

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS ENVOLVENDO ANOREXÍGENOS: ESTUDO PROSPECTIVO OBSERVACIONAL EM FARMÁCIAS COM MANIPULAÇÃO DO MUNICÍPIO DE MARINGÁ.

POTENTIAL DRUG-DRUG INTERACTIONS INVOLVING ANORECTICS: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY IN PHARMACIES WITH MANIPULATION OF MARINGA CITY.

¹VIEIRA, J.C.; ²SALEM, J.A.; ³CUMAN, R.K.N.; ⁴OBRELI NETO, P.R.

^{1 e 4}Departamento de Farmácia –Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM; ^{2 e 3}Departamento de Farmacologia e Terapêutica – Universidade Estadual de Maringá/UEM.

RESUMO

O objetivo primário deste estudo foi identificar a prevalência de interações medicamentosas (IM) potenciais envolvendo anorexígenos. Avaliar a existência de correlação entre número de medicamentos por prescrição e a prevalência de IMs potenciais, bem como a correlação entre IMs potenciais e a especialidade do médico prescriptor foi o objetivo secundário do estudo. Foi realizado um estudo prospectivo observacional (julho de 2005 a dezembro de 2007), em farmácias com manipulação no município de Maringá. A amostra consistiu em 80 prescrições, contendo pelo menos um anorexígeno. As IMs foram investigadas usando quatro softwares (DrugDigest[®], Drugs[®], Micromedex[®] and Medscape[®]) e manualmente. Para análise estatística, estatística descritiva e odds ratio (OR) foram utilizadas. O nível de significância estatística usado foi $p < 0,05$. A prevalência de IMs potenciais foi de 61,3%. Correlação significativa entre IMs e numero de medicamentos por prescrição foi encontrado (OR 2,99 ; IC95 1,10: 8,74; p 0.031 – prescrições contendo 5 ou mais medicamentos). Não foi verificada correlação significativa entre IMs potenciais e especialidade médica do prescriptor. Os resultados obtidos indicam um padrão irracional de prescrição de anorexígenos em Maringá, com alta prevalência de IMs potenciais; correlacionada ao número elevado de medicamentos por prescrição. Para evitar este dano em potencial, novas estratégias regulamentadoras da prescrição e manipulação de anorexígenos devem ser desenvolvidas.

Palavras Chaves: agentes anti-obesidade, interações medicamentosas, prescrições médicas.

ABSTRACT

The primary objective of this study was to identify the prevalence of potential drug-drug interactions (DDI) involving anorectics. To assess the correlation between the number of prescribed drugs per prescription and the prevalence of potential DDI, as well as the correlation between potential DDI and the prescribing physician's specialty were the secondary objective of the study. A prospective observational study (July 2005 to December 2007) was conducted, in pharmacies with manipulation located in Maringá city. The sample consisted in 80 prescriptions, containing at least one anorectic. Potential DDIs were investigated using four softwares (DrugDigest[®], Drugs[®], Micromedex[®] and Medscape[®]) and manually. For statistical analyzes, descriptive statistic and the odds ratio were used. The statistical significance level used was $p < 0.05$. The prevalence of potential DDIs was 61.3%. Significant correlation between DDIs and the number of drugs per prescription was verified (OR 2.99 ; IC95 1.10: 8.74; p 0.031 – prescriptions containing 5 or more drugs). No significant correlation between potential DDIs and prescribing physician's specialty was verified. These results indicate an irrational trend of anorectic's prescription in Maringá, with a high prevalence of potential DDI; most of

them from prescriptions containing an elevate number of drugs. To avoid this potential harm, new policies on prescription and manipulation of anorectics must be developed.

Keywords: anti-obesity agents, drug-drug interactions, medical prescriptions.

INTRODUÇÃO

O Brasil é o maior importador de femproporex e anfepramona do mundo (INCB, 2006). O consumo destes anorexígenos foi estimado em 10 doses diárias definidas (DDD) por 1.000 habitantes em 1993, com um aumento de 500% nos últimos anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1993; INCB, 1999). Aproximadamente 50% deste consumo é manipulado em farmácias com manipulação (NAPPO, 1996).

Estas fórmulas manipuladas contém anorexígenos associados a benzodiazepínicos, agentes vegetais e produtos gastrointestinais (NAPPO; OLIVEIRA; MOROSINI, 1998; CARNEIRO; GUERRA-JÚNIOR; ACÚRCIO, 2008). Este padrão irracional de utilização de anorexígenos é um dos maiores problemas de saúde pública no Brasil (CARNEIRO; GUERRA-JÚNIOR; ACÚRCIO, 2008). Para prevenir problemas com a farmacoterapia, é necessário avaliar os componentes destas fórmulas manipuladas. Contudo, para o conhecimento dos autores, estudos que analisam interações medicamentosas (IMs) potenciais envolvendo anorexígenos em prescrições médicas no Brasil são escassos.

Estudos brasileiros anteriores avaliaram a prevalência de prescrições contendo anorexígenos e o aspecto socioeconômico deste consumo; porém não analisaram as IMs potenciais (NAPPO, 1996; NAPPO; OLIVEIRA; MOROSINI, 1998; CARNEIRO; GUERRA-JÚNIOR; ACÚRCIO, 2008).

O objetivo primário deste estudo foi identificar a prevalência de IMs potenciais envolvendo anorexígenos em prescrições médicas. Avaliar a existência de correlação entre número de medicamentos por prescrição e a prevalência de IMs potenciais, bem como a correlação entre IMs potenciais e a especialidade do médico prescritor foi o objetivo secundário do estudo.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo e localização

Foi realizado um estudo observacional prospectivo (julho de 2005 a dezembro de 2007), em farmácias com manipulação localizadas no município de Maringá, Paraná. A população estimada deste município é de 325.968 habitantes (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2007). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Estadual de Maringá, Brasil (CAAE n. 0389.0.093.093-08).

Amostra

Durante o período do estudo, havia vinte farmácias com manipulação autorizadas a dispensar substâncias anorexígenas em Maringá (de acordo com a Secretaria de Vigilância Sanitária Municipal de Maringá). Destas farmácias, oito (40% do total) aceitaram participar do estudo.

Critérios de inclusão e exclusão do estudo

Foram adotados como critérios de inclusão: prescrições contendo um ou mais anorexígenos, em associação com outras drogas, escritas a caneta com letra legível. Foram excluídas prescrições com rasuras e/ou sinais de adulteração.

Coleta de dados

As prescrições que preenchiam os critérios de inclusão e não apresentavam nenhum dos critérios de exclusão foram avaliadas. Os dados foram coletados pelos farmacêuticos das farmácias estudadas. Cada farmacêutico que participou, aplicou o termo de consentimento informado oral e escrito em cada paciente, removendo toda informação pessoal de cada prescrição (nome do paciente, endereço, e telefone). A informação coletada incluiu sexo, data da prescrição, especialidade do médico prescritor, nomes das substâncias prescritas, dosagem e quantidade prescrita.

Análise de Dados

IMs potenciais foram identificadas usando quatro softwares (DrugDigest[®], Drugs[®], Micromedex[®] and Medscape[®]) e manualmente (EMBASE e MEDLINE database); para promover uma maior sensibilidade da pesquisa. Somente IMs potenciais envolvendo anorexígenos foram analisadas. Dois pesquisadores (JV e PON) conduziram este processo independentemente, para assegurar a qualidade da informação, Os dados foram digitados e analisados através do Statistic package

versão 7. Estatística descritiva foi utilizada para analisar a prevalência de IMs potenciais envolvendo anorexígenos. A correlação entre número de medicamentos prescritos e prevalência de IMs potenciais, bem como a correlação entre IMs potenciais e especialidade médica do prescritor foram calculados utilizando odds ratio (OR). O nível de significância estatística usado foi $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 1 ilustra o fluxo do processo de coletas de dados. A maioria dos pacientes eram mulheres (86,3%), com mediana de 5 medicamentos por prescrição. Anfepramona (47,5%) foi o anorexígeno mais prescrito, seguido pelo femproporex (43,8%) e mazindol (13,8%) (Tabela 1). Em duas prescrições médicas anfepramona foi associada a femproporex; enquanto as outras prescrições continham somente um anorexígeno. Prescrições associando agentes vegetais, inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), benzodiazepínicos, produtos gastrointestinais, diuréticos, agentes da tireóide e outros medicamentos a anorexígenos foram verificadas (Tabela 1).

Foram verificadas IMs potenciais em 61,3% das prescrições médicas (Figura 2). A maioria das IMs potenciais envolveu ISRS e agentes tireoidianos (Tabela 2). A prevalência de IMs potenciais foi maior em prescrições contendo 5 ou mais medicamentos (Figura 3). Não foi verificada correlação significativa entre a especialidade médica do prescritor e a prevalência de IMs potenciais (Figura 4).

Para nosso conhecimento, este é o primeiro estudo prospectivo observacional a identificar a prevalência de IMs potenciais envolvendo anorexígenos, e a investigar a relação desta prevalência com número de medicamentos prescritos e especialidade do médico prescritor; desenvolvido em farmácias com manipulação no Brasil. Este estudo é importante para indicar que a legislação brasileira sobre este tema não é seguida corretamente; e ações de vigilância sanitária são necessárias (CFF, 1997; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998).

Existe grande variabilidade nos dados publicados sobre o padrão de prescrições médicas de anorexígenos no Brasil. Isto pode ser atribuído ao período em que o estudo foi realizado (variedades diferentes de medicamentos no mercado,

legislação sanitária vigente diferente, diferentes apelos de estética) e o local onde foi realizado o estudo (diferentes hábitos de prescrição). Um estudo anterior de Nappo et al. (1998), desenvolvido em São Paulo e Recife, identificou femproporex em 48,4% das prescrições, seguido pela anfepramona (37,4%), d-fenfluramina (7,6%), mazindol (2,2%), d,1-fenfluramina (1,1%) e fenilpropolamina (1,1%); em associação com produtos vegetais (93,4%), benzodiazepínicos (73,7%), agentes do trato-gastrointestinal (49,5%), agentes tireoidianos (31,9%), diuréticos (20,9%) e outros (70,3%). Em um estudo conduzido por Carneiro et al. (2008), em Belo Horizonte, femproporex também foi o anorexígeno mais prescrito (59,8%), seguido pela anfepramona (34,2%) e mazindol (5,6%); em associação com agentes vegetais (90,6%), benzodiazepínicos (71,2%), ISRS (51,6%), agentes do trato-gastrointestinal (49,0%), agentes tireoidianos (19,6%), diuréticos (19,3%) e outros (58,4%).

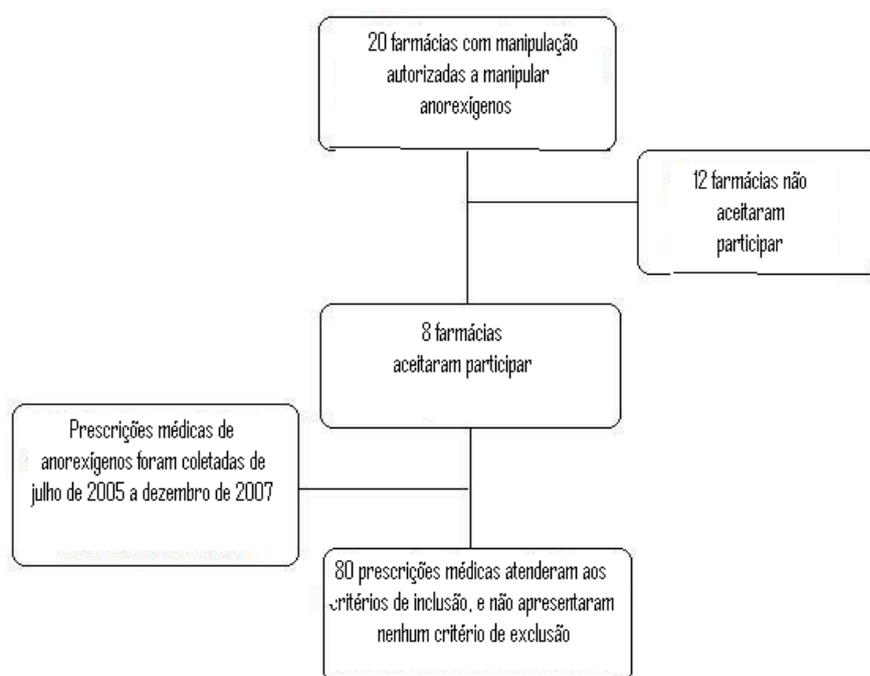


Figura 1. Fluxograma da coleta de dados.

As IMs potenciais detectadas podem desencadear reações adversas a medicamentos (RAMs) graves; como desordens no sistema cardiovascular e nervoso (STOCKLEY, 2002; HANSTEN; HORN, 2009). O desenvolvimento de estudos futuros de seguimento destes pacientes que apresentam IMs potenciais, para avaliar a ocorrência de RAMs é necessário para o desenvolvimento de novas ações de farmacovigilância.

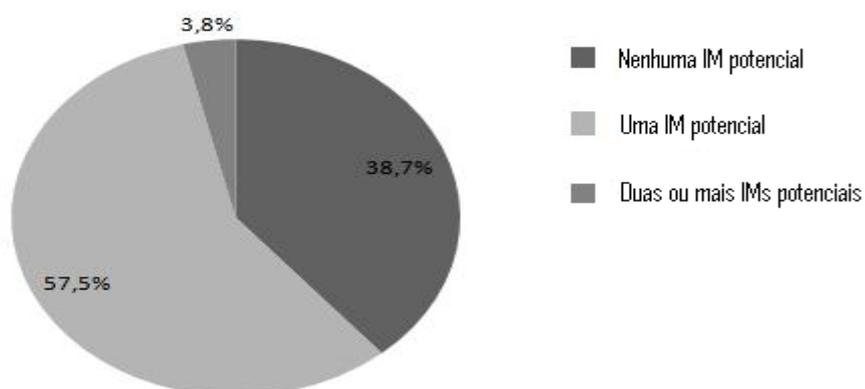


Figura 2. Prevalência de interações medicamentosas potenciais envolvendo anorexígenos em prescrições médicas coletadas em farmácias com manipulação, Maringá, Paraná; julho 2005 a dezembro de 2007.

Tabela 1. Distribuição dos medicamentos anti-obesidade em prescrições médicas coletadas em farmácias com manipulação, Maringá, Paraná; julho 2005 a dezembro 2007.

Denominação internacional de substâncias farmacêuticas	Número de prescrições médicas	
	n	%
Anorexígenos		
Anfepramona	38	47,5
Femproporex	35	43,8
Mazindol	11	13,8
Agentes vegetais (um total de 21)*	74	92,5
ISRS (um total de três)	52	65,0
Benzodiazepínicos (um total de três)	37	46,3
Produtos gastrointestinais (um total de cinco)	29	36,3
Diuréticos (um total de dois)	16	20,0
Agentes tireoidianos (um)	10	12,5
Outros (um total de sete)	21	26,3
Número de prescrições médicas analisadas	80	100

*Diversas prescrições médicas continham dois ou mais produtos naturais. ISRS: inibidores seletivos da recaptção de serotonina.

Tabela 2. Interações medicamentosas potenciais mais comuns envolvendo anorexígenos, coletadas em farmácias com manipulação, Maringá, Paraná; julho de 2005 a dezembro de 2007.

Associação	Efeitos adversos potenciais	Frequência n(%)
Anfepramona e fluoxetina	Palpitações, tremores, dores de estômago, olhos secos, inquietação.	27(50,0)
Anfepramona and <i>Ginkgo biloba</i>	Aumento da pressão arterial, convulsões e vômitos	1(1,9)
Femproporex and Fluoxetina	Irritabilidade e depressão, agitação, ansiedade, aumento da pressão arterial, arritmias .	21(38,8)
Femproporex and <i>Ginkgo biloba</i>	Aumento da pressão arterial, convulsões e vômitos.	1(1,9)
Femproporex e Sertralina	Palpitações, tremores, dores de estômago, olhos secos, inquietação.	1(1,9)
Femproporex e Tiratricol	Efeito ionotrópico positivo sobre o batimento cardíaco	10(12,5)
Mazindol e Fluoxetina	Palpitações, tremores, dores de estômago, olhos secos, inquietação.	2(3,6)
Mazindol e Sertralina	Palpitações, tremores, dores de estômago, olhos secos, inquietação.	1(1,9)

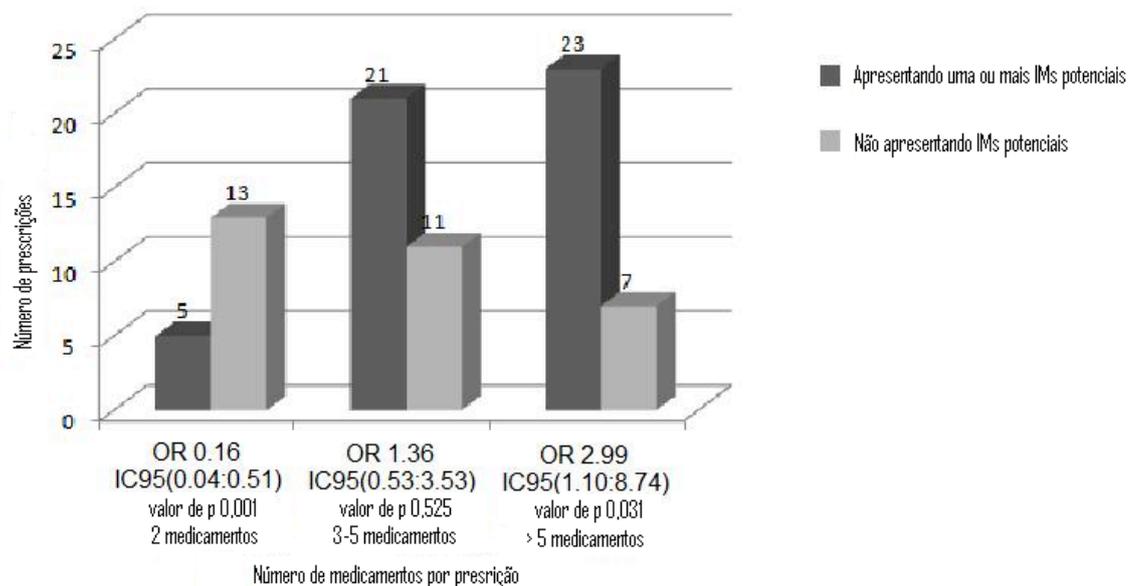


Figura 3. Correlação entre número de medicamentos prescritos e prevalência de interações medicamentosas potenciais em prescrições envolvendo anorexígenos, coletadas em farmácias com manipulação, Maringá, Paraná; julho de 2005 a dezembro de 2007.

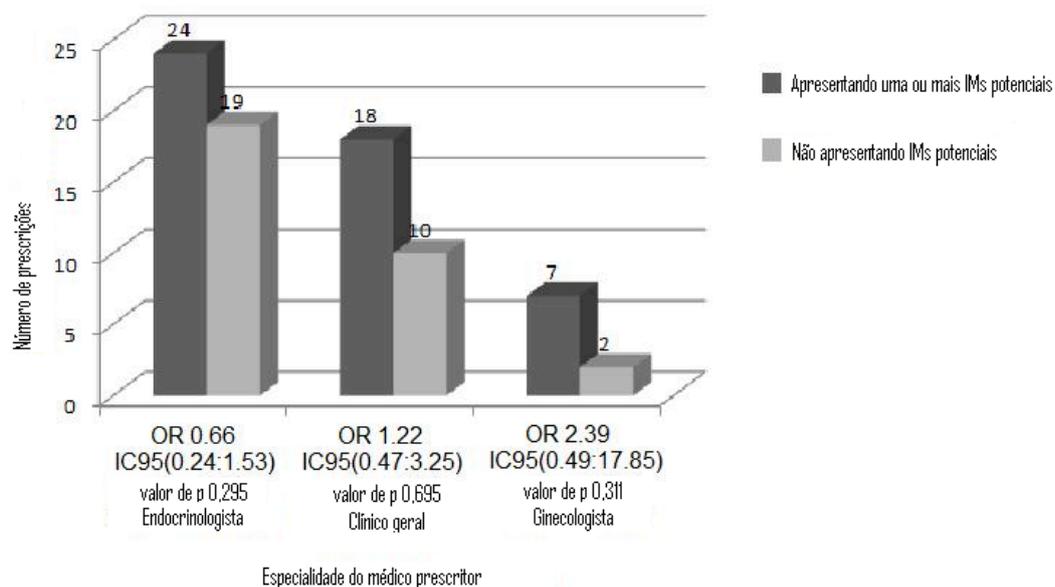


Figura 4. Correlação entre especialidade médica do prescriptor e prevalência de interações medicamentosas potenciais em prescrições envolvendo anorexígenos, coletadas em farmácias com manipulação, Maringá, Paraná; julho de 2005 a dezembro de 2007.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos indicam um padrão irracional de prescrição de anorexígenos em Maringá, com alta prevalência de IMs potenciais; correlacionada ao número elevado de medicamentos por prescrição. Para evitar este dano em potencial, novas estratégias regulamentadoras da prescrição e manipulação de anorexígenos devem ser desenvolvidas.

REFERENCIAS

CARNEIRO, M.F.G.; GUERRA-JÚNIOR, A.A.; ACÚRCIO, F.A. Prescription, dispensing, and regulation of psychoactive anorexigenic drugs in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 8, p. 1763-1772, 2008.

CFF - CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução nº 1.477, de 11 de julho de 1997. Veda aos médicos a prescrição simultânea com um ou mais dos seguintes

fármacos: benzodiazepínicos, diuréticos, hormônios ou extratos hormonais, laxantes com finalidade de tratamento da obesidade ou emagrecimento. Disponível em: <http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/1997/1477_1997.htm>. Acessado em: 14 jan. 2010, 07:45:00.

HANSTEN, P.D.; HORN, J.R. **Drug Interactions Analysis and Management, Facts & Comparisons**. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

INCB: INTERNATIONAL NARCOTIC CONTROL BOARD. **Psychotropic substances D Statistics for 1999**. Vienna: United Nations Publication, 1999.

INCB: INTERNATIONAL NARCOTIC CONTROL BOARD. **Psychotropic substances D Statistics for 2006**. Vienna: United Nations Publication, 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Parecer e recomendações do Grupo de Estudos assessor da SVS-MS sobre medicamentos anorexígenos**. São Paulo: Ministério da Saúde, 1993.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/344_98.htm>. Acesso em: 19 jan. 2010, 08:00:00.

NAPPO, S. A. Consumption of anorexigenic amphetamine-like drugs (diethylpropion, fenproporex and mazindol) and of d,l-fenuramine in Brazil during the years of 1988 and 1989. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, Chichester, v. 5, n. 1, p. 19-25, 1996.

NAPPO, S.A.; OLIVEIRA, E.M.; MOROSINI, S. Inappropriate prescribing of compounded antiobesity formulas in Brazil. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, Chichester, v. 7, n. 3, p. 207-212, 1998.

STOCKLEY, I.H. **Stockley's drug interactions**. 6^a ed. London/Chicago, Pharmaceutical Press, 2002.