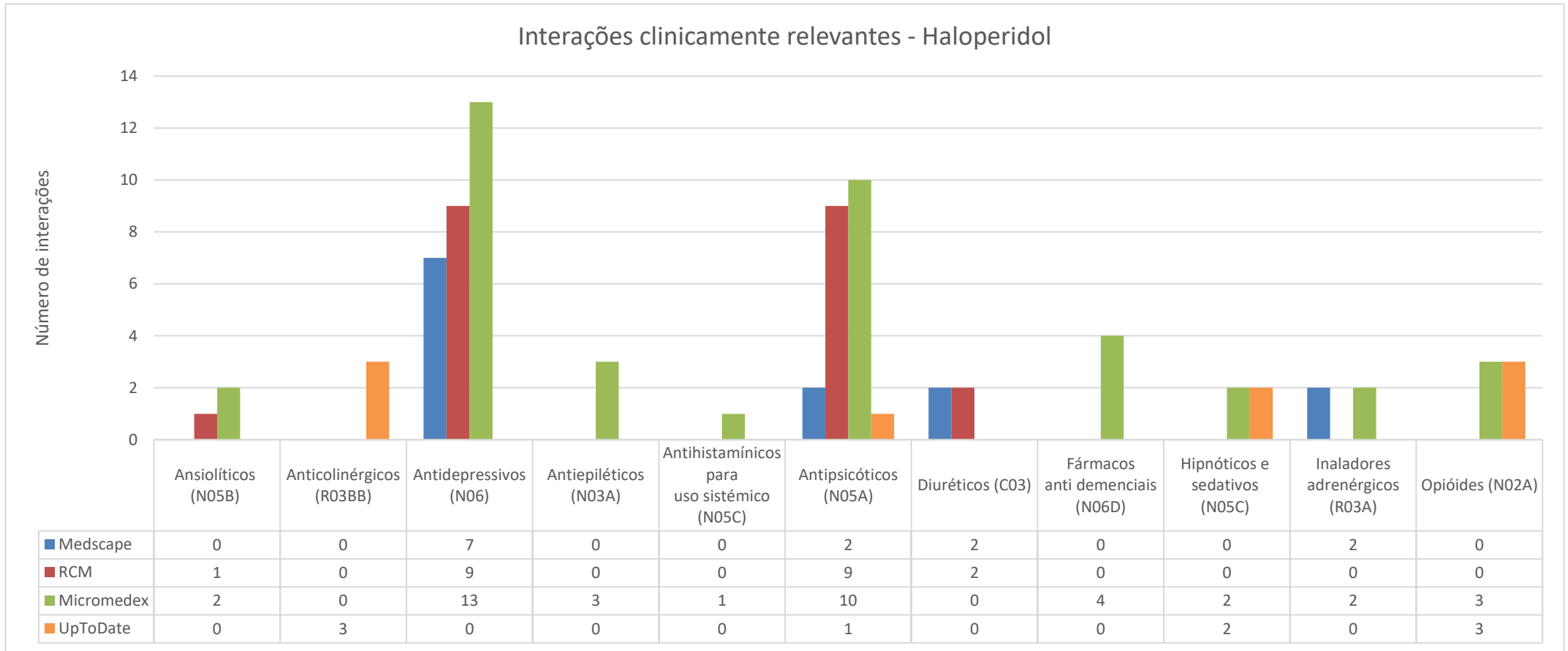


**Figura 4:** Número de interações clinicamente relevantes com a clozapina, segundo as diferentes fontes de informação

#### 4.2.3 Interações medicamentosas clinicamente relevantes – Haloperidol

Dentro do grupo das interações medicamentosas clinicamente relevantes, a classe farmacoterapêutica mais comumente encontrada na ferramenta *Medscape* foi a classe dos Antidepressivos (N06) (54%; n=7/13), seguida da classe dos Antipsicóticos (N05A), dos Diuréticos (C03) e dos Inaladores adrenérgicos (R03A) (15% cada; n=2/13). No RCM foram detetadas mais interações nas classes dos Antidepressivos (N06) (43%; n=9/21), dos Antipsicóticos (N05A) (43%; n=9/21) e dos Diuréticos (C03) (10%; n=2/21). Relativamente à fonte de informação *Micromedex*, as classes com mais interações detetadas foram os Antidepressivos (N06) (33%; n=13/40), os Antipsicóticos (N05A) (25%; n=10/40) e os Fármacos anti demenciais (N06D) (10%; n=4/40). Por sua vez, no *UpToDate*, as classes com mais interações clinicamente relevantes com o haloperidol identificadas foram: a classe dos Anticolinérgicos (N05B) (33%; n=3/9), a classe dos Opióides (N02A) (33%; n=3/9) e a classe dos Hipnóticos e sedativos (N05C) (22%; n=2/9). Os dados encontram-se apresentados na **Figura 5**, e em detalhe no **Anexo IV**.

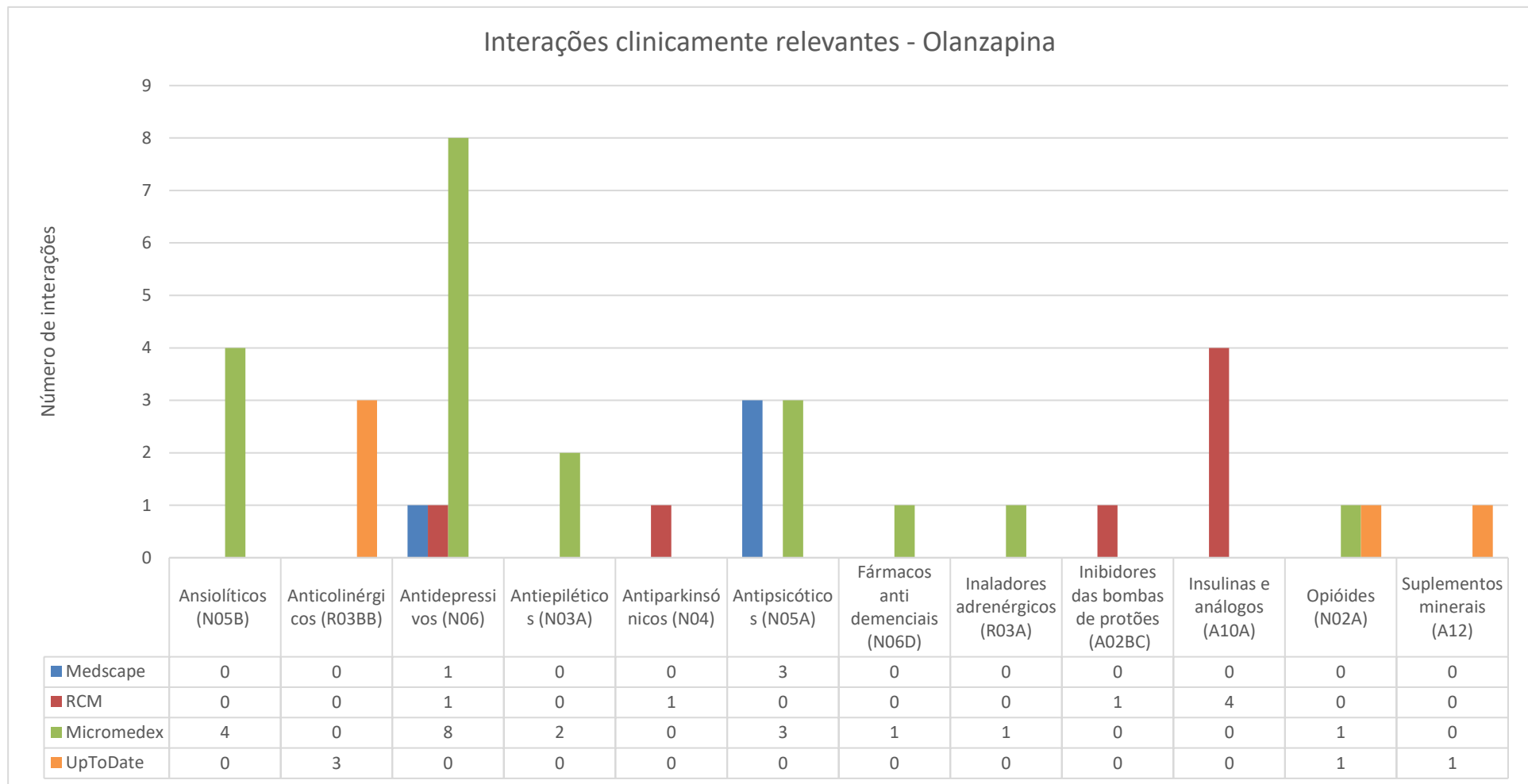
*Interações clinicamente relevantes com antipsicóticos: o que nos indicam as diferentes fontes de informação?*



**Figura 5:** Número de interações clinicamente relevantes com o haloperidol, segundo as diferentes fontes de informação

#### 4.2.4 Interações medicamentosas clinicamente relevantes – Olanzapina

Relativamente às interações medicamentosas clinicamente relevantes detetadas pela fonte de informação *Medscape*, as classes farmacoterapêuticas que mais comumente interagem com a olanzapina são os Antipsicóticos (N05A) (75%; n=3/4) e os Antidepressivos (N06) (25%; n=1/4). A fonte de informação RCM identificou quatro classes farmacoterapêuticas, sendo estas, as Insulinas e análogos (A10A) (57%; n=4/7), os Antidepressivos (N06) (14%; n=1/7), os Antiparkinsonianos (N04) (14%; n=1/7) e os Inibidores das bombas de prótons (A02BC) (14%; n=1/7). Utilizando o *Micromedex* verificou-se que as classes farmacoterapêuticas que mais apresentam crDDI com este antipsicótico foram a classe dos Antidepressivos (N06) (40%; n=8/20), a classe dos Ansiolíticos (N05B) (20%; n=4/20) e a classe dos Antipsicóticos (N05A) (15%; n=3/20). Segundo o UpToDate, as três classes farmacoterapêuticas que provocam crDDI com a olanzapina, são: Anticolinérgicos (N05B) (60%; n=3/5), os Opióides (N02A) (20%; n=1/5) e os Suplementos Alimentares (A12) (20%; n=1/5). Os dados encontram-se apresentados na **Figura 6**, e em detalhe no **Anexo V**.

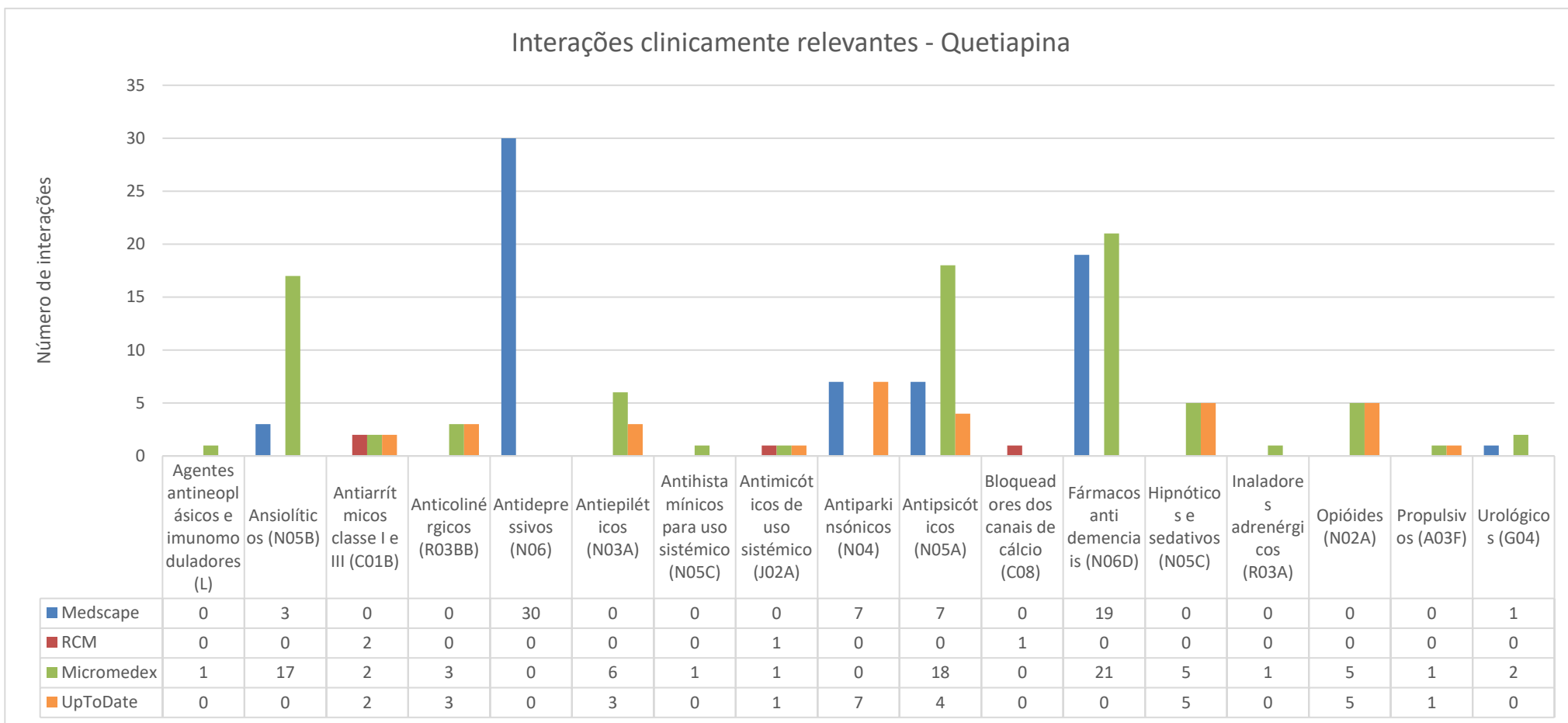


**Figura 6:** Número de interações clinicamente relevantes com a olanzapina, segundo as diferentes fontes de informação

#### 4.2.5 Interações medicamentosas clinicamente relevantes – Quetiapina

Segundo a ferramenta *Medscape*, as quatro classes farmacoterapêuticas que mais interagem com a quetiapina são: a classe dos Antidepressivos (N06) (45%; n=30/66), a classe dos Fármacos anti demenciais (N06D) (29%; n=19/66) e a classe dos Antiparkinsonianos (N04) (11%; n=7/66) e dos Antipsicóticos (N04) (11%; n=7/66) que têm o mesmo número de interações. As crDDI identificadas pelo RCM abrangem apenas três classes, sendo estas, a classe dos Antiarrítmicos classe I e III (C01B) (50%; n= 2/4), a classe dos Antimicóticos de uso sistêmico (J02A) (25%; n=1/4) e a classe dos Bloqueadores dos canais de cálcio (C08) (25%; n= 1/4). No *Micromedex*, as três classes com mais crDDI com a quetiapina são, a classe Fármacos anti demenciais (N06D) (25%; n= 21/84), a classe dos Antipsicóticos (N05A) (21%; n= 18/84) e a classe dos Ansiolíticos (N05B) (20%; n = 17/84). Relativamente ao *UpToDate*, as três classes com mais crDDI são os Antiparkinsonianos (N04) (25%; n= 7/28), os Hipnóticos e sedativos (N05C) (18%; n= 5/28) e os Opióides (N02A) (18%; n= 5/28). Os dados encontram-se apresentados na **Figura 7**, e em detalhe no **Anexo VI**.

Interações clinicamente relevantes com antipsicóticos: o que nos indicam as diferentes fontes de informação?

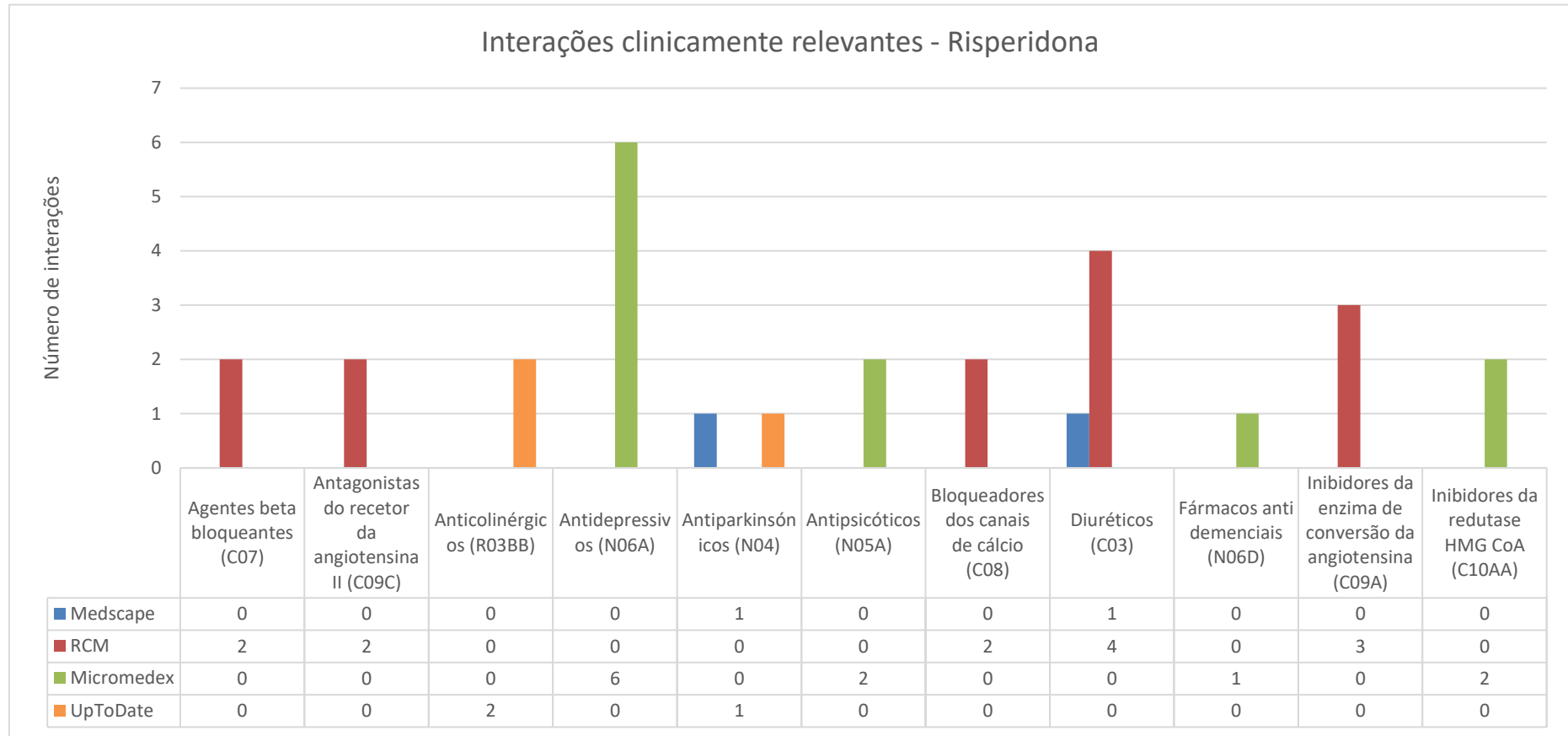


**Figura 7:** Número de interações clinicamente relevantes com a quetiapina, segundo as diferentes fontes de informação

#### 4.2.6 Interações medicamentosas clinicamente relevantes – Risperidona

O *Medscape* identificou apenas os Antiparkinsonianos (N04) (50%; n= 1/2) e os Diuréticos (C03) (50%; n= 1/2) como as classes farmacoterapêuticas que apresentaram crDDI com a risperidona. Relativamente ao RCM, as classes que apresentaram crDDI foram os Diuréticos (C03) (31%; n= 4/13), os Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (C09A) (23%; n= 3/13), os Agentes beta bloqueantes (C07) (15%; n= 2/13), os Antagonistas do recetor da angiotensina II (C09C) (15%; n= 2/13) e os Bloqueadores dos canais de cálcio (C08) (15%; n= 2/13). Relativamente à fonte de informação *Micromedex*, as classes com mais interações detetadas foram os Antidepressivos (N06) (55%; n=6/11), os Antipsicóticos (N05A) (18%; n=2/11) e os Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (C09A) (18%; n= 2/11). Por sua vez, no *UpToDate*, apenas foram identificados os Anticolinérgicos (R03BB) (67%; n= 2/3) e os Antiparkinsonianos (N04) (33%; n=1/3) como as únicas classes que têm crDDI com a risperidona. Os dados encontram-se ilustrados na **Figura 8**, e em detalhe no **Anexo VII**.

*Interações clinicamente relevantes com antipsicóticos: o que nos indicam as diferentes fontes de informação?*



**Figura 8:** Número de interações clinicamente relevantes com a risperidona, segundo as diferentes fontes de informação

#### 4.2.7 Prevalência de interações clinicamente relevantes

A fonte de informação que apresentou consistentemente o maior valor de prevalência de crDDI em todos os antipsicóticos foi o *Micromedex*, com uma prevalência de 64 a 100%. Deste valor, a prevalência menor foi detetada nas crDDI com a clozapina e em contrapartida, a maior prevalência foi detetada nas crDDI com a olanzapina. As restantes fontes de informação, apresentaram uma prevalência de crDDI menor comparativamente ao *Micromedex*. Assim sendo, a prevalência da deteção de crDDI do RCM constou dentro do intervalo entre os 0 e os 94%, dependendo do antipsicótico utilizado, com maior percentagem de prevalência ao detetar crDDI com o haloperidol e menor percentagem na deteção de crDDI da clozapina. O *Medscape* apresentou uma prevalência de crDDI de 18 a 78%, onde os 78% foram respetivos à deteção de crDDI da quetiapina e os 18% foram referentes à deteção de crDDI da risperidona. Por último, a ferramenta *UpToDate* obteve uma prevalência de 27 a 75%, onde o valor mais baixo de prevalência foi referente à deteção de crDDI da risperidona e o maior valor foi relativo à deteção de crDDI da clozapina. Os valores transcritos acima, estão representados na **Tabela 3**.

**Tabela 3:** Prevalência das crDDI nos antipsicóticos nas diferentes ferramentas

	Prevalência de crDDI (%)				
	Clozapina	Haloperidol	Olanzapina	Quetiapina	Risperidona
<b>Medscape</b>	75,0	63,0	30,0	78,0	18,0
<b>RCM</b>	0,0	94,0	50,0	7,0	55,0
<b>Micromedex</b>	88,0	94,0	100,0	92,0	64,0
<b>UpToDate</b>	75,0	56,0	40,0	40,0	27,0

#### 4.2.8 Comparação dos resultados obtidos através das diferentes fontes de informação

Através da média das interações medicamentosas, por residente, identificadas por cada ferramenta, obteve-se a informação que o *Micromedex* identifica um maior número de interações clinicamente relevantes por residente, comparativamente às outras fontes de informação (com exceção do caso da risperidona). (**Tabela 4**)

*Interações clinicamente relevantes com antipsicóticos: o que nos indicam as diferentes fontes de informação?*

**Tabela 4:** Comparação da média do número de interações consoante o tipo de ferramenta e o antipsicótico utilizado

	<b>Número médio de crDDI (<math>\pm \sigma</math>)</b>				
	Clozapina	Haloperidol	Olanzapina	Quetiapina	Risperidona
Medscape	1,13 $\pm$ 0,83	0,81 $\pm$ 0,83	0,40 $\pm$ 0,70	1,13 $\pm$ 0,83	0,18 $\pm$ 0,40
RCM	0,00 $\pm$ 0,00	1,38 $\pm$ 0,72	0,70 $\pm$ 0,82	0,07 $\pm$ 0,25	1,09 $\pm$ 1,22
Micromedex	2,13 $\pm$ 1,64	2,56 $\pm$ 1,71	2,00 $\pm$ 1,15	2,25 $\pm$ 1,30	0,27 $\pm$ 0,47
UpToDate	1,38 $\pm$ 1,41	0,56 $\pm$ 0,51	0,50 $\pm$ 0,71	0,52 $\pm$ 0,73	1,00 $\pm$ 0,89

De acordo com o cálculo do coeficiente de correlação intraclassa, concluiu-se que as fontes de informação em estudo apresentaram um grau de confiabilidade moderado para a clozapina (0,689;  $p=0,018$ ), para o haloperidol (0,728;  $p < 0,001$ ) e para a quetiapina (0,595;  $p < 0,001$ ), rejeitando-se, assim, a hipótese nula ( $H_0$ ) colocada para a questão 2 (Capítulo 2 – Objetivos). Contrariamente, para a olanzapina (0,149;  $p=0,349$ ) e para a risperidona (0,393;  $p=0,164$ ), obteve-se um grau de confiabilidade fraco, não sendo possível rejeitar a hipótese nula (Capítulo 2 – Objetivos). (**Tabela 5**)

**Tabela 5:** Grau de confiabilidade entre as diferentes fontes de informação e a respetiva significância

	<b>Grau de confiabilidade</b>	<b>Significância</b>
Clozapina	0,689	0,018
Haloperidol	0,728	<0,001
Olanzapina	0,149	0,349
Quetiapina	0,595	<0,001
Risperidona	0,393	0,164

# Capítulo V- Discussão de Resultados

## 5.1 Principais resultados e comparação com outros estudos

Neste estudo, foi avaliada a capacidade de detecção de crDDI em diferentes fontes de informação que se encontram disponíveis online (quer em documentos de consulta ou em ferramentas digitais). Para esta avaliação, foi utilizado o grupo dos antipsicóticos como modelo de estudo, onde se utilizaram alguns exemplos de antipsicóticos típicos e atípicos. Por sua vez, as fontes de informação selecionadas para esta pesquisa foram o *Medscape*, o *Micromedex*, o RCM e o *UpToDate*.

Numa primeira fase, foi realizado um estudo transversal preliminar, onde foi avaliada a capacidade de detecção de crDDI somente no antipsicótico quetiapina, comparando apenas as fontes de informação *Medscape* e RCM. Este estudo embrionário permitiu demonstrar que, aparentemente, existiam diferenças na detecção de crDDI ao comparar os resultados obtidos nas duas ferramentas. Após este resultado, o objetivo foi aprofundar o estudo embrionário, utilizando mais antipsicóticos e mais fontes de informação, de forma a realmente confirmar se numa maior amostra existiam diferenças ou não.

Os doentes que foram incluídos no presente estudo eram caracterizados por uma elevada multimorbilidade, em média cada doente apresentava 4 comorbilidades, o que leva à polifarmácia, onde 91,7% da amostra encontrava-se polimedicada com uma média de 10 fármacos consumidos por doente. Praticamente metade da medicação utilizada (46,7%) era respetiva ao grupo N - Sistema Nervoso. As comorbilidades mais comuns na amostra foram a demência (66,7%), a hipertensão arterial essencial (54,8%) e a depressão (22,6%). Para além disso, a amostra utilizada era caracterizada por uma população bastante envelhecida, com uma média de 83 anos e que, como os doentes se encontravam institucionalizados há um acréscimo de fragilidade atribuída à amostra.

Através da análise qualitativa das crDDI detetadas pelas diferentes ferramentas, observou-se uma dispersividade dos dados, independentemente do antipsicótico utilizado para a pesquisa. Significando isto que, em todos os antipsicóticos, verificou-se uma grande variabilidade de grupos farmacoterapêuticos que apresentavam crDDI com o antipsicótico em estudo, não sendo estes coincidentes entre as quatro fontes de informação.

*Interações clinicamente relevantes com antipsicóticos: o que nos indicam as diferentes fontes de informação?*

Está descrito na literatura que as fontes de informação de pesquisa de interações medicamentosas (*Epocrates, iFacts, Medscape, Micromedex e UpToDate*) apresentam variações significativas na sensibilidade geral, variando de 26% a 100% (Kheshti et al., 2016; Reis & Cassiani, 2010; Vonbach et al., 2008).

Neste estudo a fonte de informação que detetou um maior valor de prevalência de crDDI na amostra foi o *Micromedex*, variando o seu valor de 64 a 100%, consoante o antipsicótico em estudo. As restantes ferramentas apresentaram uma prevalência menor, o RCM com uma prevalência de 0 a 94%, o *Medscape* com uma prevalência de 18 a 78% e o *UpToDate* com uma prevalência de 27 a 75%. Segundo um estudo desenvolvido por Sancar et al. (2019), o *Micromedex* é considerado a ferramenta que menos interações medicamentosas deteta quando comparado com o *Drugs.com* e o *Medscape*. Contudo, se nos focarmos apenas neste tipo de interações, observou-se que tanto no trabalho de Sancar como neste estudo, o *Micromedex* é a fonte de informação que mais interações clinicamente relevantes detetou (14,7%), comparativamente ao *Drugs.com* com uma percentagem de 6,6% e ao *Medscape* com 5,4%. (SANCAR et al., 2019).

Relativamente à questão 1 colocada nos objetivos – Existem diferenças no número médio de crDDI detetadas por diferentes ferramentas? – através dos resultados observados, é possível observar algumas discrepâncias no número médio de crDDI. Assim, aparentemente parecem existir diferenças, apesar de não ter sido possível avaliar se as diferenças são estatisticamente significativas ou não.

No que diz respeito à questão 2 colocada no capítulo dos objetivos – Existirá concordância entre as diferentes ferramentas na deteção de crDDI? – a clozapina (0,689;  $p=0,018$ ), o haloperidol (0,728;  $p < 0,001$ ) e a quetiapina (0,595;  $p < 0,001$ ) apresentaram um grau de confiabilidade moderado, o que, através da significância apresentada é possível rejeitar a hipótese nula, enquanto a olanzapina (0,149;  $p=0,349$ ) e a risperidona (0,393;  $p=0,164$ ) apresentaram um grau de confiabilidade fraco, aceitando assim a hipótese nula, devido aos valores da respetiva significância. Assim, é possível referir que as ferramentas não parecem detetar o mesmo visto que em alguns antipsicóticos a concordância é melhor do que noutros. Desta forma, é demonstrado que a concordância das diferentes fontes de informação está dependente do antipsicótico utilizado para a pesquisa de crDDI.

Quando analisado o RCM e, com especial enfoque, a secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação – observou-se uma maior tendência para a descrição de interações entre grupos terapêuticos específicos e raramente as interações medicamentosas relativas a medicamentos específicos. Isto por um lado pode acometer o erro de se generalizar uma determinada interação à classe apresentada, existindo grupos heterogéneos (como os antipsicóticos) onde o mecanismo de ação é díspar entre os vários fármacos, atribuindo-se erradamente uma determinada interação medicamentosa a um fármaco específico. Além disso, o facto de o RCM não apresentar as interações medicamentosas divididas pelo seu grau de gravidade, dificulta a sua classificação e torna o processo mais subjetivo, podendo um profissional de saúde classificá-la como sendo relevante do ponto de vista clínico e outro não. Por outro, pressupõe uma pesquisa mais exhaustiva de informação o que na prática pode aumentar a complexidade na prestação de um serviço, como por exemplo na revisão da medicação. Contrariamente, as restantes ferramentas utilizadas - *Micromedex*, *Medscape* e *UpToDate* - possibilitam uma pesquisa mais exhaustiva e dirigida a um fármaco específico, avaliando simultaneamente o tipo de interação (farmacocinética vs. farmacodinâmica) e o grau de gravidade da mesma. Contudo, dado tratar-se de fontes de informação que não foram desenvolvidas especificamente para o mercado de medicamentos português, nem sempre dispõem de informação relativa a alguns fármacos que sejam utilizados exclusivamente em Portugal. Deste modo, nesses casos implica que na prática deva existir uma complementaridade entre esta e outra ferramenta (como o caso do SIFARMA ou mesmo do RCM).

Assim, tem-se a percepção que as fontes de informação não detetam as mesmas crDDI, sendo este um dado bastante preocupante porque, ou o profissional de saúde dispensa mais tempo para procurar as crDDI em diferentes fontes de informação ou baseia a sua decisão clínica apenas na primeira ferramenta que utiliza. Nenhuma das opções é favorável, porque muitas das vezes o profissional de saúde não tem tempo para aceder a várias fontes de informação, como por exemplo, no ato de dispensa ao balcão de uma farmácia comunitária, baseando a sua decisão apenas numa só ferramenta e podendo, por isso, estar muitas outras crDDI omissas, visto que as ferramentas não detetam as mesmas interações. Daí a necessidade de usar ferramentas na prática que sejam objetivas e que facilitem de alguma forma o papel dos profissionais de saúde na deteção de problemas reais ligados às interações medicamentosas.

Baseado no resultado deste estudo e consultando estudos semelhantes na literatura, observou-se a necessidade de as ferramentas utilizadas na deteção de interações medicamentosas serem reavaliadas de forma a melhorar a sua concordância através da avaliação de resultados baseados na evidência, uniformizar a classificação dos graus de gravidade das diferentes interações medicamentosas e utilizarem os mesmos critérios de inclusão (Morte-Romea et al., 2020; SANCAR et al., 2019; Vitry, 2007).

## **5.2 Pontos fortes e limitações**

Como pontos fortes, este estudo permitiu salientar as várias discrepâncias que existem na deteção de interações clinicamente relevantes entre diferentes fontes de informação, traduzindo este dado um achado importante na prática clínica onde é de extrema importância a deteção precoce e prevenção deste fenómeno. Em acréscimo, este estudo traz uma atualização aos resultados da comparação entre as ferramentas, visto que estas estão constantemente a serem atualizadas e, por sua vez, os estudos que existem vão ficando desatualizados. Para além disso, é um estudo inovador porque não existe nenhum estudo que compare os *softwares* que detetam interações medicamentosas (neste caso, o *Medscape*, *Micromedex* e *UpToDate*) com o RCM, sendo este, altamente utilizado na prática clínica para a pesquisa de informação relacionada com o fármaco.

Apesar da aparente importância do estudo para a prática clínica, é importante referir algumas das limitações inerentes. Em primeiro lugar, esta pesquisa estará sempre desatualizada porque as diferentes fontes de informação estão em constante atualização e não referem quais interações medicamentosas foram atualizadas. Em segundo lugar, não ter sido possível utilizar o SIFARMA, sendo este o programa mais utilizado para efetuar dispensas em farmácia comunitária. Em terceiro lugar, foram apenas utilizadas algumas residências séniores que podem não refletir o padrão de prescrição nacional e, por isso, não refletir eventualmente as interações medicamentosas mais frequentes. Por último, o facto de três das quatro fontes de informação utilizadas para a pesquisa de crDDI não ser portuguesa, o que pode condicionar a deteção de algumas interações por não contemplar alguns dos medicamentos que são comercializados em Portugal.

### **5.3 Perspetivas futuras e implicação para a prática**

Num futuro próximo, pretende-se a extensão deste estudo a diferentes amostras, podendo estas ser diferentes grupos populacionais, ou mesmo a idosos que residam na comunidade. Para além disso, poderá se alargar o estudo de forma a incluir outras fontes de informação que não foram incluídas para a pesquisa de interações medicamentosas, como por exemplo o SIFARMA, que serão essenciais para tornar este estudo mais robusto.

Assim, este trabalho pretende de uma forma embrionária contribuir para uma melhor identificação de interações medicamentosas clinicamente relevantes na prática clínica, auxiliando e dotando os profissionais de saúde das ferramentas que melhor parecem detetá-las e introduzindo a importância das mesmas em termos de risco para o doente, sobretudo doentes institucionalizados em residências séniores.

*Interações clinicamente relevantes com antipsicóticos: o que nos indicam as diferentes fontes de informação?*

## Capítulo VI - Conclusão

Sendo as residências sêniores locais onde se encontram, por norma, indivíduos mais frágeis com maior carga de comorbilidades e polimedicados, torna-se de extrema importância encontrar quais as ferramentas que melhor detetam fenómenos, tais como as interações clinicamente relevantes, que podem ter *outcomes* negativos na saúde destes doentes.

Neste estudo, verificou-se uma elevada variabilidade na prevalência de crDDI detetadas por intermédio das diferentes fontes de informação. Além disso, verificou-se uma variação do grau de confiabilidade entre fraco a moderado, consoante o antipsicótico em estudo. Adicionalmente, ao analisar qualitativamente as interações medicamentosas, verificou-se ainda uma elevada dispersão dos dados, não sendo consensual as interações detetadas pelas quatro ferramentas. Ainda assim, a fonte de informação que mais detetou crDDI e com maior prevalência foi o *Micromedex*, mas é um recurso pago e, por isso, pode não ser acessível a todos os profissionais de saúde devido ao seu elevado preço.

Desta forma, torna-se impreterível a melhoria da concordância entre as diferentes fontes de informação.

*Interações clinicamente relevantes com antipsicóticos: o que nos indicam as diferentes fontes de informação?*

## Referências Bibliográficas

- Almeida, S. M., Gama, C. S., & Akamine, N. (2007). Prevalência e classificação de interações entre medicamentos dispensados para pacientes em terapia intensiva. *Einstein*, 5(4), 347–351.
- Álvares, L. M., Lima, R. da C., & Silva, R. A. da. (2010). Ocorrência de quedas em idosos residentes em instituições de longa permanência em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 26(1), 31–40. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2010000100004>
- Arvanitis, L. A., & Miller, B. G. (1997). Multiple fixed doses of “Seroquel” (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biological Psychiatry*, 42(4), 233–246. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(97\)00190-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(97)00190-x)
- Asensio, C., Escoda, N., Sabaté, M., Carbonell, P., López, P., & Laporte, J.-R. (2018). Prevalence of use of antipsychotic drugs in the elderly in Catalonia. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 74(9), 1185–1186. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2469-6>
- Barnes, K., Gunston, G., Edwards, R., & Mehta, U. (2001). “Drug Safety: A Shared Responsibility.” Proceedings Of The Dia Meeting Held In Gauteng, South Africa. *Drug Information Journal*, 35(3), 1007–1011. <https://doi.org/10.1177/009286150103500339>
- Barney, K. F., & Perkinson, M. (2016). *Occupational Therapy with Aging Adults: Promoting Quality of Life through Collaborative Practice*.
- Becker, M. L., Kallewaard, M., Caspers, P. W. J., Visser, L. E., Leufkens, H. G. M., & Stricker, B. H. C. (2007). Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 16(6), 641–651. <https://doi.org/10.1002/pds.1351>
- Bronskill, S. E., Gill, S. S., Paterson, J. M., Bell, C. M., Anderson, G. M., & Rochon, P. A. (2012). Exploring Variation in Rates of Polypharmacy Across Long Term Care Homes. *Journal of the American Medical Directors Association*, 13(3), 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2011.07.001>
- Cahir, C., Fahey, T., Teeling, M., Teljeur, C., Feely, J., & Bennett, K. (2010). Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population

- study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 69(5), 543–552. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03628.x>
- Castilho, E. C. D., Reis, A. M. M., Borges, T. L., Siqueira, L. D. C., & Miaso, A. I. (2018). Potential drug-drug interactions and polypharmacy in institutionalized elderly patients in a public hospital in Brazil. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 25(1), 3–13. <https://doi.org/10.1111/jpm.12431>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2017, October 11). *Adverse Drug Events in Adults*. [https://www.cdc.gov/medicationsafety/adult\\_adversedrugs.html](https://www.cdc.gov/medicationsafety/adult_adversedrugs.html)
- Christensen, M., & Lundh, A. (2016). Medication review in hospitalised patients to reduce morbidity and mortality. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD008986. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008986.pub3>
- DiPiro, Joseph, Talbert, Robert, Yee, & Gary. (2005). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* (6th ed.). MCGRAW-HILL Medical Publishing Division.
- Direcção-Geral da Saúde. (2004). *Direcção-Geral da Saúde Circular Normativa Assunto: Programa Nacional para a Saúde das Pessoas Idosas Nº: 13/DGCG*.
- D'Souza, R. S., & Hooten, W. M. (2022). *Extrapyramidal Symptoms*.
- Edwards, I. R., & Aronson, J. K. (2000). *Adverse drug reactions : definitions , diagnosis , and management*. 356, 1255–1259.
- FDA. (2021). *FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard*. 31 March. <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis>
- Ferreira, F. G., Polli, M. C., Oshima-Franco, Y., & Fernandes Fraceto, L. (2009). Fármacos: Do desenvolvimento à retirada do mercado. *Revista Eletrónica de Farmácia*, 1, 14–24.
- Figueras, A., Napchan, B., & Mendes, G. (2002). Farmacovigilância Ação na Reação. *Centro de Vigilância Sanitária São Paulo*, 1–151.
- Fundação Francisco Manuel dos Santos. (2018). *Ageing index*. Pordata. <https://www.pordata.pt/en/Europe/Ageing+index-1609>
- Fundação Francisco Manuel dos Santos. (2022). *Esperança de vida à nascença: total e por sexo (base: triénio a partir de 2001)*. Pordata. [https://www.pordata.pt/Portugal/Esperan%C3%A7a+de+vida+%C3%A0+nascen%C3%A7a+total+e+por+sexo+\(base+tri%C3%A9nio+a+partir+de+2001\)-418](https://www.pordata.pt/Portugal/Esperan%C3%A7a+de+vida+%C3%A0+nascen%C3%A7a+total+e+por+sexo+(base+tri%C3%A9nio+a+partir+de+2001)-418)

- Gareri, P., Segura-garcía, C., Laura, V. G., Bruni, A., Ciambrone, P., & Cerminara, G. (2014). *Use of atypical antipsychotics in the elderly : a clinical review*. 1363–1373.
- Glantt. (2016). *SIFARMA*. Desenvolvido Por e Para Farmacêuticos. 90% Das Farmácias Em Portugal Usam o SIFARMA. <https://www.glantt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>
- Gomes, N., & Oliveira, C. R. (2016). *Indicadores de Integração de Imigrantes - Relatório Estatístico Anual*.
- Haasum, Y., Fastbom, J., & Johnell, K. (2012). Institutionalization as a risk factor for inappropriate drug use in the elderly: a Swedish nationwide register-based study. *The Annals of Pharmacotherapy*, 46(3), 339–346. <https://doi.org/10.1345/aph.1Q597>
- Huang, S. M., Strong, J. M., Zhang, L., Reynolds, K. S., Nallani, S., Temple, R., Abraham, S., al Habet, S., Baweja, R. K., Burckart, G. J., Chung, S., Colangelo, P., Frucht, D., Green, M. D., Hepp, P., Karnaukhova, E., Ko, H. S., Lee, J. I., Marroum, P. J., ... Lesko, L. J. (2008). New era in drug interaction evaluation: US Food and Drug Administration update on CYP enzymes, transporters, and the guidance process. In *Journal of Clinical Pharmacology* (Vol. 48, Issue 6, pp. 662–670). <https://doi.org/10.1177/0091270007312153>
- Hutchison, L. C., & O'Brien, C. E. (2007). Changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly patient. *Journal of Pharmacy Practice*, 20(1), 4–12. <https://doi.org/10.1177/0897190007304657>
- IBM Watson Guide. (2022). *Soluções IBM Micromedex*. <https://www.ibm.com/br-pt/watson-health/about/micromedex>
- IBM Watson Health. (2021). *IBM Micromedex ® User Guide*.
- Imaginário, C. (2004). *O idoso dependente em contexto familiar: uma análise da visão da família e do cuidador principal* (Formasau, Ed.).
- INFARMED. (2019). *Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto - Estatuto do Medicamento*. 1–210.
- INFARMED. (2020). *Meio Ambulatório - Monitorização do Consumo de Medicamentos; Novembro 2020*.
- Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. (2000). *To Err is Human: Building a Safer Health System* (L. Kohn, J. Corrigan, & M. Donaldson, Eds.). Washington (DC): National Academies Press .

- Instituto Nacional de Estatística. (2021). *Censos 2021 - Divulgação dos resultados provisórios*. [https://www.ine.pt/scripts/db\\_censos\\_2021.html](https://www.ine.pt/scripts/db_censos_2021.html)
- Jódar-Sánchez, F., Malet-Larrea, A., Martín, J. J., García-Mochón, L., López Del Amo, M. P., Martínez-Martínez, F., Gastelurrutia-Garralda, M. A., García-Cárdenas, V., Sabater-Hernández, D., Sáez-Benito, L., & Benrimoj, S. I. (2015). Cost-utility analysis of a medication review with follow-up service for older adults with polypharmacy in community pharmacies in Spain: the conSIGUE program. *PharmacoEconomics*, 33(6), 599–610. <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0270-2>
- Jokanovic, N., Tan, E. C. K., Dooley, M. J., Kirkpatrick, C. M., & Bell, J. S. (2015). Prevalence and factors associated with polypharmacy in long-term care facilities: a systematic review. *Journal of the American Medical Directors Association*, 16(6), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.03.003>
- Kafeel, H., Rukh, R., Qamar, H., Bawany, J., Jamshed, M., Sheikh, R., Hanif, T., Bokhari, U., Jawaid, W., Javed, Y., & Saleem, Y. M. (2014). Possibility of Drug-Drug Interaction in Prescription Dispensed by Community and Hospital Pharmacy. *Pharmacology & Pharmacy*, 05(04), 401–407. <https://doi.org/10.4236/pp.2014.54048>
- Kheshti, R., Aalipour, M., & Namazi, S. (2016). A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *Journal of Research in Pharmacy Practice*, 5(4), 257–263. <https://doi.org/10.4103/2279-042X.192461>
- Kojima, G., Bell, C., Tamura, B., Inaba, M., Lubimir, K., Blanchette, P. L., Iwasaki, W., & Masaki, K. (2012). Reducing cost by reducing polypharmacy: the polypharmacy outcomes project. *Journal of the American Medical Directors Association*, 13(9), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2012.07.019>
- Koo, T. K., & Li, M. Y. (2016). A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *Journal of Chiropractic Medicine*, 15(2), 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>
- Lao, C. K., Ho, S. C., Chan, K. K., Tou, C. F., Tong, H. H. Y., & Chan, A. (2013). Potentially inappropriate prescribing and drug-drug interactions among elderly Chinese nursing home residents in Macao. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 35(5), 805–812. <https://doi.org/10.1007/s11096-013-9811-y>

- Lavan, A. H., Gallagher, P. F., & O'Mahony, D. (2016). Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity. *Clinical Interventions in Aging, 11*, 857–866. <https://doi.org/10.2147/CIA.S80280>
- Lea, M., Rognan, S. E., Koristovic, R., Wyller, T. B., & Molden, E. (2013). Severity and Management of Drug–Drug Interactions in Acute Geriatric Patients. *Drugs & Aging, 30*(9), 721–727. <https://doi.org/10.1007/s40266-013-0091-y>
- Mair, A. (2019). *Medication Safety in Polypharmacy*. <http://apps.who.int/bookorders>.
- Mair, A., Fernandez-Llimos, F., Alonso, A., Harrison, C., Hurding, S., Kempen, T., Kinnear, M., Michael, N., McIntosh, J., Wilson, M., & The SIMPATHY consortium. (2017). *Polypharmacy Management by 2030: a patient safety challenge* (2nd ed.). The SIMPATHY Consortium.
- Mann, E., Köpke, S., Haastert, B., Pitkälä, K., & Meyer, G. (2009). Psychotropic medication use among nursing home residents in Austria: a cross-sectional study. *BMC Geriatrics, 9*, 9–18. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-9-18>
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. (2019). *Guidance on adverse drug reactions Contents. Yellow Card*. [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard)
- Medscape. (2021). *Drug Interaction Checker*. <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
- Melga, T. B., Carrera, S., Batista, D. E., Maia, S. F., Realizado, T., Federal, U., Federal, U., Jo, H., Barreto, B., Federal, U., & Federal, U. (2010). *Polifarmácia e ocorrências de possíveis interações medicamentosas*.
- Meltzer, H. Y. (2013). *Update on Typical and Atypical Antipsychotic Drugs*. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050911-161504>
- Mibielli, P., Rozenfeld, S., Matos, G. C. de, & Acurcio, F. de A. (2014). Interações medicamentosas potenciais entre idosos em uso dos anti-hipertensivos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do Ministério da Saúde do Brasil. *Cadernos de Saúde Pública, 30*(9), 1947–1956. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00126213>
- Miller, C. D., Pharm, D., El-kholi, R., Faragon, J. J., Pharm, D., Lodise, T. P., & Pharm, D. (2007). *Prevalence and Risk Factors for Clinically Significant Drug Interactions with Antiretroviral Therapy*. *27*(10), 1379–1386.
- Miyamoto, S., Duncan, G. E., Marx, C. E., & Lieberman, J. A. (2005). Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of

- antipsychotic drugs. *Molecular Psychiatry*, *10*(1), 79–104. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001556>
- Molokhia, M., & Majeed, A. (2017). Current and future perspectives on the management of polypharmacy. *BMC Family Practice*, *18*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12875-017-0642-0>
- Morin, L., Johnell, K., Laroche, M. L., Fastbom, J., & Wastesson, J. W. (2018). The epidemiology of polypharmacy in older adults: Register-based prospective cohort study. *Clinical Epidemiology*, *10*, 289–298. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S153458>
- Morte-Romea, E., Luque-Gómez, P., Arenere-Mendoza, M., Sierra-Monzón, J. L., Camón Pueyo, A., Pellejero Sagastizabal, G., Verdejo Muñoz, G., Sánchez Fabra, D., & Paño-Pardo, J. R. (2020). Performance Assessment of Software to Detect and Assist Prescribers with Antimicrobial Drug Interactions: Are all of them Created Equal? *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, *9*(1), 1–8. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9010019>
- Moura, C. S., Acurcio, F. A., & Belo, N. O. (2009). Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences: A Publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe Canadienne Des Sciences Pharmaceutiques*, *12*(3), 266–272. <https://doi.org/10.18433/j35c7z>
- Muench, J., & Hamer, A. M. (2010). Adverse effects of antipsychotic medications. *American Family Physician*, *81*(5), 617–622.
- Nebeker, J. R., Barach, P., & Samore, M. H. (2004). Clarifying Adverse Drug Events: A Clinician's Guide to Terminology, Documentation, and Reporting. *Annals of Internal Medicine*, *104*, 795–801. <http://annals.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/aim/20065/>
- Noia, A. S., Secoli, S. R., Duarte, Y. A. de O., Lebrão, M. L., & Lieber, N. S. R. (2012). Factors associated to the use of psychotropic drugs by community-dwelling elderly in São Paulo City. *Rev Esc Enferm USP*, *46*, 38–43.
- Oesterhus, R., Aarsland, D., Soennesyn, H., Rongve, A., Selbaek, G., & Kjosavik, S. R. (2017). Potentially inappropriate medications and drug-drug interactions in home-dwelling people with mild dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *32*(2), 183–192. <https://doi.org/10.1002/gps.4456>

- Oliveira, C. R. (2021). *Indicadores de Integração de Imigrantes - Relatório Estatístico Anual*.
- Pasricha, P. J., Pehlivanov, N., Sugumar, A., & Jankovic, J. (2006). Drug Insight: from disturbed motility to disordered movement--a review of the clinical benefits and medicolegal risks of metoclopramide. *Nature Clinical Practice. Gastroenterology & Hepatology*, 3(3), 138–148. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0442>
- Prakash, C., Kamel, A., Anderson, W., & Howard, H. (1997). Metabolism and excretion of the novel antipsychotic drug ziprasidone in rats after oral administration of a mixture of <sup>14</sup>C- and <sup>3</sup>H-labeled ziprasidone. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 25(2), 206–218.
- Pretorius, R. W., Gataric, G., Swedlund, S. K., & Miller, J. R. (2013). Reducing the risk of adverse drug events in older adults. *American Family Physician*, 87(5), 936–947.
- Qato, D. M., Wilder, J., Schumm, L. P., Gillet, V., & Alexander, G. C. (2016). Changes in Prescription and Over-the-Counter Medication and Dietary Supplement Use Among Older Adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA Internal Medicine*, 176(4), 473–482. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.8581>
- Qiu, Y., Zhang, Y., Deng, Y., Liu, S., & Zhang, W. (2022). A Comprehensive Review of Computational Methods For Drug-Drug Interaction Detection. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 19(4), 1968–1985. <https://doi.org/10.1109/TCBB.2021.3081268>
- Reis, A. M. M., & Cassiani, S. H. D. B. (2010). Evaluation of three brands of drug interaction software for use in intensive care units. *Pharmacy World & Science : PWS*, 32(6), 822–828. <https://doi.org/10.1007/s11096-010-9445-2>
- Rifkin, A. (1987). Extrapyramidal side effects: a historical perspective. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 48 Suppl, 3–6.
- SANCAR, M., KAŞIK, A., OKUYAN, B., BATUHAN, S., & İZZETTİN, F. V. (2019). Determination of Potential Drug-Drug Interactions Using Various Software Programs in a Community Pharmacy Setting. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 16(1), 14–19. <https://doi.org/10.4274/tjps.30932>
- Sánchez-Fidalgo, S., Guzmán-Ramos, M. I., Galván-Banqueri, M., Bernabeu-Wittel, M., & Santos-Ramos, B. (2017). Prevalence of drug interactions in elderly patients with multimorbidity in primary care. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 39(2), 343–353. <https://doi.org/10.1007/s11096-017-0439-1>

- Schmid, E. F., Smith, D. A., & Ryder, S. W. (2007). Communicating the risks and benefits of medicines. *Drug Discovery Today*, 12(9–10), 355–364. <https://doi.org/10.1016/J.DRUDIS.2007.03.003>
- Shin, J., Choi, N., Lee, J., Seong, J., & Park, M. (2015). *Risk of Ischemic Stroke Associated with the Use of Antipsychotic Drugs in Elderly Patients : A Retrospective Cohort Study in Korea*. 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119931>
- Sivva, D., Mateti, U. V., Neerati, V. M., Thiruthopu, N. S., & Martha, S. (2015). *Assessment of drug - drug interactions in hypertensive patients at a superspeciality hospital*. 5(2).
- Stockl, K. M., Le, L., Zhang, S., & Harada, A. S. (2010). Clinical and economic outcomes associated with potentially inappropriate prescribing in the elderly. *The American Journal of Managed Care*, 16(1), 1–10.
- Turnheim, K. (2003). When drug therapy gets old: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. In *Experimental Gerontology* (Vol. 38, Issue 8, pp. 843–853). Elsevier Inc. [https://doi.org/10.1016/S0531-5565\(03\)00133-5](https://doi.org/10.1016/S0531-5565(03)00133-5)
- Tveito, M., Bramness, J. G., Engedal, K., Lorentzen, B., Refsum, H., & Høiseth, G. (2014). Psychotropic medication in geriatric psychiatric patients: use and unreported use in relation to serum concentrations. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 70(9), 1139–1145. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1720-z>
- Tveito, M., Correll, C. U., Bramness, J. G., Engedal, K., Lorentzen, B., Refsum, H., & Høiseth, G. (2016). Correlates of major medication side effects interfering with daily performance: results from a cross-sectional cohort study of older psychiatric patients. *International Psychogeriatrics*, 28(2), 331–340. <https://doi.org/10.1017/S1041610215001544>
- Vitry, A. I. (2007). Comparative assessment of four drug interaction compendia. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63(6), 709–714. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02809.x>
- Vonbach, P., Dubied, A., Krähenbühl, S., & Beer, J. H. (2008). Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *Pharmacy World & Science : PWS*, 30(4), 367–374. <https://doi.org/10.1007/s11096-008-9191-x>
- Wolters Kluwer. (2022). *UpToDate: Suporte interativo às decisões clínicas*. <https://www.wolterskluwer.com/pt-pt/solutions/uptodate>

- World Health Organization. (2022, October 1). *Ageing and health*. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- World Health Organization., & WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. (2002). *The importance of pharmacovigilance*. World Health Organization.
- Zhang, T., Leng, J., & Liu, Y. (2020). Deep learning for drug-drug interaction extraction from the literature: a review. *Briefings in Bioinformatics*, 21(5), 1609–1627. <https://doi.org/10.1093/bib/bbz087>

*Interações clinicamente relevantes com antipsicóticos: o que nos indicam as diferentes fontes de informação?*

## Anexo I - Poster apresentado no 8<sup>th</sup> Pharmaceutical Care Network Europe Working Symposium 2022

### COMPARING DIFFERENT SOURCES OF INFORMATION IN DETECTING CLINICALLY RELEVANT DRUG INTERACTIONS IN PORTUGUESE INSTITUTIONALIZED PATIENTS USING QUETIAPINE



Mariana Caupirra<sup>1</sup>, Isabel Margarida Costa<sup>2</sup> and João Pedro Aguiar<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Centro de Investigação Interdisciplinar Egas Moniz (CIEM), Instituto Universitário Egas Moniz (IUEM), Caparica, Portugal

#### BACKGROUND

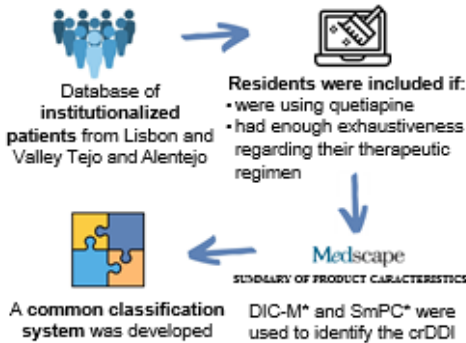
- Nowadays, the number of medications consumed by a dwelling individual is increasing and will contribute to a **higher prevalence of clinically relevant drug interactions (crDDI)**<sup>1</sup>;
- Many tools are available to help healthcare professionals (HCP) in detecting crDDI, **but information on their ability to detect the same number and type of interactions is still scarce.**

#### PURPOSE OF THE STUDY

- To determine the prevalence of crDDI for quetiapine detected by different information tools;
- To compare and correlate the number of drug interactions detected by both sources of information

#### METHODOLOGY

Cross-sectional study (03-11/2021)



#### Important topics:

- **crDDI** were defined as drug interactions that required a dose adjustment or a combination of drugs that is contraindicated, due to its high risk of causing an adverse drug event<sup>2</sup>;
- **Polypharmacy** was defined as patients taking five or more different drugs daily<sup>3</sup>;
- Pearson's correlation was used to correlate the number of crDDI detected using DIC-M and SmPC (weak correlation:  $p=0.1-0.3$ , moderate correlation:  $p=0.3-0.5$ , strong correlation:  $p=0.5-1.0$ )<sup>4</sup>.

\* DIC-M: Drug Interaction Checker – Medscape; SmPC: Summary of Product Characteristics

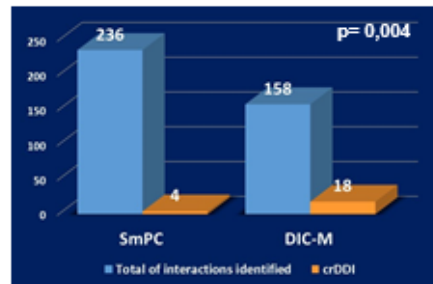
#### RESULTS

##### Sociodemographic characterization



- Total sample: 60 institutionalized patients using quetiapine;
- 83.0% (n=50) were female gender;
- Mean age of 83.6±8.0 years old;
- Polypharmacy was present in 93.3% (n=56).

##### Differences between SmPC and DIC-M



Grapho 1 – Drug interactions for quetiapine detected by each information source

Table 1 – Top 3 crDDI for quetiapine detected by each information source

	DIC-M	SmPC
1 <sup>o</sup>	Antidepressants	Antiarrhythmics
2 <sup>o</sup>	Antiparkinsonians	Antihypertensives
3 <sup>o</sup>	Antihistamines	Antifungals

##### Correlation of the number of crDDI detected by both tools

- **Inverse and weak correlation** ( $r=-0.024$ ;  $p=0.858$ ) when comparing the power to detect crDDI
- DIC-M seems to better detect this type of interactions when compared to the SmPC.

#### CONCLUSION

- Our results showed that **there are significant differences in the detection ability of different information sources** used regarding clinically relevant drug interactions.
- This may suggest that healthcare professionals should complement their **search in different tools** for a more comprehensive review of drug interactions.

#### REFERENCES

1. Mauro C, Acaricio F, Belo N. Drug-Drug Interactions Associated with Length of Stay and Cost of Hospitalization. 2008;13(1):366-72.
2. Miller CD, Pharm D, B-Achel R, Faragon JJ, Pharm D, Iodice TP, et al. Prevalence and Risk Factors for Clinically Significant Drug Interactions with Antiretroviral Therapy. 2007;27(10):1179-84.
3. Mancoske N, Szolbi S, Kolichel I, Cagney GL. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. 2017;1-10.
4. Theobald M. Early Mendeleev readers correlate with later citation counts. Scientometrics [Internet]. 2018;115(1):1231-40. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11107-018-0735-9>

## **Anexo II – Análise de sensibilidade**

Descrição da análise de sensibilidade realizada para verificar se o RCM dos medicamentos é igual independentemente se o medicamento é de marca ou genérico, do titular de Autorização de Introdução no Mercado, da forma farmacêutica e da dosagem.

A análise de sensibilidade foi dividida em várias categorias, como:

- Comparação das DDI entre o titular de Autorização de Introdução no Mercado de marcas e genéricos;

- Comparação das DDI nas diferentes formas farmacêuticas (todas orais);

- Comparação das DDI do mesmo princípio ativo, da mesma forma farmacêutica e do mesmo titular de AIM, mas em diferentes dosagens;

- Comparação das DDI entre formas farmacêuticas orais e injetáveis.

De forma a minimizar os possíveis vieses, em todas as categorias foram utilizados antipsicóticos diferentes, tanto típicos como atípicos.

- Comparação das DDI entre o titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) de marcas e genéricos:

O princípio ativo utilizado para testar esta categoria foi a clozapina, um antipsicótico atípico. Assim, foi comparado o RCM do genérico “Clozapina Generis”, comprimido 100 mg cujo titular de AIM é a Generis Farmacêutica, S.A com o RCM da marca “Ozapim”, comprimido 100 mg cujo titular de AIM é os Laboratórios Almiro, S.A.

Como resultado da primeira categoria, existiram algumas diferenças na secção 4.5 nos RCM, o que não era expectável. Uma plausível resposta para este problema é o facto de o medicamento de marca utilizado tinha o RCM aprovado em 2012 pelo INFARMED, o que indica que pode não estar atualizado, comparativamente ao RCM do genérico utilizado, que foi aprovado pelo mesmo em 2020.

A primeira categoria foi repetida novamente de forma a verificar-se se as diferenças encontradas no primeiro teste eram devidas ao grande intervalo de aprovação dos RCM ou se realmente existiam diferenças entre os RCM de medicamentos genéricos e de marcas.

À semelhança da comparação anterior, a dosagem escolhida para a comparação foi 100 mg, a forma farmacêutica foi comprimidos e o medicamento genérico utilizado foi o mesmo. A única diferença foi o medicamento de marca escolhido “Leponex”, cujo titular

de AIM é BGP Products, Unipessoal Lda., o RCM deste medicamento foi aprovado pelo INFARMED em 2019. Assim, a discrepância entre as datas de aprovação é menor.

Após a análise de ambos os RCM, concluiu-se que não existe diferenças na secção 4.5 entre o RCM do medicamento genérico comparativamente ao de marca. Por sua vez, comprova-se a teoria que no primeiro teste existiram diferenças devido ao largo espaço temporal de aprovação entre os diferentes RCM.

- Comparação das DDI nas diferentes formas farmacêuticas (todas orais):

Nesta categoria foi utilizada a olanzapina, um antipsicótico atípico e todos os medicamentos utilizados são genéricos. Assim, foram comparados o “Olanzapina Aurovitas” cuja forma farmacêutica é comprimidos e o titular de AIM é Generis Farmacêutica, S.A, o “Olanzapina Alter” comprimidos orodispersíveis com o “Olanzapina Alter” comprimidos revestidos por película, em ambos o titular de AIM é Alter, S.A. . A dosagem utilizada na pesquisa é de 5mg e é igual nos três medicamentos. Como resultado a secção 4.5 - Interações medicamentosas e outras formas de interação, do RCM das diferentes formas farmacêuticas era igual.

- Comparação das DDI do mesmo princípio ativo, da mesma forma farmacêutica e do mesmo titular de AIM, mas em diferentes dosagens:

O princípio ativo utilizado foi a levomepromazina, um antipsicótico típico. O medicamento utilizado para a comparação o “Nozinan”, comprimidos revestidos dos Laboratórios Vitória, S.A., onde as dosagens comparadas foram 25 e 100 mg. O RCM das diferentes dosagens era exatamente o mesmo. Desta forma, a secção 4.5 também era igual em ambos.

- Comparação das DDI entre formas farmacêuticas orais e injetáveis:

Nesta categoria foi comparada uma forma farmacêutica administrada oralmente com uma forma farmacêutica administrada sistemicamente. os medicamentos utilizados na comparação apresentam diferentes dosagens e diferentes titulares de AIM porque, até então, concluiu-se que essas alterações não afetam a secção 4.5 – interações medicamentosas e outras formas de interação do RCM.

O princípio ativo selecionado foi a risperidona, cuja classe terapêutica é um antipsicótico atípico e os medicamentos comparados foram a “Risperidona Ratiopharm” – pó e veículo para suspensão injetável de libertação prolongada 25mg/2mL, onde o titular de AIM é

*Interações clinicamente relevantes com antipsicóticos: o que nos indicam as diferentes fontes de informação?*

Ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda. com a “Risperidona Pentafarma” – comprimido revestido por película 2mg, cujo titular de AIM é Pentafarma - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. . A secção 4.5 do RCM da forma farmacêutica sistémica referia que “As interações da suspensão injetável de libertação prolongada de risperidona com a administração concomitante de outros medicamentos não foram sistematicamente avaliadas. Os dados de interação medicamentosa aqui apresentados baseiam-se em estudos com risperidona oral. “, assim, conclui-se que não existem diferenças nas interações medicamentosas destas formas farmacêuticas.

### Anexo III – Clozapina

**Tabela 6:** Interações clinicamente relevantes com a clozapina segundo a fonte de informação *Medscape*

<i>Interações clinicamente relevantes</i>	<b>Classificação ATC</b>	<b>Número de interações</b>
<i>Clozapina + Trazodona</i>	Antidepressivos (N06)	3
<i>Clozapina + Escitalopram</i>	Antidepressivos (N06)	1
<i>Clozapina + Levodopa</i>	Antiparkinsonianos (N04)	2
<i>Clozapina + Bromocriptina</i>	Antiparkinsonianos (N04)	1
<i>Clozapina + Loperamida</i>	Antipropulsivos (A07D)	1
<i>Clozapina + Quetiapina</i>	Antipsicóticos (N05A)	2

**Tabela 7:** Interações clinicamente relevantes com a clozapina segundo a fonte de informação

*Micromedex*

<i>Interações clinicamente relevantes</i>	<b>Classificação ATC</b>	<b>Número de interações</b>
<i>Clozapina + Alprazolam</i>	Ansiolíticos (N05B)	2
<i>Clozapina + Brometo de ipratrópio</i>	Anticolinérgicos (R03BB)	1
<i>Clozapina + Sertralina</i>	Antidepressivos (N06)	2
<i>Clozapina + Trazodona</i>	Antidepressivos (N06)	3
<i>Clozapina + Mirtazapina</i>	Antidepressivos (N06)	2
<i>Clozapina + Amitriptilina</i>	Antidepressivos (N06)	2
<i>Clozapina + Venlafaxina</i>	Antidepressivos (N06)	1
<i>Clozapina + Citalopram</i>	Antidepressivos (N06)	1
<i>Clozapina + Quetiapina</i>	Antipsicóticos (N05A)	2
<i>Clozapina + Galantamina</i>	Fármacos anti-demências (N06D)	1

**Tabela 8:** Interações clinicamente relevantes com a clozapina segundo a fonte de informação *UpToDate*

<i>Interações clinicamente relevantes</i>	<b>Classificação ATC</b>	<b>Número de interações</b>
<i>Clozapina + Alprazolam</i>	Ansiolíticos (N05B)	2
<i>Clozapina + Diazepam</i>	Ansiolíticos (N05B)	1
<i>Clozapina + Brometo de ipratrópio</i>	Anticolinérgicos (R03BB)	1
<i>Clozapina + Amitriptilina</i>	Antidepressivos (N06)	2
<i>Clozapina + Primidona</i>	Antiepiléticos (N03A)	1
<i>Clozapina + Bromocriptina</i>	Antiparkinsonianos (N04)	1
<i>Clozapina + Levodopa</i>	Antiparkinsonianos (N04)	1
<i>Clozapina + Quetiapina</i>	Antipsicóticos (N05A)	2

*Interações clinicamente relevantes com antipsicóticos: o que nos indicam as diferentes fontes de informação?*

## Anexo IV - Haloperidol

**Tabela 9:** Interações clinicamente relevantes com o haloperidol segundo a fonte de informação *Medscape*

<i>Interações clinicamente relevantes</i>	<b>Classificação ATC</b>	<b>Número de interações</b>
<i>Haloperidol + Fluoxetina</i>	Antidepressivos (N06)	3
<i>Haloperidol + Trazodona</i>	Antidepressivos (N06)	4
<i>Haloperidol + Flufenazina</i>	Antipsicóticos (N05A)	1
<i>Haloperidol + Clorpromazina</i>	Antipsicóticos (N05A)	1
<i>Haloperidol + Indapamida</i>	Diuréticos (C03)	2
<i>Haloperidol + Formoterol</i>	Inaladores adrenérgicos (R03A)	2

**Tabela 10:** Interações clinicamente relevantes com o haloperidol segundo a fonte de informação RCM

<i>Interações clinicamente relevantes</i>	<b>Classificação ATC</b>	<b>Número de interações</b>
<i>Haloperidol + Hidroxizina</i>	Ansiolíticos (N05B)	1
<i>Haloperidol + Fluoxetina</i>	Antidepressivos (N06)	3
<i>Haloperidol + Sertralina</i>	Antidepressivos (N06)	4
<i>Haloperidol + Venlafaxina</i>	Antidepressivos (N06)	1
<i>Haloperidol + Escitalopram</i>	Antidepressivos (N06)	1
<i>Haloperidol + Quetiapina</i>	Antipsicóticos (N05A)	8
<i>Haloperidol + Risperidona</i>	Antipsicóticos (N05A)	1
<i>Haloperidol + Indapamida</i>	Diuréticos (C03)	2

**Tabela 11:** Interações clinicamente relevantes com o haloperidol segundo a fonte de informação *Micromedex*

<i>Interações clinicamente relevantes</i>	<b>Classificação ATC</b>	<b>Número de interações</b>
<i>Haloperidol + Hidroxizina</i>	Ansiolíticos (N05B)	1
<i>Haloperidol + Clonazepam</i>	Ansiolíticos (N05B)	1
<i>Haloperidol + Fluoxetina</i>	Antidepressivos (N06)	3
<i>Haloperidol + Trazodona</i>	Antidepressivos (N06)	4
<i>Haloperidol + Mirtazapina</i>	Antidepressivos (N06)	1
<i>Haloperidol + Venlafaxina</i>	Antidepressivos (N06)	1
<i>Haloperidol + Escitalopram</i>	Antidepressivos (N06)	1
<i>Haloperidol + Sertralina</i>	Antidepressivos (N06)	3
<i>Haloperidol + Pregabalina</i>	Antiepiléticos (N03A)	3
<i>Haloperidol + Cetirizina</i>	Antihistamínicos para uso sistémico (N05C)	1
<i>Haloperidol + Quetiapina</i>	Antipsicóticos (N05A)	8
<i>Haloperidol + Clorpromazina</i>	Antipsicóticos (N05A)	1

*Anexos*

<i>Haloperidol + Risperidona</i>	Antipsicóticos (N05A)	1
<i>Haloperidol + Donepezilo</i>	Fármacos anti demenciais (N06D)	4
<i>Haloperidol + Zolpidem</i>	Hipnóticos e sedativos (N05C)	2
<i>Haloperidol + Formoterol</i>	Inaladores adrenérgicos (R03A)	2
<i>Haloperidol + Tramadol</i>	Opióides (N02A)	2
<i>Haloperidol + Tapentadol</i>	Opióides (N02A)	1

**Tabela 12:** Interações clinicamente relevantes com o haloperidol segundo a fonte de informação *UpToDate*

<b><i>Interações clinicamente relevantes</i></b>	<b>Classificação ATC</b>	<b>Número de interações</b>
<i>Haloperidol + Brometo de ipratrópio</i>	Anticolinérgicos (R03BB)	3
<i>Haloperidol + Clorpromazina</i>	Antipsicóticos (N05A)	1
<i>Haloperidol + Zolpidem</i>	Hipnóticos e sedativos (N05C)	2
<i>Haloperidol + Tramadol</i>	Opióides (N02A)	2
<i>Haloperidol + Tapentadol</i>	Opióides (N02A)	1

*Interações clinicamente relevantes com antipsicóticos: o que nos indicam as diferentes fontes de informação?*

## Anexo V – Olanzapina

**Tabela 13:** Interações clinicamente relevantes com a olanzapina segundo a fonte de informação *Medscape*

<i>Interações clinicamente relevantes</i>	<b>Classificação ATC</b>	<b>Número de interações</b>
<i>Olanzapina + Fluvoxamina</i>	Antidepressivos (N06)	1
<i>Olanzapina + Quetiapina</i>	Antipsicóticos (N05A)	3

**Tabela 14:** Interações clinicamente relevantes com a olanzapina segundo a fonte de informação RCM

<i>Interações clinicamente relevantes</i>	<b>Classificação ATC</b>	<b>Número de interações</b>
<i>Olanzapina + Fluvoxamina</i>	Antidepressivos (N06)	1
<i>Olanzapina + Tri-hexifenidilo</i>	Antiparkinsonianos (N04)	1
<i>Olanzapina + Omeprazol</i>	Inibidores das bombas de prótons (A02BC)	1
<i>Olanzapina + Insulina humana</i>	Insulinas e análogos (A10A)	1
<i>Olanzapina + Insulina glargina</i>	Insulinas e análogos (A10A)	2
<i>Olanzapina + Insulina glulisina</i>	Insulinas e análogos (A10A)	1

**Tabela 15:** Interações clinicamente relevantes com a olanzapina segundo a fonte de informação *Micromedex*

<i>Interações clinicamente relevantes</i>	<b>Classificação ATC</b>	<b>Número de interações</b>
<i>Olanzapina + Diazepam</i>	Ansiolíticos (N05B)	2
<i>Olanzapina + Clonazepam</i>	Ansiolíticos (N05B)	1
<i>Olanzapina + Lorazepam</i>	Ansiolíticos (N05B)	1
<i>Olanzapina + Fluvoxamina</i>	Antidepressivos (N06)	1
<i>Olanzapina + Sertralina</i>	Antidepressivos (N06)	4
<i>Olanzapina + Mirtazapina</i>	Antidepressivos (N06)	2
<i>Olanzapina + Fluoxetina</i>	Antidepressivos (N06)	1
<i>Olanzapina + Pregabalina</i>	Antiepiléticos (N03A)	2
<i>Olanzapina + Quetiapina</i>	Antipsicóticos (N05A)	3
<i>Olanzapina + Donepezilo</i>	Fármacos anti demenciais (N06D)	1
<i>Olanzapina + Formoterol</i>	Inaladores adrenérgicos (R03A)	1
<i>Olanzapina + Tapentadol</i>	Opióides (N02A)	1

**Tabela 16:** Interações clinicamente relevantes com a olanzapina segundo a fonte de informação *UpToDate*

<i>Interações clinicamente relevantes</i>	<b>Classificação ATC</b>	<b>Número de interações</b>
<i>Olanzapina + Brometo de ipratrópio</i>	Anticolinérgicos (R03BB)	3
<i>Olanzapina + Tapentadol</i>	Opióides (N02A)	1
<i>Olanzapina + Cloreto de potássio</i>	Suplementos minerais (A12)	1

## Anexo VI – Quetiapina

**Tabela 17:** Interações clinicamente relevantes com a quetiapina segundo a fonte de informação *Medscape*

<i>Interações clinicamente relevantes</i>	<b>Classificação ATC</b>	<b>Número de interações</b>
<i>Quetiapina + Hidroxizina</i>	Ansiolíticos (N05B)	3
<i>Quetiapina + Sertralina</i>	Antidepressivos (N06)	15
<i>Quetiapina + Mirtazapina</i>	Antidepressivos (N06)	8
<i>Quetiapina + Escitalopram</i>	Antidepressivos (N06)	7
<i>Quetiapina + Levodopa</i>	Antiparkinsonianos (N04)	6
<i>Quetiapina + Ropinirol</i>	Antiparkinsonianos (N04)	1
<i>Quetiapina + Olanzapina</i>	Antipsicóticos (N05A)	3
<i>Quetiapina + Clozapina</i>	Antipsicóticos (N05A)	2
<i>Quetiapina + Lítio</i>	Antipsicóticos (N05A)	2
<i>Quetiapina + Donepezilo</i>	Fármacos anti demenciais (N06D)	19
<i>Quetiapina + Alfuzosina</i>	Urológicos (G04)	1

**Tabela 18:** Interações clinicamente relevantes com a quetiapina segundo a fonte de informação RCM

<i>Interações clinicamente relevantes</i>	<b>Classificação ATC</b>	<b>Número de interações</b>
<i>Quetiapina + Amiodarona</i>	Antiarrítmicos classe I e III (C01B)	2
<i>Quetiapina + Cetoconazol</i>	Antimicóticos de uso sistêmico (J02A)	1
<i>Quetiapina + Diltiazem</i>	Bloqueadores dos canais de cálcio (C08)	1

**Tabela 19:** Interações clinicamente relevantes com a quetiapina segundo a fonte de informação *Micromedex*

<i>Interações clinicamente relevantes</i>	<b>Classificação ATC</b>	<b>Número de interações</b>
<i>Quetiapina + Tamoxifeno</i>	Agentes antineoplásicos e imunomoduladores (L)	1
<i>Quetiapina + Alprazolam</i>	Ansiolíticos (N05B)	9
<i>Quetiapina + Bromazepam</i>	Ansiolíticos (N05B)	4
<i>Quetiapina + Hidroxizina</i>	Ansiolíticos (N05B)	3
<i>Quetiapina + Clonazepam</i>	Ansiolíticos (N05B)	1
<i>Quetiapina + Amiodarona</i>	Antiarrítmicos classe I e III (C01B)	2
<i>Quetiapina + Brometo de ipratrópio</i>	Anticolinérgicos (R03BB)	1
<i>Quetiapina + Brometo de glicopirrónio</i>	Anticolinérgicos (R03BB)	1
<i>Quetiapina + Brometo de tiotrópio</i>	Anticolinérgicos (R03BB)	1
<i>Quetiapina + Sertralina</i>	Antidepressivos (N06)	14
<i>Quetiapina + Trazodona</i>	Antidepressivos (N06)	14
<i>Quetiapina + Mirtazapina</i>	Antidepressivos (N06)	8

*Interações clinicamente relevantes com antipsicóticos: o que nos indicam as diferentes fontes de informação?*

<i>Quetiapina + Escitalopram</i>	Antidepressivos (N06)	7
<i>Quetiapina + Venlafaxina</i>	Antidepressivos (N06)	4
<i>Quetiapina + Fluoxetina</i>	Antidepressivos (N06)	2
<i>Quetiapina + Paroxetina</i>	Antidepressivos (N06)	2
<i>Quetiapina + Bupropiom</i>	Antidepressivos (N06)	1
<i>Quetiapina + Gabapentina</i>	Antiepiléticos (N03A)	3
<i>Quetiapina + Fenitoína</i>	Antiepiléticos (N03A)	2
<i>Quetiapina + Pregabalina</i>	Antiepiléticos (N03A)	1
<i>Quetiapina + Cetirizina</i>	Antihistamínicos para uso sistémico (N05C)	1
<i>Quetiapina + Cetoconazol</i>	Antimicóticos de uso sistémico (J02A)	1
<i>Quetiapina + Haloperidol</i>	Antipsicóticos (N05A)	9
<i>Quetiapina + Olanzapina</i>	Antipsicóticos (N05A)	3
<i>Quetiapina + Clozapina</i>	Antipsicóticos (N05A)	2
<i>Quetiapina + Clorpromazina</i>	Antipsicóticos (N05A)	2
<i>Quetiapina + Flufenazina</i>	Antipsicóticos (N05A)	1
<i>Quetiapina + Risperidona</i>	Antipsicóticos (N05A)	1
<i>Quetiapina + Donepezilo</i>	Fármacos anti demenciais (N06D)	19
<i>Quetiapina + Galantamina</i>	Fármacos anti demenciais (N06D)	2
<i>Quetiapina + Zolpidem</i>	Hipnóticos e sedativos (N05C)	5
<i>Quetiapina + Formoterol</i>	Inaladores adrenérgicos (R03A)	1
<i>Quetiapina + Tramadol</i>	Opióides (N02A)	5
<i>Quetiapina + Metoclopramida</i>	Propulsivos (A03F)	1
<i>Quetiapina + Alfuzosina</i>	Urológicos (G04)	1
<i>Quetiapina + Oxibutinina</i>	Urológicos (G04)	1

**Tabela 20:** Interações clinicamente relevantes com a quetiapina segundo a fonte de informação *UpToDate*

<b><i>Interações clinicamente relevantes</i></b>	<b>Classificação ATC</b>	<b>Número de interações</b>
<i>Quetiapina + Amiodarona</i>	Antiarrítmicos classe I e III (C01B)	2
<i>Quetiapina + Brometo de ipratrópio</i>	Anticolinérgicos (R03BB)	1
<i>Quetiapina + Brometo de glicopirrónio</i>	Anticolinérgicos (R03BB)	1
<i>Quetiapina + Brometo de tiotrópio</i>	Anticolinérgicos (R03BB)	1
<i>Quetiapina + Fenitoína</i>	Antiepiléticos (N03A)	2
<i>Quetiapina + Primidona</i>	Antiepiléticos (N03A)	1
<i>Quetiapina + Cetoconazol</i>	Antimicóticos de uso sistémico (J02A)	1

*Anexos*

<i>Quetiapina + Levodopa</i>	Antiparkinsónicos (N04)	6
<i>Quetiapina + Ropinirol</i>	Antiparkinsónicos (N04)	1
<i>Quetiapina + Clozapina</i>	Antipsicóticos (N05A)	2
<i>Quetiapina + Clorpromazina</i>	Antipsicóticos (N05A)	2
<i>Quetiapina + Zolpidem</i>	Hipnóticos e sedativos (N05C)	5
<i>Quetiapina + Tramadol</i>	Opióides (N02A)	5
<i>Quetiapina + Metoclopramida</i>	Propulsivos (A03F)	1

*Interações clinicamente relevantes com antipsicóticos: o que nos indicam as diferentes fontes de informação?*

## Anexo VII – Risperidona

**Tabela 21:** Interações clinicamente relevantes com a risperidona segundo a fonte de informação *Medscape*

<i>Interações clinicamente relevantes</i>	<b>Classificação ATC</b>	<b>Número de interações</b>
<i>Risperidona + Levodopa</i>	Antiparkinsonianos (N04)	1
<i>Risperidona + Indapamida</i>	Diuréticos (C03)	1

**Tabela 22:** Interações clinicamente relevantes com a risperidona segundo a fonte de informação RCM

<i>Interações clinicamente relevantes</i>	<b>Classificação ATC</b>	<b>Número de interações</b>
<i>Risperidona + Nebivolol</i>	Agentes beta bloqueantes (C07)	1
<i>Risperidona + Bisoprolol</i>	Agentes beta bloqueantes (C07)	1
<i>Risperidona + Valsartan</i>	Antagonistas do recetor da angiotensina II (C09C)	1
<i>Risperidona + Losartan</i>	Antagonistas do recetor da angiotensina II (C09C)	1
<i>Risperidona + Amlodipina</i>	Bloqueadores dos canais de cálcio (C08)	2
<i>Risperidona + Furosemida</i>	Diuréticos (C03)	1
<i>Risperidona + Indapamida</i>	Diuréticos (C03)	1
<i>Risperidona + Amilorida</i>	Diuréticos (C03)	1
<i>Risperidona + Hidroclorotiazida</i>	Diuréticos (C03)	1
<i>Risperidona + Ramipril</i>	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (C09A)	1
<i>Risperidona + Perindopril</i>	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (C09A)	2

**Tabela 23:** Interações clinicamente relevantes com a risperidona segundo a fonte de informação *Micromedex*

<i>Interações clinicamente relevantes</i>	<b>Classificação ATC</b>	<b>Número de interações</b>
<i>Risperidona + Trazodona</i>	Antidepressivos (N06A)	2
<i>Risperidona + Sertralina</i>	Antidepressivos (N06A)	2
<i>Risperidona + Mirtazapina</i>	Antidepressivos (N06A)	2
<i>Risperidona + Quetiapina</i>	Antipsicóticos (N05A)	1
<i>Risperidona + Haloperidol</i>	Antipsicóticos (N05A)	1
<i>Risperidona + Donepezilo</i>	Fármacos anti demenciais (N06D)	1
<i>Risperidona + Sinvastatina</i>	Inibidores da redutase HMG CoA (C10AA)	2

**Tabela 24:** Interações clinicamente relevantes com a risperidona segundo a fonte de informação *UpToDate*

<i>Interações clinicamente relevantes</i>	<b>Classificação ATC</b>	<b>Número de interações</b>
<i>Risperidona + Brometo de ipratrópio</i>	Anticolinérgicos (R03BB)	2
<i>Risperidona + Levodopa</i>	Antiparkinsonianos (N04)	1