



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA

Ricardo Chiste Costanzi

**Análise de interações medicamentosas em pacientes com dor tratados com codeína em
uma Unidade Básica de Saúde no município de Joinville - SC**

Florianópolis

2021

Ricardo Chiste Costanzi

**Análise de interações medicamentosas em pacientes com dor tratados com codeína em
uma Unidade Básica de Saúde no município de Joinville - SC**

Dissertação submetida ao Programa de Mestrado
Profissional em Farmacologia da Universidade Federal
de Santa Catarina para a obtenção do título de Mestre em
Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Juliano Ferreira

Florianópolis

2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Costanzi, Ricardo Chiste

Análise de interações medicamentosas em pacientes com dor tratados com codeína em uma Unidade Básica de Saúde no município de Joinville - SC / Ricardo Chiste Costanzi ; orientador, Juliano Ferreira, 2022.

122 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmacologia. 2. Opioides. 3. Interação medicamentosa. 4. Atenção Primária. 5. Efeitos Adversos. I. Ferreira, Juliano. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. III. Título.

Ricardo Chiste Costanzi

Análise de interações medicamentosas em pacientes com dor tratados com codeína em uma Unidade Básica de Saúde no município de Joinville - SC

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Alfeu Zanotto Filho, Dr.

Instituição Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

Prof. Luciano Henrique Pinto, Dr.

Instituição Universidade da Região de Joinville - UNIVILLE

Prof.(a) Eduardo Luiz Gasnhar Moreira, Dr.

Instituição Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. Juliano Ferreira, Dr.
Orientador

Florianópolis, 2021.

Este trabalho é dedicado aos meus filhos, esposa, irmãos e aos meus amados pais.

AGRADECIMENTOS

A Deus que muito nele creio, sou grato pela oportunidade de passar esses dias aqui na terra.

Agradecimento aos professores e funcionários da UFSC, em especial do Centro de Ciências Biológicas, pela oportunidade e pelos conhecimentos adquiridos. Aos professores Leandro, José Eduardo e Biba, por aceitarem-me como discente nesta importante e renomada Instituição.

Agradeço a Secretaria de Saúde do município de Joinville – SC, por autorizar minha participação no programa de mestrado e permitir realizar este estudo em meu local de trabalho.

Ao professor Ms. Eduardo Manoel da UNIVILLE – Joinville, pelo carinho de sempre, sua amizade, bem como seu auxílio neste processo, foi essencial.

Aos meus colegas de trabalho em especial, Israel e Katuzia, minhas estagiárias Bruna e Daiane por “segurar a barra” quando das viagens até Floripa, bem como, pelo apoio.

Aos colegas de mestrado que tive o prazer de conhecer, dividir conhecimento e passar dias agradáveis.

Aos professores da banca que prontamente aceitaram o convite, vossas críticas e sugestões serão essenciais no aprimoramento e conclusão deste trabalho.

A minha irmã Monise, pessoa que auxiliei em seus cuidados quando criança e hoje me auxilia na vida. Você é muito importante para mim, e foi muito importante para a conclusão deste trabalho.

Ao meu irmão Jean, um cara superbacana e inteligente que sempre está ao meu lado, traz muitas alegrias e torceu muito.

Aos meus amados pais, professores Antônio e Lourdes, meus confidentes, apoiadores, pessoas que tenho orgulho, respeito e gratidão. Certa vez, ainda jovem, disseram que precisávamos (filhos) serem melhores que vocês. Muito difícil esta missão meus pais, porém ficaram na Especialização, alcanço o título de Mestre, pelo menos uma estou a frente. Obrigado!

A minha esposa Cinthia, minha parceira de mais de duas décadas, agradeço pelo apoio incondicional, pela torcida, companheirismo e garra, você foi fundamental nesta nova conquista.

Aos meus filhos, Sofia e Otávio, hoje as razões da minha caminhada, amo muito vocês, obrigado pelo amor incondicional, pelo sorriso gratuito e ensinamentos, tenham certeza de que me fortaleceram nesta empreitada.

A todos que participaram dessa dissertação, direta ou indiretamente, aos pacientes, cada um que tive o prazer de entrevistar, muitas histórias de vida e ensinamentos, todos que fizeram com que esse projeto se transformasse no meu trabalho de mestrado.

Por fim, agradeço ao meu orientador Professor Dr. Juliano Ferreira que foi fundamental na construção deste trabalho, divido contigo esta conquista – Juliano tu és top!

“Nossa reverência pela independência não leva em conta a realidade do que acontece na vida: mais cedo ou mais tarde, a independência se torna impossível. Seremos acometidos por doenças ou limitações sérias. É tão inevitável quanto o pôr do sol” (GAWANDE, 2014).

RESUMO

A dor é um dos principais motivos para procura por atenção primária em unidades básicas de saúde (UBS) no Brasil, especialmente dores crônicas. A codeína é um fármaco opioide importante no tratamento medicamentoso da dor moderada que é mais dispensado nas UBS. Porém o uso prévio ou concomitante da codeína com outros fármacos pode causar alterações nos seus efeitos analgésico e adversos (interação(s) medicamentosa(s) - IM). Pouco é conhecido sobre as interações presentes nas prescrições de opioides no âmbito da atenção básica, o que eventualmente pode trazer prejuízos aos pacientes e ao Estado. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar o perigo de IM nas prescrições dispensadas na atenção primária (UBSF Aventureiro 1, Joinville, SC) para pacientes com dor e em uso de codeína. Uma análise de relatórios do sistema de informação da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) (Olostech®) estimou cerca de 325 pacientes em uso crônico de codeína (junho 2020 -2021). Duzentos e um pacientes foram convidados a participar da pesquisa, mas somente 102 assinaram o TCLE e responderam nosso questionário estruturado. A maioria dos pacientes entrevistados foram mulheres, ≥ 60 anos, com dor a mais de 3 anos, de grande intensidade, que ocorre todos os dias e que interfere muito em várias atividades diárias. Além de dor crônica, 82% dos entrevistados possuíam outras doenças, especialmente hipertensão, depressão, diabetes, asma e hipercolesterolemia. Na sua última prescrição, para a maioria dos pacientes foi prescrito de 90 a 120 comprimidos de codeína em uma dose diária de 90 a 120 mg, em associação com o paracetamol e por médicos que atuam na saúde da família. A maioria dos pacientes entrevistados relatou estar em uso de codeína a mais de 2 anos e ter um alívio bom ou muito bom de sua dor pela codeína. Somente 13% dos entrevistados não perceberam efeitos adversos relacionados aos medicamentos e 24% não relacionaram esses efeitos ao uso da codeína, sendo xerostomia, constipação e sonolência os efeitos mais citados em ambos os casos. Mais de 60% dos pacientes utilizavam 4 ou mais fármacos durante seu tratamento com a codeína. Antidepressivos tricíclicos (46%), diuréticos tiazídicos (29%), hipolipemiantes tipo estatina (28%), antidepressivos inibidores seletivos da receptação de serotonina (25%), antidiabéticos tipo biguanida (22%) e ansiolíticos benzodiazepínicos (16%) foram as classes de fármacos mais citados e utilizados a mais de 1 ano pela maioria dos pacientes (81%). Quando observada a relevância clínica, 58% dos pacientes utilizavam algum outro fármaco que poderia interagir de forma altamente significativa com a codeína (especialmente ansiolíticos tipo benzodiazepina 16% ou não-benzodiazepina 7%, gabapentinóides 16% e tramadol 5%) e 90% dos pacientes utilizavam algum outro fármaco que poderia interagir de forma moderadamente significativa com a codeína (especialmente amitriptilina 46%, hidroclorotiazida 29%, losartana 26%, fluoxetina 19% e atenolol 16%). Assim, esse estudo demonstrou que pacientes em uso contínuo de codeína dispensadas na atenção primária (UBSF Aventureiro 1, Joinville, SC) possuem dor crônica, intensa e debilitante e estão muito sujeitos a efeitos adversos, a polifarmácia e a IM clinicamente relevantes.

Palavras-chave: 1. Opioides. 2. Interação medicamentosa. 3. Atenção básica. 4. Atenção primária. 5. Efeitos adversos.

ABSTRACT

Pain is one of the main reasons for seeking primary care in Basic Health Units (BHU) in Brazil, especially chronic pain. Codeine is an important opioid drug in the drug treatment of moderate pain, which is more widely used in BHU. However, the previous or concomitant use of codeine with other drugs can cause changes in its analgesic and adverse effects (drug-drug interaction(s) - DDI). Little is known about the interaction present in the prescription of opioids in the context of primary care, which can eventually harm patients and the State. Thus, the aim of this study was to analyze the danger of DDI in prescriptions dispensed in primary care (Basic Family Health Unit - BFHU Aventureiro 1, Joinville, SC) for patients with pain and using codeine. An analysis of reports from the information system of the Municipal Health Department (MHD) (Olostech®) estimated approximately 325 patients with chronic use of codeine (June 2020-2021). Two hundred and one patients were invited to participate in the research, but only 102 signed the consent form and answered our structured questionnaire. Most interviewed patients were women, ≥ 60 years old, with pain for more than 3 years, of great intensity, which occurs every day and which interferes a lot in various daily activities. In addition to chronic pain, 82% of respondents had other diseases, especially hypertension, depression, diabetes, asthma and hypercholesterolemia. In its latest prescription, most patients were prescribed 90 to 120 codeine tablets in a daily dose of 90 to 120 mg, in combination with paracetamol and by physicians who work in family health. Most interviewed patients reported having been using codeine for more than 2 years and having good or very good relief from their pain by codeine. Only 13% of respondents did not perceive adverse effects related to medications and 24% did not relate these effects to the use of codeine, with xerostomia, constipation and drowsiness being the most cited effects in both cases. More than 60% of patients used 4 or more drugs during their treatment with codeine. Tricyclic antidepressants (46%), thiazide diuretics (29%), statin-type lipid-lowering drugs (28%), selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants (25%), biguanide-type antidiabetics (22%) and benzodiazepine anxiolytics (16%) were the drug classes most cited and used for more than 1 year by most patients (81%). When clinical relevance was observed, 58% of patients used some other drug that could interact in a highly significant way with codeine (especially anxiolytics such as benzodiazepine 16% or non-benzodiazepine 7%, gabapentinoids 16% and tramadol 5%) and 90% of patients used some other drug that could interact in a moderately significant way with codeine (especially amitriptyline 46%, hydrochlorothiazide 29%, losartan 26%, fluoxetine 19% and atenolol 16%). Therefore, this study demonstrated that patients in continuous use of codeine dispensed in primary care (BFHU Aventureiro 1, Joinville, SC) have chronic, intense and debilitating pain and are very subject to adverse effects, polypharmacy and clinically relevant DDIs.

Keywords: Opioids 1. Drug-drug interaction 2. Basic care 3. Primary care 4. Adverse effects 5.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Escada analgésica da OMS – degraus do tratamento da dor	18
Figura 2 - Estrutura química da morfina e codeína.	19
Figura 3- Esquema ilustrativo da metabolização hepática da codeína.	22
Figura 4 - Esquema simplificado da coleta de dados.	31
Figura 5 - Esquema das etapas de definição da amostra.	34
Figura 6 – Local da dor dos 102 entrevistados*.....	38
Figura 7 - Duração da dor quando em crise.	39
Figura 8 – Distribuição de frequência da intensidade da dor dos 102 entrevistados.....	39
Figura 9- Interferência da dor (%) em atividades e experiências diárias dos 102 pacientes.	40
Figura 10 – Unidades de comprimidos de codeína dispensados na UBSF Aventureiro 1 e no município de Joinville.	44
Figura 11 – Valores gastos com a dispensação de codeína na UBSF Aventureiro 1 e no município de Joinville.	45
Figura 12 – Quantidade de analgésicos (não codeína) utilizados por paciente (n=78) em conjunto ou intercalado com codeína.	45
Figura 13 - Tempo de uso codeína dos 102 pacientes entrevistados.....	49
Figura 14 - Percepção do alívio da dor pela codeína dos 102 pacientes entrevistados.	51
Figura 15 - Percepção do efeito da codeína nos pacientes que relataram dor intensa.....	51
Figura 16 - Percepção do efeito da codeína nos pacientes que relataram dor moderada.	52
Figura 17 - Percepção de efeitos indesejáveis durante o tratamento e sua atribuição à codeína dos 102 pacientes entrevistados #P=0,07; *P<0,05 no teste Qui-quadrado.....	54
Figura 18 - Avaliação da orientação do médico ou da farmácia sobre a indicação (para que serve e modo de usar) da codeína e seus riscos pelos 102 pacientes entrevistados.....	56
Figura 19 - Quantidade de medicamentos utilizados, sem contar a codeína e outros analgésicos, pelos 102 pacientes entrevistados.....	57
Figura 20 - Tempo de uso de pelo menos um medicamento em conjunto com a codeína	59

Figura 21 – Quantidade de medicamentos passíveis de interação (maior e moderada) nas bases de checagem utilizada na pesquisa.	61
Figura 22 – Tipo de possíveis interações entre maior e moderada para os 66 medicamentos inclusos na análise.	61
Figura 23 - Número de IM somente moderada, somente maiores ou combinadas para um mesmo paciente.	66
Figura 24 - Relação da ocorrência de efeitos indesejáveis reportados pelos pacientes com possíveis IM.	66

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios de inclusão e exclusão.	30
Quadro 2 - Fármacos co-administrados com codeína com IM maior.	62
Quadro 3 - Fármacos co-administrados com codeína com IM moderadamente significativa.	64
Quadro 4 - Enzimas do Citocromo P450 associados aos inibidores e indutores da Codeína prescrito aos pacientes com dor.....	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados epidemiológicos dos 102 pacientes entrevistados.....	35
Tabela 2 - Características da dor dos 102 pacientes entrevistados.....	38
Tabela 3 - Tratamento analgésico farmacológicos (não codeína) e não-farmacológicos para tratamento da dor relatado pelos 102 pacientes entrevistados.....	46
Tabela 4 – Comorbidades relatadas pelos 102 pacientes entrevistados.	47
Tabela 5 - Características da última prescrição de codeína pelos 102 pacientes entrevistados.	49
Tabela 6- Classes de fármacos mais utilizados pelos pacientes entrevistados.....	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES	Anti-inflamatório não esteroidal
AMPC	Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico
AR	Artrite reumatoide
BA	Busca ativa
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica – Farmacoterapia
DCNT	Doença crônica não transmissível
D	Dispensação
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DR	Depressão respiratória
EVA	Escala visual analógica
FDA	Food and Drugs Administration
IASP	International Association for the Study of Pain
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IM	Interação _(ções) medicamentosa _(s)
IMAO	Inibidores da monoaminoxidase
IMC	Índice de massa corporal
ISRS	Inibidor _(es) seletivo _(s) da recaptação de serotonina
ME	Metabolizadores extensivos
MP	Metabolizadores pobres
MU	Metabolizadores ultrarrápidos
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PD	Farmacodinâmica
PK	Farmacocinética
REMUME	Relação municipal de medicamentos
SBED	Sociedade Brasileira do Estudo da dor

SMS Secretaria Municipal de Saúde

SNC Sistema nervoso central

SUS Sistema Único de Saúde

UBSF Unidade Básica de Saúde da Família

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	DOR: DEFINIÇÕES E AVALIAÇÃO	15
1.2	TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOR.....	16
1.3	CODEÍNA: ASPECTOS GERAIS.....	18
1.4	INTERAÇÃO MEDICAMENTOSAS DA CODEÍNA	23
1.5	DISPENSAÇÃO DE CODEÍNA NA ATENÇÃO BÁSICA DE JOINVILLE	25
1.6	OBJETIVOS.....	26
1.6.1	Objetivo Geral.....	26
1.6.2	Objetivos Específicos	26
2	METODOLOGIA.....	28
2.1	LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO.....	28
2.2	TIPO DE ESTUDO	29
2.3	PARTICIPANTES DA PESQUISA E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	29
2.4	PROCEDIMENTOS DE COLETAS DE DADOS E VARIÁVEIS ANALISADAS.....	30
2.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	32
2.6	CONSIDERAÇÕES LEGAIS E ÉTICAS.....	32
3	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	33
3.1	DADOS EPIDEMIOLÓGICOS – SOCIODEMOGRÁFICOS	34
3.2	DOR.....	37
3.3	TRATAMENTO.....	44
3.3.1	Interações medicamentosas com codeína	60
3.3.2	Limitações do estudo	70
3.4	RESULTADOS – DESENVOLVIMENTO DE MATERIAIS E PROPOSTAS .	71

4	CONCLUSÃO.....	73
	REFERÊNCIAS.....	74
	APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE	85
	APÊNDICE B: Questionário de pesquisa para paciente em tratamento com codeína	88
	APÊNDICE C: Solicitação para CFT de inclusão de alerta de interação com codeína junto ao sistema de informação Olostech®	92
	APÊNDICE D - Folder sobre dor e uso de codeína.....	94
	APÊNDICE E – Guia de interações medicamentos x alimentos	96
	APÊNDICE F – Lista de medicamentos utilizados pelos 102 entrevistados. Classificação nas Bases de Checagem e tipo e interação.....	111
	ANEXO A – Declaração de autorização e conhecimento da pesquisa pela SMS – Joinville – SC.....	115
	ANEXO B – Parecer Consubstanciado do CEP	116

1 INTRODUÇÃO

1.1 DOR: DEFINIÇÕES E AVALIAÇÃO

A dor é uma importante condição de saúde definida, segundo a International Association for the Study of Pain (IASP) como: “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial” (IASP, 2021). Sendo sempre uma experiência pessoal, exclusiva para cada indivíduo, ela é influenciada, em graus diversos, por fatores biológicos, psicológicos e sociais. Embora geralmente cumpra um papel adaptativo, a dor pode ter efeitos adversos na função e no bem-estar social e psicológico. Logo, não se pode determinar a dor apenas pela atividade dos neurônios sensitivos responsáveis pelo componente fisiológico da dor, chamado de nocicepção, pois são fenômenos diferentes (SBED, 2020).

A dificuldade em mensurar a dor, devido a individualidade e integralidade do paciente, trouxe para a prática clínica e a pesquisa algumas ferramentas de avaliação da dor de natureza subjetiva. Essas ferramentas são descritas na literatura e utilizadas na prática, como os questionários específicos para determinado tipo de dor (p.ex. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index - WOMAC para osteoartrite) e as escalas da dor. Estas últimas têm como objetivo de medir, qualificar ou avaliar a reação do paciente diante de experiências dolorosas. Dentre as escalas da dor mais utilizadas estão: Escala Visual Analógica (VAS ou EVA), Escala de Avaliação Numérica (NRS ou EAN), Escala de Avaliação Verbal (VRS ou EAV), Escala da Dor Facial (FPS ou EDF) e Escala de Dor Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) (BRASIL, 2014; BREIVIK, 2016; FREITAS et al., 2020). De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica (PCDT – Dor Crônica), Portaria N° 1083, de 02 de outubro de 2012 do Ministério da Saúde, apesar de terem ocorridos avanços tecnológicos, a EVA, utilizada a mais de cinquenta anos, ainda é o melhor parâmetro de avaliação da intensidade (BRASIL, 2014; BREIVIK, 2016). Solicita-se ao paciente que assinale a intensidade de seus sintomas (dor) em uma escala de 0 a 10, correspondendo o zero a ausência de dor e o 10 a pior dor imaginável (BRASIL, 2014).

A IASP classifica a dor, segundo seu mecanismo fisiopatológico, em *nociceptiva*, *neuropática* e *nociplástica*. A *nociceptiva* é a dor que surge com dano real ou potencial do tecido não neural e é devida a ativação dos nociceptores, ou seja, a dor ocorre com o sistema

nervoso somatossensorial funcionando adequadamente. Em contraste, a dor *neuropática* é resultado de uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensitivo e pode ser percebida em áreas sem lesão tecidual, bem como, longe da lesão ou doença do sistema nervoso (ex.: na perna e pé, naquelas pessoas com compressão radicular, ou dor fantasma nas pessoas com membro amputado). A *nociplástica*, por sua vez, seria a dor que ocorre de uma nocicepção modificada, apesar de não possuir evidência clara, ou ameaça, de lesão tecidual real que provoque a ativação de nociceptores periféricos, ou evidência de doença ou lesão no sistema somatossensitivo que cause a dor. Sendo ela comum, nas condições de dor crônica como dor lombar, dor de cabeça e fibromialgia (GRANAN, 2017; SBED, 2020). Salienta-se que é muito frequente na prática clínica pacientes apresentarem mais de um desses tipos de dor (dor mista) (BRASIL, 2014).

Em relação a sua duração, a dor pode ser aguda, com duração inferior a 30 dias, ou crônica, que decorre por pelo menos de 3 meses (TREEDE et al., 2019). A dor crônica é uma condição frequente que afeta 20% das pessoas ao redor do mundo e responsável por 15 a 20% das consultas médicas (TREEDE et al., 2015). Estudo realizado em 15 países europeus e Israel demonstrou que a dor crônica de intensidade moderada para severa ocorre em 19% dos adultos europeus, afetando seriamente a qualidade de suas vidas sociais e laborais (BREIVIK et al., 2006). Somente no Reino Unido a dor crônica afeta entre um terço e metade da população, correspondendo a um pouco mais 28 milhões de adultos (FAYAZ et al., 2016). No Brasil, de acordo com estudo conduzido por telefone, constatou-se que a prevalência de dor crônica é de 39%, com predomínio feminino (SOUZA et al., 2017). Nas síndromes de dor crônica, a dor pode ser a única queixa ou a principal queixa e requer tratamento e cuidados especiais. Em condições como fibromialgia ou dor lombar inespecífica, a dor crônica pode ser concebida como uma doença por si só (dor primária crônica) ou ser secundária a uma doença subjacente (p.ex. dor crônica relacionada ao câncer, dor neuropática crônica, dor pós-traumática e pós-cirúrgica crônica) em que a dor pode, pelo menos inicialmente, ser concebida como um sintoma (TREEDE et al., 2019).

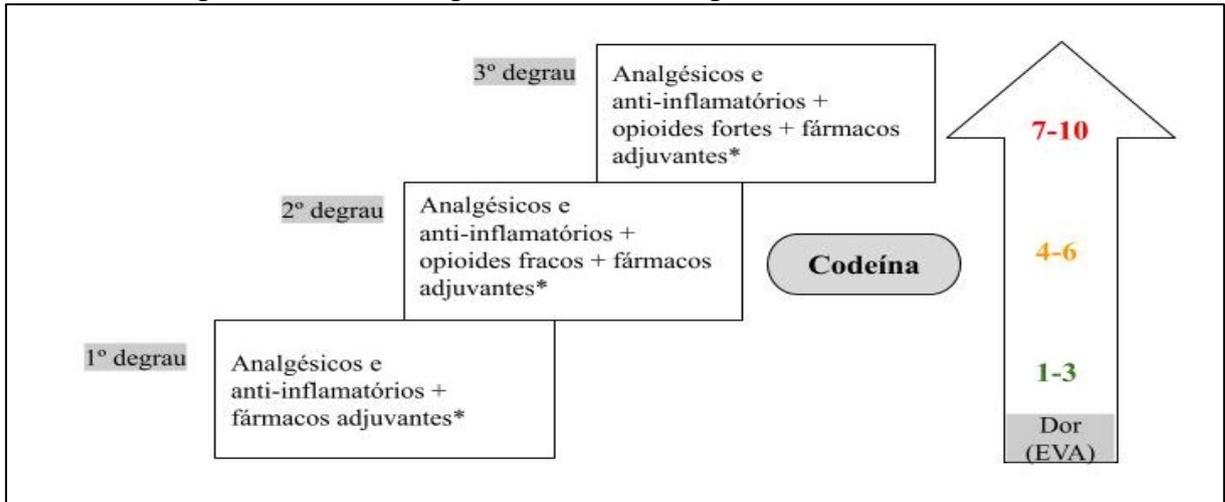
1.2 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOR

Em relação ao tratamento, a dor pode ser tratada sem ou com fármacos (tratamento não farmacológico ou farmacológico, respectivamente). O tratamento varia de paciente para paciente dependendo de quanto tempo de dor, quão severo e o quão debilitado o paciente está.

A dor sendo uma experiência pessoal negativa e complexa, deve ser vista em sua particularidade, podendo ser aplicado um tratamento específico, ou a combinação de tratamentos, medicamentoso e não medicamentoso, por exemplo. O tratamento não farmacológico compreende as diversas terapias, terapias alternativas, terapias complementares, psicologia da dor, terapia de *biofeedback*, terapias de exercícios físicos, acupuntura, suplementos naturais e fitoterápicos, crioterapia de corpo inteiro, fisioterapia e tecnologias de smartphones no tratamento de síndromes de dor crônica (THOMAS et al., 2016). Essas terapias têm demonstrado benefícios no tratamento da dor, conforme sugere a literatura. Uma revisão destacou o papel fundamental da psicologia no tratamento da dor crônica. A terapia com exercícios demonstrou ser eficaz em estados de dor de curto, médio e longo prazo. Quando comparada com os controles simulados, a acupuntura mostrou algum benefício para a dor no pescoço imediatamente após o procedimento e em curto prazo e melhora também foi demonstrada no tratamento das dores de cabeça (THOMAS et al., 2016; BARRETO; SVEC, 2019).

Porém, o tratamento da dor com fármacos é ainda muito frequente. Conforme proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e preconizado pelo PCDT - Dor crônica para aplicação em todo o Brasil pelos gestores do Sistema Único de Saúde (SUS), o tratamento farmacológico para dores nociceptivas e mistas deve respeitar o escalonamento (Degraus da Escada Analgésica, Figura 1) que inclui analgésicos opioides ou não opioides e fármacos adjuvantes (BRASIL, 2014; WHO, 1986). No primeiro degrau utiliza-se analgésicos não opioides, especialmente os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) típicos (ácido acetilsalicílico e ibuprofeno) ou atípicos (paracetamol e a dipirona) utilizados isoladamente ou com adjuvantes (p.ex. relaxantes musculares). Se o tratamento for ineficaz (quando os analgésicos não diminuíam os sintomas de forma desejada após uma semana com a associação utilizada na dose máxima preconizada), haverá a passagem para o degrau seguinte. No segundo degrau, além dos analgésicos não opioides e adjuvantes, utiliza-se um opioide fraco (codeína ou tramadol), muitas vezes em formulação que combina o opioide fraco com o AINE atípico (p.ex. codeína + paracetamol). Em caso de ineficácia, segue-se ao terceiro degrau, com a substituição do opioide fraco por um forte (morfina ou metadona), (Figura 1).

Figura 1- Escada analgésica da OMS – degraus do tratamento da dor



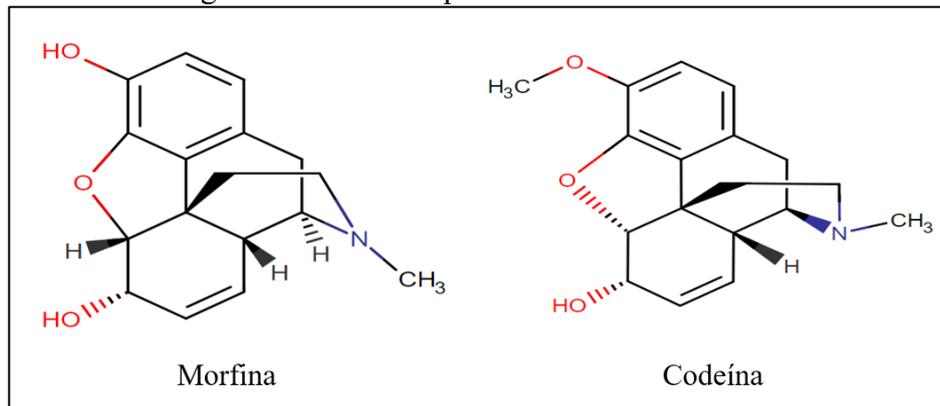
Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Por outro lado, a base do tratamento da dor neuropática envolve o uso de fármacos adjuvantes, especialmente da classe dos antidepressivos (p.ex. amitriptilina, nortriptilina e clomipramina) e antiepilépticos (p.ex. gabapentina, carbamazepina, fenitoína e ácido valpróico), sendo os opioides reservados somente a pacientes com dor a eles refratária (BRASIL, 2014; FINNERUP et al., 2015). Salienta-se ainda que alguns adjuvantes também podem ser úteis no tratamento de morbidades associadas com a dor crônica, como a depressão (BRASIL, 2014).

1.3 CODEÍNA: ASPECTOS GERAIS

Entre os analgésicos opioides destaca-se a codeína, um opioide fraco preconizado no PCDT - Dor Crônica e o mais dispensado por Unidade Básica de Saúde (UBS) no Brasil (BRASIL, 2014; KRAWCZYK et al., 2018). Quimicamente, a codeína (3-metilmorfina) é um alcaloide natural encontrado na resina da papoula (ópio) e um isômero natural da morfina metilada (Figura 2).

Figura 2 - Estrutura química da morfina e codeína.



Fonte: Elaborada pelo autor (2021). Adaptado de SMPDB (2019).

É considerada um dos medicamentos opioides mais usados no mundo estando no centro da dependência de opioides, declarado epidemia em 2017 pelo Departamento de Saúde e Serviços Humanos nos Estados Unidos (VALLEJO; BARKIN; WANG, 2011; PEECHAKARA; GUPTA, 2019; UNITED STATES, 2019). No Brasil, houve um crescimento de 465% nas vendas de opioides entre 2009 e 2015 tendo a codeína o maior aumento absoluto, passando em 2009 de 1 milhão e meio aproximadamente, para mais de 8 milhões e 800 mil prescrições em 2015 (KRAWCZYK et al., 2018). De fato, produtos contendo codeína foram o tipo mais prevalente de prescrições de opioides respondendo por 98% das prescrições investigadas.

A codeína é indicada no tratamento da dor moderada aguda ou crônica, seu uso é reconhecido na dor oncológica e nociceptiva, entretanto é controverso em outros tipos de dores crônicas, como as dores neuropáticas (WIFFEN et al., 2016). Outro uso clínico relevante da codeína é como antitussígeno na tosse seca, incluindo a tosse crônica (SCHROEDER; FAHEY, 2002; PEECHAKARA; GUPTA, 2021) As principais contraindicações ao uso de codeína são a diarreia associada a colite pseudomembranosa ou causada por envenenamento e a dependência de drogas (incluindo alcoolismo).

Estudo observacional realizado em dois hospitais ingleses, durante seis meses, apontou que os opioides estavam entre as classes terapêuticas com maior incidência em desenvolver efeitos adversos (PIRMOHAMED et al., 2004). Os efeitos adversos mais comuns observados em pacientes que fazem uso da codeína (ocorrem em 10% dos pacientes) são sonolência, constipação intestinal, boca seca, náusea e vômitos nas primeiras doses, sudorese, tontura, sedação, (ocorrem entre 0,01 e 0,1% dos pacientes) reações anafiláticas, (com frequência desconhecida) dificuldade de respirar, confusão mental, visão dupla ou nublada, perda de

apetite, dificuldade para urinar, outros que requerem atenção profissional imediata são, parada cardíaca, inconsciência, urina escura, batimento cardíaco irregular, respiração difícil ou perturbada (BRASIL, 2016; PEECHAKARA; GUPTA, 2019; BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMAN, 2019; DRUGS.COM, 2021). Efeitos importantes em todos os aspectos da função gastrointestinal são observadas. Cerca de 40 a 95% dos pacientes tratados com opioides têm constipação e alterações da função intestinal (BENYAMIN et al., 2008).

Dentre os efeitos adversos graves dos opioides está a depressão respiratória (DR). Por ação direta na geração do ritmo, alterando o padrão e a frequência respiratória, depressão da resposta respiratória à elevação do CO₂ e efeito nos quimiorreceptores dos corpos carotídeo e aórtico, reduzindo as respostas ventilatórias desencadeadas normalmente pela hipóxia, o que torna importante o contexto de monitoramento do paciente pela equipe multiprofissional (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMAN, 2019). Apesar de raro, a codeína pode causar DR que pode ser fatal, da mesma forma, a overdose com consequente DR (HEPPELL; ISBISTER, 2017). Estudo japonês, que avaliou no banco de dados de relatórios de eventos adversos do país, entre 2004 e 2017, a incidência de DR relacionado ao uso de opioides em pacientes com câncer, detectou sinais de efeitos adversos para todos os opioides, incluindo a codeína. O mesmo apontou dois casos de DR relacionado à codeína, relatando a importância de monitorar o paciente em uso de opioides pelo menos entre a primeira semana até um mês de uso do medicamento, mesmo se a dosagem utilizada for baixa, principalmente em pacientes idosos (SAGAWARA et al., 2019).

Embora a codeína seja um opioide de menor potência, ela esteve relacionada à depressão maior. Estudo apontou que o seu uso crônico está associado ao aumento do risco de novo diagnóstico de depressão. Se comparado com outros opioides, um risco quase 30% maior de novo diagnóstico de depressão em comparação, por exemplo, com a hidrocodona foi relatado, sendo semelhante a oxicodona (SCHERRER et al., 2016). De acordo com SCHERRER et al. (2014; 2016), há evidências que suportam a conclusão de que o uso de analgésicos opioides crônicos, com duração maior que 90 dias e subcrônico, com mais de 30 dias de uso, aumenta o risco de depressão de início recente. Outrossim, o uso crônico de opioides que causa sofrimento ou prejuízo clinicamente significativo é classificado como transtorno. O transtorno do uso de opioides consiste em um desejo irresistível de usar opioides (dependência e vício), aumento da tolerância aos opioides, e síndrome de abstinência quando interrompido. Segundo estudo, os transtornos por uso de opioides afetam mais de 16 milhões de pessoas em todo o mundo, mais de 2,1 milhões nos Estados Unidos, e há mais de 120.000

mortes em todo o mundo atribuídas anualmente a esses analgésicos. Há tantos pacientes usando opioides regularmente quanto há pacientes com diagnóstico de transtorno obsessivo-compulsivo, artrite psoriática e epilepsia nos Estados Unidos (DYDYK; JAIN; GUPTA, 2021).

Ademais, os opioides - bem como a codeína - podem apresentar dependência física, que é caracterizada pela presença de abstinência (reações psicológicas e fisiológicas) de opioide quando da cessação ou a redução do uso destes, ou durante administração aguda de um antagonista de opioide. Além da dependência, síndromes clínicas associadas ao uso de opioides são bastante relatadas, intoxicação por opioides, abuso e abstinência. Na intoxicação geralmente encontram os seguintes sinais e sintomas: Ativação ou “ímpeto” (com baixas doses) e sedação/apatia (com altas doses), euforia ou disforia, sentimento de calor, rubor facial ou coceira, juízo, atenção, ou memória prejudicados, analgesia, constipação, constrição pupilar, sonolência, depressão respiratória, hipotensão, apneia, sedação, coma e taquicardia. Na abstinência: humor deprimido e ansiedade, disforia, fissura, rinorréia, lacrimejamento, frequentemente “alta atenção”, hiperalgesia, diarreia, náusea, câibras gastrointestinais, fotofobia, dilatação pupilar, insônia, hiperatividade autônoma bocejar. Para desintoxicação pode ser feito o uso de fármacos bloqueadores de opiáceos, antagonistas, tais como naloxona ou naltrexona (BALTIERI et al., 2004).

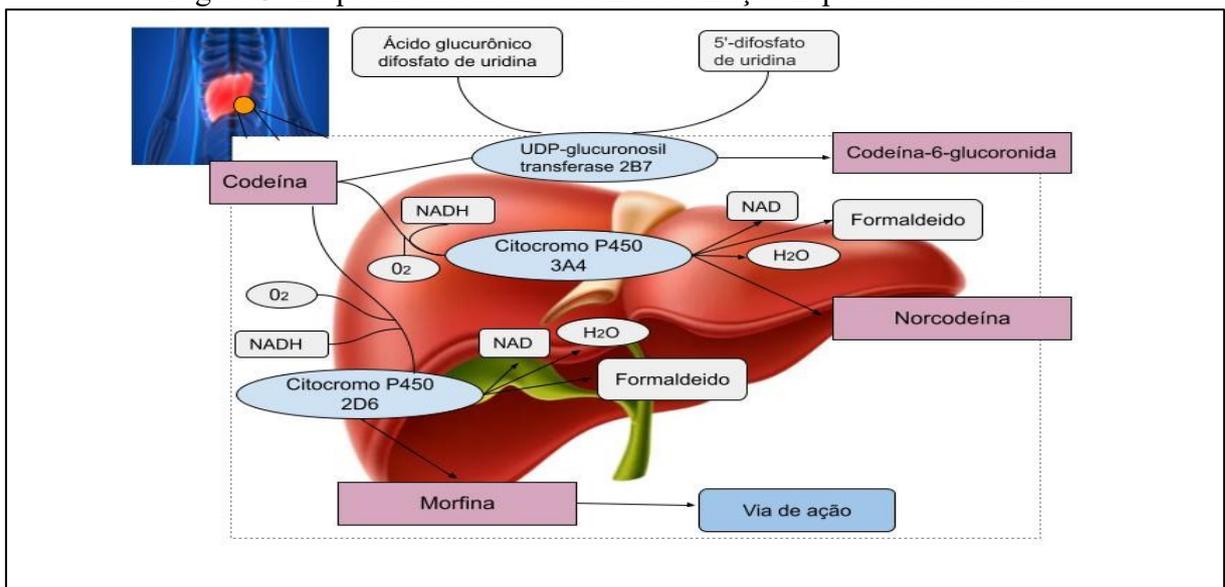
Classicamente, existem três principais receptores opioides envolvidos no mecanismo de ação dos fármacos opioides, todos acoplados a proteína G e denominados μ , δ e κ . Quando os opioides se ligam a esses receptores, ocorre uma série de eventos intracelulares, resultando em uma diminuição da adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPC) intracelular, hiperpolarização das células pré sinápticas pelo aumento de fluxo da saída de potássio evitando espalhar as informações nociceptivas para neurônios adjacentes e para as células neuronais, inibição do influxo de cálcio, diminuindo a liberação de neurotransmissores. Dentro do sistema nervoso, a ativação de receptores μ no mesencéfalo é considerada como o principal mecanismo de analgesia induzida por opioides (PEECHAKARA; GUPTA, 2019; BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMAN, 2019). A codeína possui baixa afinidade pelos receptores opioides e sua ação analgésica depende preponderantemente do seu metabolismo em morfina no fígado (é assim considerada um pró-fármaco). A morfina possui alta afinidade e eficácia nos receptores opioides, especialmente pelos receptores μ (DREWES et al., 2013).

A codeína tem uma alta permeabilidade gastrointestinal e, portanto, é prontamente e completamente absorvidas do trato gastrointestinal após a administração oral. Após absorção,

a codeína sofre um extenso metabolismo hepático de primeira passagem e seus metabólitos são excretados principalmente na urina na forma inativa. Cerca de 10% da codeína administrada sofre O-desmetilação em morfina (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMAN, 2019). A codeína possui meia vida de 2 a 4 horas sendo aumentada em pacientes geriátricos devido a depuração reduzida. O efeito analgésico ocorre entre 30 a 45 minutos após a administração oral, com duração de efeito em torno de 4 horas e pico de efeito entre 60 e 120 minutos. A dose máxima tolerada por via oral é de 360 mg/dia (BRASIL, 2016; BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMAN, 2019; PEECHAKARA; GUPTA, 2019). Clinicamente a codeína geralmente é associada a outros analgésicos, como paracetamol, pois possuem efeitos sinérgicos. Esta associação foi aprovada pelo FDA em maio de 1974 (DRUGS.COM, 2021).

A codeína é metabolizada pela enzima geneticamente polimórfica do citocromo P450 2D6 - CYP2D6 por O-desmetilação em morfina, pela CYP3A4 por N-desmetilação em norcodeína, e UGT2B7 por conjugação formado codeína-6-glucuronídeo. Os metabólitos codeína-6-glucuronídeo, e com maior relevância, a morfina parecem responsáveis pela ação analgésica da codeína (LACTAMED, 2016). Como as CYP2D6, CYP3A4 e UGT2B7 estão sujeitas a variações genéticas (polimorfismos) suscetíveis a aumento ou diminuição de suas atividades, o efeito analgésico e adverso da codeína pode ser bastante variável na população (Figura 3).

Figura 3- Esquema ilustrativo da metabolização hepática da codeína.



Fonte: Elaborada pelo autor (2021). Adaptado de SMPDB (2019).

A codeína sobre glucuronidação principalmente por UGT2B7 em codeína-6-glucuronídeo (aproximadamente 60% -80%). CYP3A4 mediada por N-desmetilação em norcodeína (aproximadamente 2% -10%) e CYP2D6 mediada

por O-desmetilação em morfina (5% –10%). A codeína-6-glicuronídeo e a norcodeína têm afinidade semelhante ao receptor opioide μ , enquanto a morfina tem afinidade 200 vezes maior para o receptor opioide μ em comparação com a codeína. As reações no processo de metabolização da codeína ocorrem conforme pequeno resumo: **Na UGT2B7**: Codeína + Ácido glucurônico difosfato de uridina \rightarrow Codeína-6-glicuronídeo + 5'-difosfato de uridina; **Na CYP3A4**: Codeína + O₂ + NADH \rightarrow Morfina + H₂O + Formaldeído + NAD; **Na CYP2D6**: Codeína + O₂ + NADH \rightarrow Morfina + H₂O + Formaldeído + NAD.

Cerca de 10% da população caucasiana poderá ter ineficácia de analgesia pela codeína por polimorfismo da CYP2D6, que causa redução da sua atividade e são considerados metabolizadores pobres (MP) (GASCHE et al., 2004; BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMAN, 2019). Por outro lado, metabolizadores ultrarrápidos (MU) podem experimentar efeitos opioidérgicos ou até mesmo potencialmente perigosos. Estudo demonstrou que com uma única dose de 30 mg de codeína em MU de CYP2D6, 91% desses indivíduos sentiram sedação e neles ocorreram um aumento de 50% na concentração plasmática de morfina e seu glucuronídeo em relação aos metabolizadores extensos (ME) - normais (KIRCHHEINER, 2007). No Brasil, estudo demonstrou a distribuição da CYP2D6 na população, apesar da heterogeneidade, os dados mostram uma homogeneidade na distribuição desta enzima nas diversas regiões. No geral, 2,5% e 3,7% dos brasileiros eram MP e MU, respectivamente, podendo potencialmente ter resultados ineficazes ou adversos em relação ao uso de medicamentos que são metabolizados por esta (FRIEDRICH et al., 2014).

Em relação a gestação e amamentação, a codeína atravessa a barreira placentária e também é excretada no leite materno. Desta forma, o uso prolongado de opioides durante a gravidez pode resultar em dependência física no neonato, além do risco de síndrome de abstinência, não sendo recomendado, ao menos que o benefício supere o risco para o feto. A dose de codeína no leite é bem menor que a dose usual dada para criança, entretanto mães consideradas MU de codeína, com específico genótipo de CYP2D6, pode apresentar altos níveis séricos de morfina, o metabólito ativo da codeína. Assim, através do leite materno, concentrações altas de morfina atravessam aos bebês amamentados, com risco alto de sonolência, depressão respiratória, depressão do sistema nervoso central (SNC) e morte. A codeína tem sido sugerida como a responsável por episódios de apneia, bradicardia e cianose na primeira semana de vida (LACTAMED, 2016; DOWELL et al., 2016; FDA, 2017; HALDER, 2015;).

1.4 INTERAÇÃO MEDICAMENTOSAS DA CODEÍNA

As interações medicamentosas (IM) - alterações das respostas farmacológicas (redução da eficácia ou aumento da toxicidade) ou clínicas decorrentes de uma combinação de fármacos - ocorrem quando o efeito de um fármaco é mudado pela presença de outro. Há também interações de fármacos com alimento ou patologias, sendo fatores de risco para reações adversas e um problema de significância clínica e econômica (MOURA; ACURCIO; BELO, 2009). Porém a epidemiologia das IM não é tão conhecida, existindo poucos estudos relacionados. É bem variado a frequência das IM sugeridas na literatura na prática clínica, talvez devido a dissimetria da população estudada, metodologia utilizada ou mesmo dos desenhos de estudo. Apesar do valor real ser ainda desconhecido, estima-se que 1/3 dos doentes em ambulatorios possam estar em risco (RIEHELMANN; ZIMMERMANN; CHIN, 2008).

Estima-se que a prevalência de IM adversas varia entre 2,2 e 30% em doentes hospitalizados e 9,2 a 70% em doentes ambulatorios (SHANNON, 2007). A incidência de potenciais IM aumenta com o aumento do número total de medicamentos utilizados e a idade. Estudo aponta que o uso concomitante de dois medicamentos aumenta em 13% a chance de interação e em 82% para sete ou mais medicamentos (DELAFUENTE, 2003; BAXTER, 2008). Dados sugerem que mais da metade dos doentes acima dos 65 anos está medicado com 5 ou mais medicamentos (KAUFMAN; KELLY; ROSENBERG, 2002), sendo os idosos particularmente mais propensos às IM, sendo que, para além da idade, são fatores de risco acrescidos também a má absorção, nutrição, insuficiências aumentadas renal e hepáticas (RIEHELMANN et al., 2005). Conforme literatura, na população em geral, 20 a 30% dos eventos adversos farmacológicos são causados por IM (LOHR, 2009; LEES; CHAN, 2011; VAN LEEUWEN BRUNDEL; NEEF, 2013;). Da mesma forma, o uso de medicamentos não sujeitos a receita médica também está associado a um aumento do risco de IM (TASCILAR et al., 2006). Estudo em pacientes em uso de opioide, com dor crônica não oncológica, relativo ao potencial de IM, demonstrou a prevalência de 27% (PERGOLIZZI, 2011).

As IM fármaco-fármaco podem ser classificadas em *farmacocinéticas* ou *farmacodinâmicas*. As interações *farmacocinéticas* (PK) ocorrem quando um fármaco afeta a absorção, metabolismo ou eliminação de um segundo fármaco. Estas interações resultam em níveis, altos ou baixos, inesperados do fármaco, afetando a terapia, podendo levar a efeitos colaterais significativos. Já as interações *farmacodinâmicas* (PD) ocorrem quando um fármaco altera os efeitos clínicos do outro, tanto positivo, quanto negativamente, por terem mecanismos de ação ou efeito sobre órgãos semelhantes. O uso concomitante de dois fármacos pode resultar

num efeito aditivo, sinérgico ou antagónico que pode beneficiar ou prejudicar o doente (PEDRO; FRAGOSO, 2018; DRUGBANK, 2021).

Ao analisar as possíveis interações entre codeína com outras drogas em uma das bases de dados, *Drug Interaction Checker*, do *drugs.com*, que foi utilizada na pesquisa desenvolvida, observou-se 453 fármacos passíveis de interação. Destes, 119 consideradas interações maior ou grave, 331 moderada ou significativa e 3 menor ou leve. A codeína também interage com o álcool e 17 doenças, dentre elas, disfunção renal e hepática, alcoolismo, hipotireoidismo e motilidade gastrointestinal prejudicada (DRUGS.COM, 2021). Um bom exemplo de IM com a codeína é a fluoxetina, um forte inibidor da enzima CYP2D6, responsável pela metabolização da codeína em morfina, e conseqüentemente diminuição desta. Menor efeito analgésico e maior concentração plasmática de codeína podendo aumentar o risco de reações adversas (MARCOLIN; CANTARELLI; GARCIA JUNIOR, 2004; YEE et al., 2014). Outros que são observados, são os efeitos depressores da codeína sendo potencializados pela administração concomitante de outros depressores do SNC como o álcool, sedativos, anti-histamínicos ou drogas psicotrópicas (p.ex. antidepressivos tricíclicos). O uso concomitante de anticolinérgicos e codeína pode produzir íleo paralítico (PEECHAKARA; GUPTA, 2019; BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMAN, 2019).

O PCDT - Dor Crônica, em seu item 9, diz ser necessária a observação da duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos (BRASIL, 2014). Da mesma forma, as IM têm impactos significativos no custo do SUS. Estudo em um hospital, relacionando interação entre fármacos e custo, demonstrou este ser maior, além do tempo de internação em pacientes polimedicados (MOURA; ACURCIO; BELO, 2009). Outro, apontou que em torno de 23% do total de recursos destinados ao orçamento público anual com saúde no Brasil são gastos com morbidades e mortalidade relacionadas ao uso de medicamentos, dentre os quais reações adversas, a um custo médio de R\$ 2.200 para tratar esses pacientes (FREITAS, 2017).

1.5 DISPENSAÇÃO DE CODEÍNA NA ATENÇÃO BÁSICA DE JOINVILLE

O Município de Joinville, com população estimada de 604.708 mil habitantes, maior cidade do estado de Santa Catarina (IBGE, 2021), está dividido em onze unidades de saúde com assistência, atuação de um a dois farmacêuticos, com dispensação de medicamentos

controlados, dando suporte, sendo satélite a outras 46 Unidades Básicas de Saúde da Família (UBSF) e seus dispensários. Estas onze farmácias foram responsáveis em 2018 por 46% de todo atendimento de dispensação dos medicamentos da Atenção Básica do município (JOINVILLE, 2019).

Em Joinville, o único analgésico opioide para dispensação, não emergencial, disponível na Relação Municipal de Medicamentos para atenção básica (REMUME) é a codeína. Anteriormente dispensado isolado, passou em dezembro de 2018 - por meio do Memorando da Secretaria Municipal de Saúde nº 166/2018/SMS/GUFL de 07 de novembro de 2018 – a ser fornecido em formulação associada com paracetamol na dosagem de 30mg de codeína e 500mg de paracetamol (JOINVILLE, 2020).

As prescrições de opioides no âmbito da atenção básica podem conter IM que eventualmente trazem prejuízos imediatos e a longo prazo ao paciente. Em Joinville, mais usuários têm utilizado codeína e não há um fluxo para dor crônica na atenção básica referente ao acompanhamento, logo os usuários crônicos podem estar mais suscetíveis a interações clinicamente relevantes. Diante do exposto, são necessários estudos para investigar possíveis IM relacionados a prescrição de codeína em UBSF do município de Joinville pois, estudos semelhantes são escassos na literatura e podem ser relevantes para o entendimento do contexto e coleta dados epidemiológicos, além de munir gestores e multiprofissionais para melhor abordagem e sistematização no gerenciamento dos pacientes com dor.

1.6 OBJETIVOS

1.6.1 Objetivo Geral

Analisar os perigos de interações medicamentosas das prescrições dos usuários do SUS com dor crônica e em uso de codeína dispensadas na atenção primária em uma UBSF do município de Joinville.

1.6.2 Objetivos Específicos

Estes objetivos direcionaram para atividades que se desenrolaram durante a pesquisa:

- a) Verificar a frequência de potenciais interações nas prescrições dos usuários de codeína;
- b) Conhecer o perfil dos pacientes tratados com codeína: características sociodemográficas, causa, diagnóstico, intensidade e local da dor;
- c) Verificar o acometimento de reações adversas autorreferida, sugestiva, através de questionário, com uso de codeína nos pacientes identificados com perigo de interações;
- d) Propor, junto à Comissão de Farmacoterapia da Secretaria de Saúde (CFT), melhorias no sistema de informação com a inserção de aviso de perigo de interação com fármacos prescritos com codeína, passíveis de interação, na atenção básica do município;
- e) Desenvolver material sobre interação para a equipe multiprofissional e folder sobre dor e codeína para os pacientes.

2 METODOLOGIA

2.1 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

A pesquisa foi realizada na UBSF Aventureiro 1, localizada no município de Joinville, Santa Catarina, subordinada à Secretaria Municipal de Saúde (SMS). Joinville é a maior cidade do Estado, situada no norte de Santa Catarina, polo industrial. Foi colonizada por europeus, em especial alemães, suíços e noruegueses, juntando-se com portugueses e indígenas já estabelecidos na região. Com predomínio de população caucasiana, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a população estimada em 2021 é de 604.708 habitantes. Conforme o último censo de 2010, a faixa etária entre 20 e 49 anos compreende a de maior população, sendo a população idosa, com 60 anos ou mais, 8,87% da pirâmide etária. (IBGE, 2021).

Em Joinville, a SMS é dividida em três Distritos de Saúde (Norte, Centro e Sul), que englobam e organizam aproximadamente 57 Unidades de Saúde (postos), todas possuindo *dispensário e/ou farmácias* com dispensação de medicamentos. No município convencionou-se chamar *dispensários* os locais que praticam a dispensação de medicamentos sem a presença do farmacêutico. Em contrapartida, *nas farmácias* a dispensação de medicamentos ocorrem com a presença do profissional farmacêutico, ampliando o leque de medicamentos dispensados, por exemplo, os medicamentos sujeitos a controle especial (controlados), dentre eles a codeína. Somente 11 Unidades Básicas contam com farmacêuticos em sua equipe de saúde, distribuídos pelo território de cobertura dos distritos.

A UBSF Aventureiro 1, dentro do organograma da SMS, faz parte do Distrito Centro. O estudo ocorrerá na farmácia da UBSF Aventureiro 1 por possuir dois farmacêuticos, ser referência para outras UBSFs e estar localizada no maior bairro do município, com população estimada de aproximadamente 37 mil habitantes, dentre as quais, mais de 70% acima de 18 anos (IPPUJ, 2015). A farmácia da Unidade é referência para nove outras unidades na dispensação de medicamentos sujeitos a controle especial e alguns outros medicamentos específicos, disponíveis apenas em unidades com farmacêuticos, conforme REMUME para Atenção Básica.

As entrevistas (aplicações do questionário) foram realizadas com os usuários de codeína no momento da dispensação na Unidade, com pré-agendamento para a Unidade,

Unidade de referência do paciente (dentre as nove) ou na residência, no período entre 10 de junho de 2021 a 10 de setembro de 2021.

2.2 TIPO DE ESTUDO

Tratou-se de um estudo observacional descritivo quantitativo das possíveis interações medicamentosas dos pacientes com dor tratados com codeína.

2.3 PARTICIPANTES DA PESQUISA E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os participantes foram recrutados após análise, retrospectivo a um ano do início da pesquisa, do histórico de dispensação de codeína do paciente e/ou prontuários, via sistema de informação OLOSTECH[®], sistema de informação utilizado pela SMS. Os nomes foram relacionados em planilhas com posterior contato para entrevista através de busca ativa (BA), ou eram abordados conforme vinham até a farmácia para dispensação (D) das prescrições. A pesquisa também foi divulgada aos prescritores, coordenadores e/ou equipes das unidades ao qual o farmacêutico/pesquisador presta suporte, supervisiona, é referência, com os nomes dos possíveis participantes da pesquisa daquela Unidade, já levantados anteriormente, informando-os sobre a pesquisa e possível encaminhamento para a entrevista com o pesquisador. Pacientes com dor por mais de trinta dias, em uso de codeína pelo mesmo período, foram convidados para participar da pesquisa.

Os critérios de inclusão consistiram em pacientes adultos e idosos (≥ 18 anos), de qualquer gênero ou etnia, com dor contínua, mais de trinta dias e em uso de codeína por mais de trinta dias. Aceitar participar da pesquisa e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A), após esclarecimento sobre o estudo. Tanto a seleção dos participantes quanto o recrutamento para a realização da entrevista (questionário) ocorreram após aprovação do projeto pelos comitês de ética. Os critérios de exclusão adotados foram; crianças ou adolescentes (< 18 anos), paciente que não apresentavam dor por mais de trinta dias, pacientes com dor aguda, por exemplo, pós cirurgia, e que utilizavam o medicamento para tosse ou outros fins não sendo dor. Como pretendia-se avaliar a dor autopercebida, que é de natureza subjetiva, foram excluídos os pacientes que não tiveram condições de descrever sua intensidade de dor e compreender as perguntas do questionário.

No quadro 1 é descrito os critérios de inclusão e exclusão da pesquisa.

Quadro 1 - Critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Pacientes com dor por (+) de 30 dias e em uso de codeína pelo mesmo período.	Pacientes que não apresentam dor (+) de 30 dias, e/ou não usa codeína pelo mesmo período. Ex: dor aguda, pós cirurgia.
Adultos e idosos (≥ 18 anos).	Crianças ou adolescentes (≤18 anos).
Qualquer gênero, etnia.	Utilizam o medicamento para outros fins não sendo dor. Ex: tosse, diarreia.
Aceitar participar da pesquisa – Assinar o TCLE.	Pacientes sem condições de descrever sua intensidade de dor e compreender as perguntas do questionário.

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

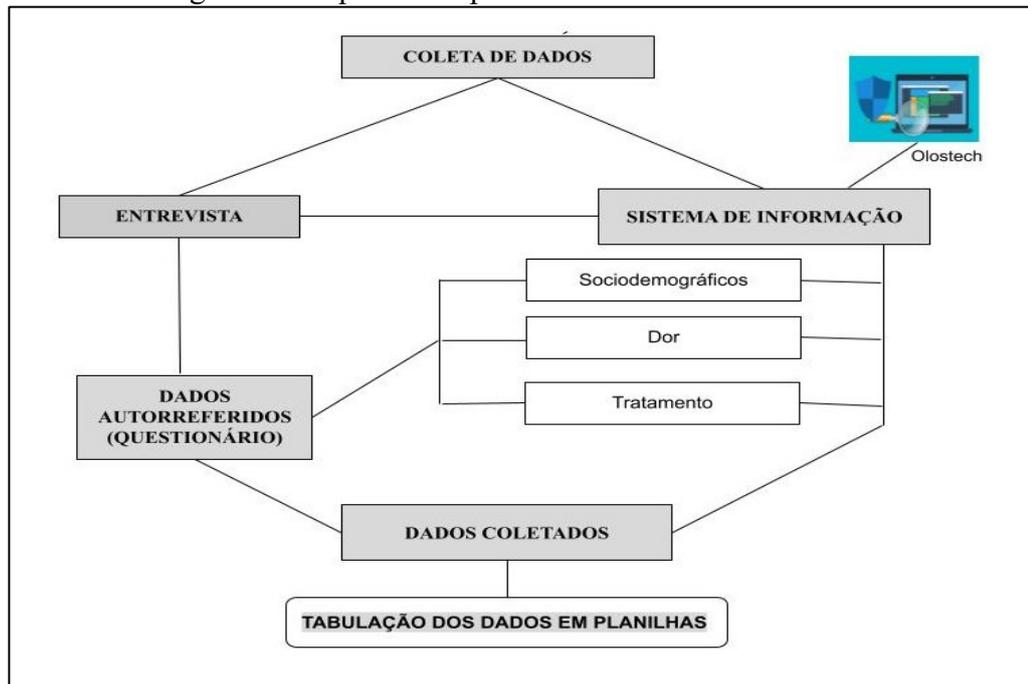
2.4 PROCEDIMENTOS DE COLETAS DE DADOS E VARIÁVEIS ANALISADAS

As coletas de dados do sistema e as entrevistas foram conduzidas unicamente pelo pesquisador responsável pela pesquisa, que também é o responsável técnico pela farmácia.

Num primeiro momento, foi aplicado um questionário elaborado pelo autor (APÊNDICE B), com questões fechadas e semiabertas aos participantes, para a coleta de dados, em consonância com os objetivos do estudo. O questionário consta basicamente de dados sociodemográficos, clínicos e farmacoterapêuticos. Divididos em três seções, contém perguntas inicialmente pessoais – sociodemográficas, num segundo momento, perguntas sobre dor e finaliza com questões relacionadas ao tratamento.

Posteriormente, os dados decorreram do sistema OLOSTECH[®] – dispensação e/ou prontuário - através da análise dos relatórios (medicamentos utilizados, diagnósticos, tempo de uso dos medicamentos), complementando os dados solicitados no questionário. Com a posse dos dados, ocorreu a importação para as planilhas no Excel[®]. O número total de medicamentos utilizados pelos pacientes e as associações com a codeína, extraídas do sistema de informação e questionários (autorreferidas), também foram planilhados, separadas por classe terapêutica e ou, medicamentos isolados (princípios ativos), para análise das possíveis interações e quantificação (Figura 4).

Figura 4 - Esquema simplificado da coleta de dados.



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

Por meio dos relatórios do sistema e dos questionários aplicados, as diversas variáveis, em consonância com os objetivos do estudo, foram analisadas. As variáveis sociodemográficas analisadas consistiram em: gênero, idade, escolaridade e etnia. Quanto aos dados clínicos, peso e altura para a identificação do índice de massa corporal (IMC) e a escala da dor (EVA). Para análises das prescrições contendo codeína, em relação as IM potenciais (que expressam a possibilidade de ocorrência de uma interação), utilizou-se três bases de checagem informatizadas: *Drug Interaction Checker*, do *Drugs.com*, *Medscape* e do *Drugbank*.

As IM foram classificadas de acordo com sua intensidade em níveis: *maior ou grave* (Altamente significativo clinicamente, evitar as combinações, os riscos superam os benefícios. Potencialmente graves e fatais ou que causam debilidade ao estado clínico do paciente e requer imediata intervenção médica). *Moderado ou significativa* (Moderadamente significativo clinicamente, evitar essas combinações e usá-las apenas em circunstâncias especiais. Pode levar à piora do estado clínico do paciente, no qual a terapia medicamentosa deve ser avaliada e/ou alterada) e não tiveram análises as interações, *menor ou leve*, por serem minimamente significativas clinicamente (DRUGS.COM, 2021). Adotou-se o maior nível de intensidade nos casos de diferenças na classificação entre as bases de dados.

A pesquisa de avaliação do efeito da codeína, comparação com a escala da dor, efeitos indesejáveis autorreferidos, sugestivos da codeína, percepção multiprofissional pelos pacientes passíveis de interação, uso de outros analgésicos, adjuvante de dor, número de medicamentos utilizados, tratamento não farmacológico, patologias, tiveram os dados obtidos na entrevista, e relatório do sistema que também foram compilados em planilhas.

2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste qui-quadrado foi empregado para comparar proporções entre o efeito indesejável e a atribuição a codeína (LEÃO, 2014; PAGNO et al., 2018). O perfil sociodemográfico, clínico e farmacoterapêutico coletados nos relatórios do sistema de informação e na entrevista com os pacientes tiveram suas análises descritivas dos dados através de distribuição de frequência.

2.6 CONSIDERAÇÕES LEGAIS E ÉTICAS

Inicialmente houve a autorização da SMS de Joinville para a execução da pesquisa na UBSF Aventureiro 1, mediante assinatura de documento pelos responsáveis legais da instituição (ANEXO A).

O projeto foi submetido à Plataforma Brasil e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) através do Parecer Consubstanciado 4.688.855 (CAAE 25589619.0.0000.0121) (ANEXO B).

A coleta de dados foi iniciada somente após aprovação do projeto pelos Comitês de Ética, conforme recomendação ética em pesquisa, e nenhum dado que permita identificação do participante da pesquisa (paciente) foi/será exposto. Os dados coletados ficarão sob posse e guarda do pesquisador responsável (autor), serão armazenados por 05 anos e após esse período destruídos por picotagem dos formulários físicos e deleção das planilhas do Excel®.

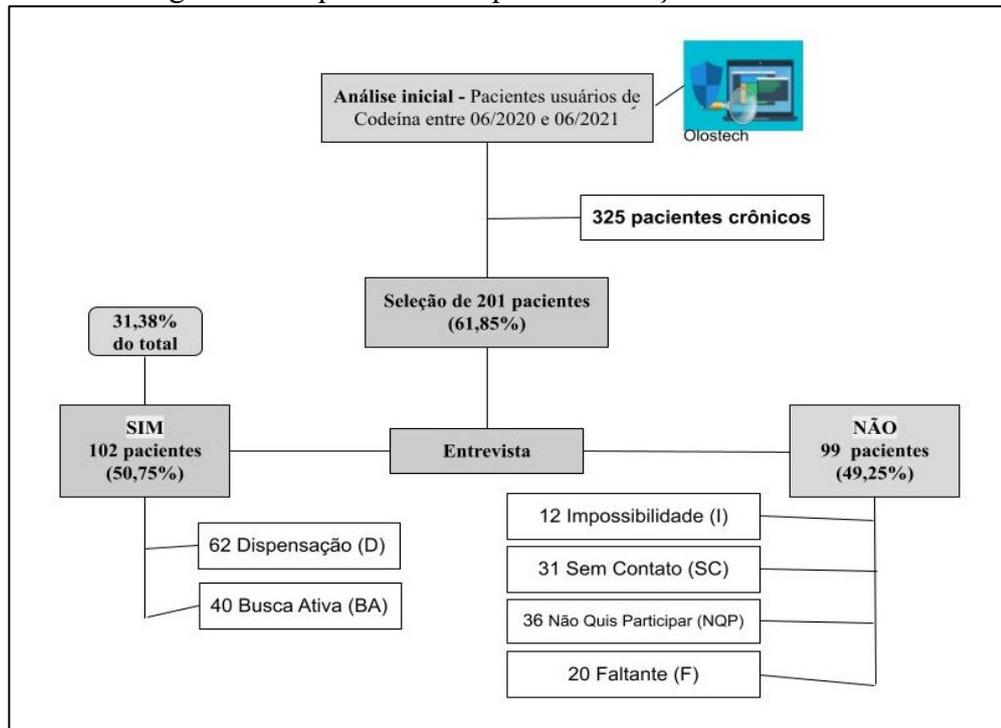
Para participação na pesquisa foi solicitado a concordância, mediante assinatura, com o TCLE (APÊNDICE A), sendo previamente explicado o objetivo do estudo e informado da desistência da participação na pesquisa a qualquer momento, sem a necessidade de justificativa e sem qualquer prejuízo no tratamento, relação com o pesquisador, com a Unidade de Saúde, bem como, no recebimento dos medicamentos que usa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A pesquisa iniciou-se com a análise no sistema de informação de saúde do município OLOSTECH[®], dos relatórios de dispensação de medicamentos dos pacientes usuários de codeína no período de um ano retroativo ao início da pesquisa, junho 2020 - junho 2021 para dimensionar a quantidade de pacientes. Nesta análise preliminar foi observado que aproximadamente 325 pacientes faziam uso de codeína prolongado, uso crônico. Posteriormente, com análise individual das dispensações e prontuários, também no sistema de informação, foram selecionados 201 pacientes (61,85%) que se encaixaram nos critérios pré-estabelecidos de inclusão. Os dados dos pacientes foram agrupados em planilha com nome, telefone, número do usuário no sistema OLOSTECH[®], Unidade de referência, convidando-os posteriormente, com pré-agendamento ou no momento da dispensação, para entrevista.

Dos 201 pacientes, 102 (50,75%) aceitaram participar da pesquisa (pacientes entrevistados). Dos 102 entrevistados, que correspondem a 31,38% do total de pacientes em uso crônico, 62 foram abordados e consentiram a pesquisa durante a dispensação (D) e 40 por busca ativa (BA). A BA consistiu em agendamento prévio, por contato telefônico, para entrevista na Unidade do paciente, na residência ou na UBSF Aventureiro 1. Noventa e nove pacientes (49,25%) não participaram da pesquisa, pelos motivos: 12 *Impossibilidade (I)* - Acamados inconscientes, idade avançada inconsciente, algum acometimento que dificulte a fala ou escuta, dificuldade de entendimento, internado (critério de exclusão); 31 *Sem contato (SC)* - Pacientes que não se conseguiu o contato (mudou-se, telefone indisponível, número não mais do paciente em questão); 36 *Não quis participar (NQP)* - Pacientes que não quiseram participar por motivos diversos; 20 *Faltantes (F)* - Pacientes confirmados em horário preestabelecido para entrevista que não compareceram, conforme apresentado na (Figura 5).

Figura 5 - Esquema das etapas de definição da amostra.



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

Os resultados e discussões do presente trabalho ocorrerão em três seções, conforme questionário aplicado aos pacientes da pesquisa; inicialmente serão abordados os dados epidemiológicos e sociodemográficos, num segundo momento, sobre dor e finaliza com os dados relacionados ao tratamento, esta última incluem às IM.

3.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS – SOCIODEMOGRÁFICOS

Nesta primeira seção, os dados epidemiológicos dos pacientes entrevistados estão demonstrados na Tabela 1. A maioria dos pacientes entrevistados foram mulheres (67%), maiores de 60 anos (48%), com baixa escolaridade (43%), obesidade (43%), de etnia caucasiana (74%).

Tabela 1 - Dados epidemiológicos dos 102 pacientes entrevistados.

Variáveis (n= 102)	Frequência (%)
Sexo	
Feminino	67
Masculino	33
Faixa etária	
18-29	1
30-39	1
40-49	19
50-59	31
60-69	31
> 69	17
Escolaridade	
Até 5º Fundamental	43
6º-9º Fundamental	21
Médio	31
Superior	5
Índice de massa corpórea - IMC	
< que 18,5 - Magreza	6
Entre 18,5 e 24,9 - Normal	19
Entre 25,0 e 29,90 - Sobrepeso	32
Entre 30,0 e 39,90 - Obesidade	37
> 40 - Obesidade Grave	6
Etnia	
Caucasiana	74
Negro	2
Asiático	0
Mestiço/Pardo	24

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Os dados sociodemográficos da pesquisa estão de acordo com o que mostra o último Censo de 2010 da cidade de Joinville, onde a população era de etnia caucasiana – branca, mais de 80%, com maioria mulheres 50,37%. Da mesma forma, o nível de escolaridade baixo é recorrente, tendo a maioria das pessoas com até o nível médio incompleto, soma-se 58,47% da população (JOINVILLE, 2020; IBGE, 2021).

Há uma escassez de dados relacionados à epidemiologia e manejo da dor na América Latina. Estudo recente apontou que a dor é altamente prevalente na população adulta da América Latina (GARCÍA et al., 2018). Uma revisão de dados brasileiros encontrou 10 estudos e demonstrou que a prevalência de dor crônica variou de 29 a 73% na população. A grande parte dos estudos encontrou uma percentagem maior que a estimada na população mundial, no entanto não se pode afirmar que a prevalência de dor crônica da população brasileira seja de fato maior, uma vez que os valores das pesquisas refletem apenas dados regionais (VASCONCELOS; ARAÚJO, 2018).

Estudos brasileiros apontam que as pessoas de mais idade, idosos, mulheres e de menor nível escolar, são os mais afetados por dor crônica, sendo a região sul do país a de maior

incidência (CABRAL et al., 2014; VASCONCELOS; ARAÚJO, 2018; SOUZA et al., 2017). Estudo realizado em Florianópolis, capital do estado de Santa Catarina, com 1705 idosos apontou as mesmas características sociodemográficas que o presente estudo, associando a dor crônica também com maior prevalência em mulheres e menor nível de escolaridade, indo além, a pior situação econômica associou-se significativamente com a dor (SANTOS et al., 2015). Em outro estudo nacional brasileiro com 27.345 indivíduos, baseado em questionário pela internet, com o objetivo de investigar a prevalência e características da dor crônica no Brasil, observou-se que (76,17%) apresentaram dor crônica. Quase metade dos entrevistados tinham mais de 65 anos e a prevalência era maior nas mulheres (84,60%) do que nos homens (16,40%).

Análise de caracterização de dor crônica e métodos analgésicos em idosos da abrangência de uma Unidade Básica de Londrina – Paraná demonstram perfis semelhantes ao do presente estudo, a tríade – mulheres, idosos, menor nível escolar (DELLAROZA et al., 2008). Este trabalho está consoante também com os estudos internacionais. Estudo colombiano, europeu com 15 países e Israel, Reino Unido, Portugal, como também americano demonstram a tendência de a dor crônica ser mais prevalentes em mulheres, pessoas com baixa escolaridade e de maior idade (BREIVIK et al., 2006; TORRANCE et al., 2006; DIAZ; MARULANDA, 2011; AZEVEDO et al., 2012; DAHLHAMER et al., 2016). Diversos podem ser os fatores que levam a prevalência maior de mulher com dor em comparação ao homem. As múltiplas funções e papéis sociais, a parte cultural, resultantes dos diversos cuidados, família, lar, influência de “normas culturais e sociais”, enquanto ao homem, encorajam-no a “ser forte” desconsiderando expressar ou manifestar-se (SANTOS et al., 2015).

No presente estudo, pacientes com menor nível de escolaridade e idosos foram a maioria dos participantes. Conforme estudos já citados, sugere-se que a baixa escolaridade esteja relacionada a maior incidência de dor nesses indivíduos, refletindo geralmente as condições sociais, trabalhos de maior força, impacto – braçal, bem como a falta de acesso à informação, decisivo no autocuidado e na busca por tratamento. No tocante a idade, todo processo de degeneração e envelhecimento, devido avançar do tempo normalmente, por si só, é fator contribuinte para dor.

Com relação a obesidade, 43% dos participantes de nosso estudo estavam com obesidade e 32% com sobrepeso. A relação sobrepeso – obesidade com a dor é bem relatada na literatura. Uma meta-análise com 33 estudos avaliou a associação entre sobrepeso / obesidade e dor lombar. Em estudos transversais, a obesidade foi associada ao aumento da prevalência de dor lombar nos últimos 12 meses do estudo. Pessoas obesas tiveram uma prevalência maior de

dor lombar em comparação com pessoas com sobrepeso, e pessoas sem excesso de peso tiveram uma prevalência mais baixa de dor lombar em comparação com pessoas com sobrepeso. Os resultados indicaram que o sobrepeso e a obesidade aumentam o risco de dor lombar, sendo associado também com a maior busca por atendimento, tanto para dor lombar, quanto para lombalgia crônica (SHIRI et al., 2010).

Em outra meta-análise, com o objetivo de avaliar o impacto/relação da obesidade na atividade de remissão e doença na artrite reumatoide (AR), a obesidade diminui as chances de alcançar a remissão da doença e impacta negativamente a atividade da doença e os resultados relatados pelo paciente durante a terapia, em relação aos não obesos, e piores escores inflamatórios e escala de dor (LIU et al., 2017). Já na investigação do impacto do IMC nos índices de atividade clínica da doença e nas taxas de remissão clínica e ultrassonográfica em pacientes, também com AR, concluiu-se que a obesidade e o sobrepeso estão associados a taxas de remissão mais baixas, independentemente do tipo de tratamento, com diferenças bem significativas em relação a pacientes com peso normal (SAPUNDZHIEVA; KARALILOVA; BATALOV, 2019). Num estudo controlado randomizado com 240 pacientes adulto idosos com sobrepeso e obesos, com dor e osteoartrite radiográfica do joelho, com o objetivo de determinar o efeito da dose-resposta da perda de peso nos resultados clínicos dos pacientes, mostrou que a perda de peso em longo prazo de 10-19,9% do peso corporal basal tem benefícios clínicos substanciais em comparação com menos perda de peso, isto inclui uma melhora significativa da função e uma redução clinicamente importante da dor (MESSIER et al., 2018).

3.2 DOR

Nesta segunda parte trataremos dos dados relativos à dor. Questionou-se aos pacientes em relação a sua dor. A maioria dos pacientes entrevistados possuíam dor a mais de 3 anos (76%) e que ocorre todos os dias (84%), de causa articular (53%) e em membros inferiores (56%) (Tabela 2 e Figura 6).

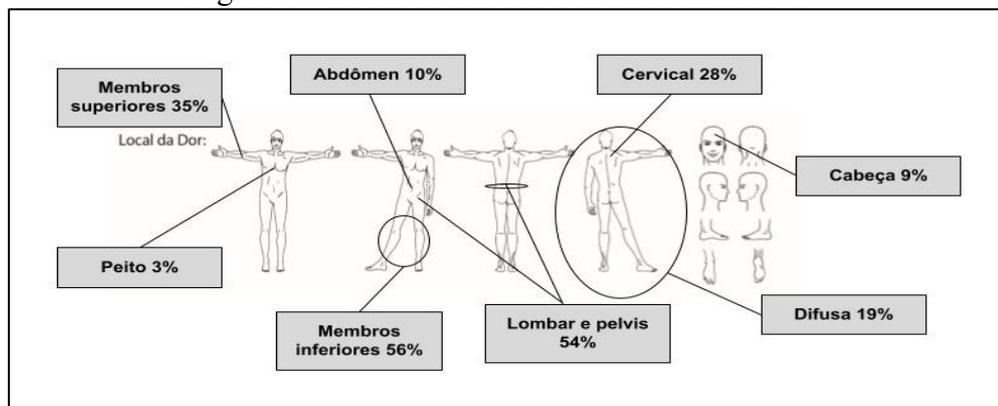
Tabela 2 - Características da dor dos 102 pacientes entrevistados.

Variáveis (n= 102)	Frequência (%) *
Tempo com dor	
> 3 anos	76
1-3 anos	16
6-11 meses	6
< 6 meses	2
Frequência semanal	
Diária	84
5-6 dias	3
3-4 dias	6
1-2 dias	7
Causas da dor*	
Artrites	53
Lombalgia	23
Fibromialgia	18
Pós-operatória	18
Osteoporose	16
Bursite/Tendinite	17
Câncer	3
Outras	27
Não Sabe	6

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

*Pode ter somatório maior que 100% pois um paciente pode ter mais do que uma causa ou um local de dor.

Figura 6 – Local da dor dos 102 entrevistados*.

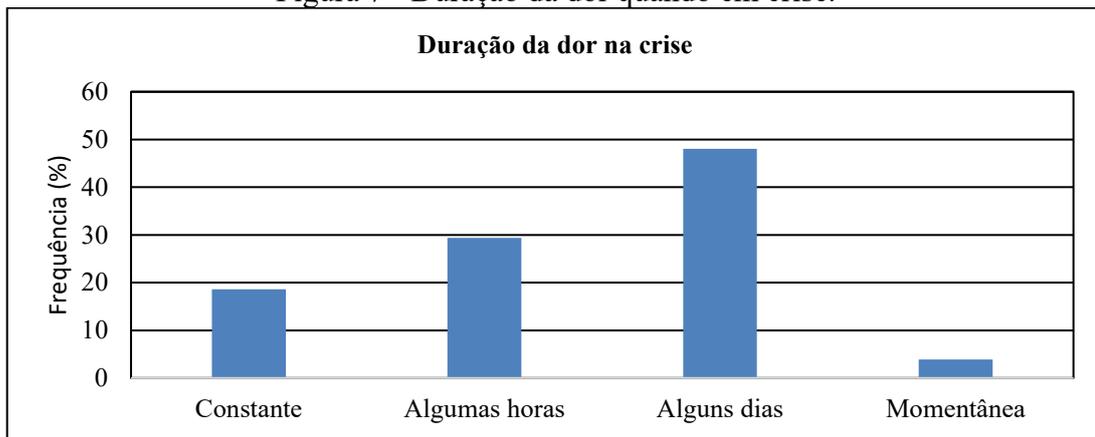


Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

*Somatório maior que 100% pois um paciente pode ter mais do que um local de dor.

Quando perguntado aos pacientes sobre qual a duração da dor quando em crise, a grande maioria (48%) disse ter crise que perdura por alguns dias (Figura 7).

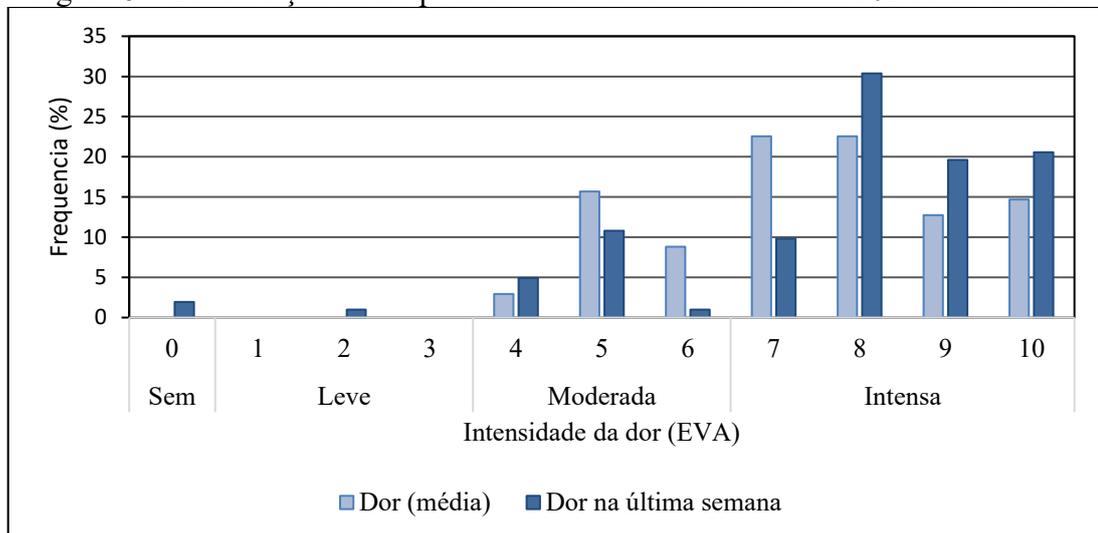
Figura 7 - Duração da dor quando em crise.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Com relação a intensidade da dor avaliada com a escala visual analógica (EVA), raros foram os pacientes sem dor (0) ou com dor leve (1 a 3) no momento da entrevista (média de convívio de dor) ou na última semana antes da entrevista. De fato - conforme (Figura 8) - a grande maioria dos pacientes declarou ter dores de grande intensidade (72% na média diária e 79% na última semana antes da entrevista).

Figura 8 – Distribuição de frequência da intensidade da dor dos 102 entrevistados.

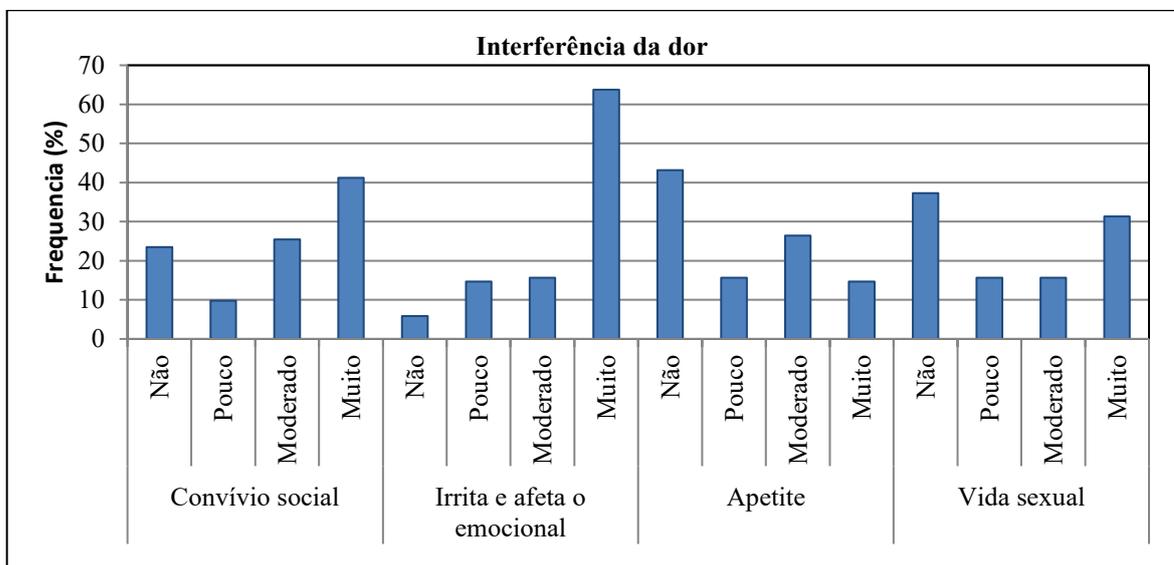
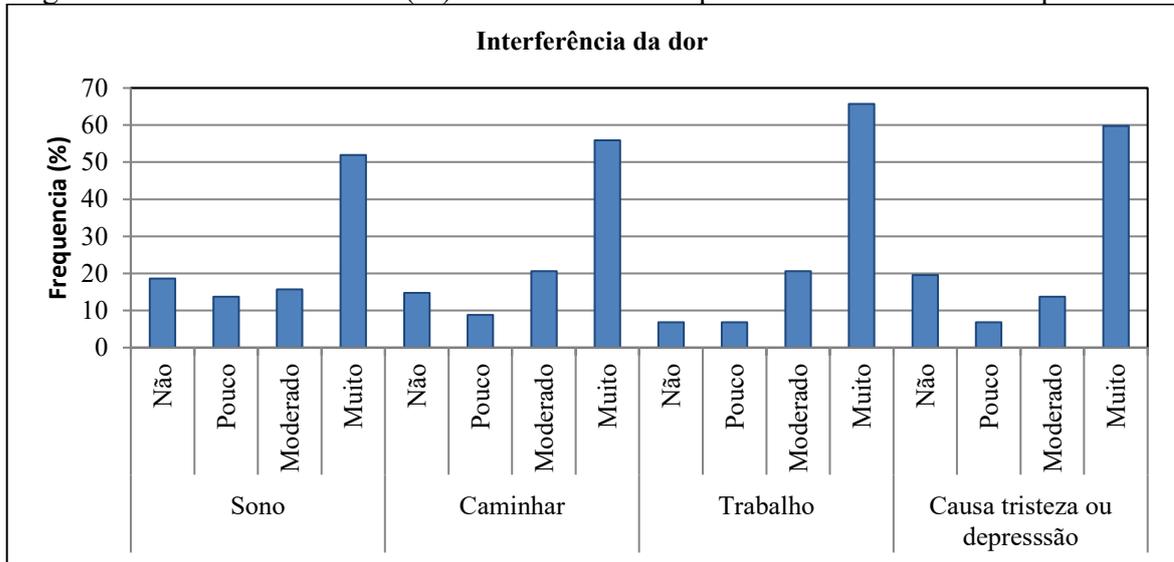


Fonte: Elaborado pelo autor.

Como esperado pela sua grande intensidade, a dor interfere muito em várias atividades diárias (especialmente o sono-53%, o caminhar-57% e o trabalho-67%) da maioria dos pacientes, mas moderada ou pouco em algumas outras (como a vida sexual-32% ou apetite-

15%) (Figura 9). Além disso, segundo os entrevistados, a dor é frequentemente relacionada como causa de tristeza e depressão (61%) e fonte de irritação, afetando aspectos emocionais (65%).

Figura 9- Interferência da dor (%) em atividades e experiências diárias dos 102 pacientes.



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

Em estudo transversal com base na população brasileira realizou-se entrevistas com 78% de um total de 723 respondentes distribuídos por todo o país. A frequência e a duração das crises de dor foram significativamente maiores entre as mulheres, que também relataram mais interferência da dor em atividades diárias (autocuidado, trabalho, vida sexual e sono). A causa

da dor era desconhecida por 15% dos entrevistados, porém lombalgias (13%) e artrites (13%) foram a mais citadas como causa pelos entrevistados. Em relação a localização da dor, dor crônica foi predominante em membros superiores (22%), cabeça e pescoço (19%) e membros inferiores (18%), seguido por dor generalizada (15%) (SOUZA et al., 2017).

Outro estudo, na cidade de São Luís, Maranhão, Brasil, com o objetivo de comparar homens e mulheres com dor crônica por meio da identificação dos fatores associados, caracterização da dor e influência na vida diária. As regiões lombar e cefálica (mulher) foram as mais referidas como locais de dor, em seguida membros inferiores em ambos os sexos. Não houve diferença entre os sexos em relação ao tempo e intensidade dolorosa, foi uma média de (6 meses – 4 anos) com frequência diária (40%) dos entrevistados e com maior prevalência de dor moderada. A dor teve maior influência na vida diária das mulheres e gerou mais sentimento de tristeza (VIEIRA et al., 2012).

Outro estudo transversal realizado com idosos em Goiânia -GO, conduzido por meio de entrevista domiciliar mensurou, através do EVA, a intensidade de dor e a autopercepção de saúde por meio de escala verbal (muito boa, boa, regular, ruim, muito ruim), local da dor, se dor crônica. Dos 872 idosos que participaram do estudo, a dor localizou-se com maior frequência nos membros inferiores (34,5%), região lombar (29,5%), cabeça/face/pescoço (16,2%) e ombros/ membros superiores (10,0%). Quanto à intensidade, a dor foi elevada (dor forte e pior possível para 54,6% dos idosos). A presença de dor crônica esteve significativamente associada com pior autopercepção sobre o estado de saúde e maior quantidade de doenças crônicas existentes (PEREIRA et al., 2014). Estudo com 505 funcionários de uma universidade do Paraná com objetivo de analisar a prevalência de dor crônica conforme o sexo, e analisar a prevalência de dor conforme locais do corpo, apontou dor crônica em 61,4% dos entrevistados, sendo mais em mulheres que homens, e os locais mais prevalentes foram cabeça (26,7%), região lombar (19,4%) e membros inferiores (13,3%) (KRELING; CRUZ; PIMENTA, 2006).

Uma revisão da literatura brasileira apontou que o local mais prevalente de dor foi a região dorsal/lombar (VASCONCELOS; ARAÚJO, 2018). Em outro estudo nacional brasileiro com mais de 20.000 indivíduos, a prevalência de dor lombar crônica foi de (59,85%), artrite reumatoide (59,78%) e osteoartrite de (69,02%). Metade dos entrevistados com dor crônica apresentava dor diária e a intensidade da dor média (últimos 3 meses) era moderada em 57,28% (CARVALHO et al., 2018). Comparado a esses dados, os pacientes entrevistados em nosso

estudo apresentaram maior frequência de artrites como causa da dor (53%), lombalgia (23%) e nos membros inferiores (56%) e lombar (54%), com grande intensidade (72%), assemelhando-se aos estudos citados. A artrite, causa mais prevalente em nosso estudo, está relacionada com maior desvantagem social, menor escolaridade, mais acentuado em mulheres e afeta o trabalho, sendo a lombalgia a condição mais frequente dos distúrbios musculoesqueléticos (STORHEIM; ZWART, 2014; BRENNAN-OLSEN et al., 2017).

Já uma pesquisa realizada nos Estados Unidos - com amostra representativa - mostrou que o local mais prevalente de dor também foram as costas, seguido de pernas/pés, braços/mãos e cabeça (HARDT, 2008). Estudo chileno sobre dor crônica relacionada a prevalência e tratamento, impacto no humor, atividades diárias e qualidade de vida demonstrou, das pessoas que responderam a entrevista que, (65,7%) relataram dor moderada e (20,8%) severa na escala EVA. Os locais de dor com maior prevalência citados foram membros superiores (29,4%), lombar (28,7%) e membros inferiores (29,3%). A etiologia prevalente artrites (osteoartrite e reumatoide) (24,9%) e dor lombar (22,1%). Em relação aos impactos da dor no dia a dia da pessoa, os participantes com EVA ≥ 4 informaram que a dor afeta: irritabilidade (76,9%), atividades do dia a dia (74,5%), cuidado pessoal (72,1%), vida social (70,1%), trabalho (69,4%), tristeza e depressão (68,6%), caminhar (66,6%), sono (65,3%), e atividade sexual (56,8%), dados bem parecidos com nosso estudo (BILBENY et al., 2018).

Em um estudo de base populacional em Portugal sobre a prevalência da dor, características e incapacidade associada, a dor recorrente ou contínua esteve presente em (85%) das pessoas, com a intensidade moderada a grave presente em (68%). A maior incapacidade, encontrada foi em relação às responsabilidades familiares/domiciliares, sintomas depressivos, atividades recreativas, ocupação/trabalho e sono/repouso. Treze por cento relataram diagnóstico de depressão e 49% relataram interferência no trabalho. Os principais fatores associados à incapacidade foram sexo, intensidade de dor e depressão ou sintomas depressivos. (AZEVEDO et al., 2012).

Numa revisão sistemática e meta-análise que avaliou a prevalência de dor crônica em países de baixa renda e renda média publicada na Lancet, foram identificadas a prevalência de 33% de qualquer tipo de dor crônica na população adulta geral e 56% na população idosa geral. Ainda considerando a população adulta e a população idosa, a dor lombar foi de (18%) e (31%), respectivamente; dor de cabeça (39%) e (49%); dor musculoesquelético (26%) e (39%); dor articular (14%) e (42%); e dor generalizada (14%), (22%), respectivamente. Segundo o estudo,

constatou-se uma associação da dor descrita com sexo feminino, idade mais avançada, depressão, ansiedade e múltiplas queixas (JACKSON et al., 2015).

Uma grande parcela de dor crônica, especialmente dor lombar, é conhecida por ser relacionada ao trabalho logo. Quando questionamos de que forma a dor afeta seu dia a dia, o trabalho foi o mais relevante (57%). Em um estudo de coorte longitudinal com idosos em Israel, a dor lombar crônica esteve associado ao sexo feminino, dificuldades econômicas, solidão, fadiga, saúde auto avaliada pobre, dependência de atividades de vida cotidiana, dor nas articulações e obesidade. A depressão foi associada aos 70 anos, e o desemprego, não saindo de casa para lazer, baixa satisfação do sono, hipertensão e osteoporose aos 77 anos. O desemprego e não sair de casa por lazer mostraram tendência de significância (JACOBS et al., 2006).

Uma pesquisa sobre dor crônica em grande escala em 15 países europeus e em Israel, com pessoas que sofreram dor por 6 meses, sentiram dor no último mês e várias vezes durante a última semana, observou-se a intensidade média da dor 5 na escala EVA. Na mesma pesquisa, em entrevistas aprofundadas com 4839 entrevistados com dor crônica (cerca de 300 por país) mostrou-se que (66%) tinham dor moderada, (34%) tinham dor intensa, (46%) tinham dor constante, (54%) tinham dor intermitente. Cinquenta e nove por cento sofreram com dor de dois a 15 anos, (21%) foram diagnosticados com depressão por causa da dor, (61%) eram menos capazes ou incapazes de trabalhar fora de casa, (19%) perderam o emprego e (13%) mudaram de emprego devido sua dor. Quarenta por cento não conseguiram controlar sua dor adequadamente. Foram observadas diferenças entre os países, possivelmente refletindo diferenças na formação cultural e nas tradições locais no tratamento da dor crônica (BREIVIK et al., 2006).

Sendo assim a dor especialmente a dor crônica, frequentemente limita a vida ou atividades laborais, estão entre as razões mais comuns que os adultos procuram atendimento médico, estando associados à diminuição da qualidade de vida, dependência de opioides e saúde mental ruim (ZELAYA et al., 2020). Por outro lado, a dor crônica contribui com gastos expressivos do setor público e privado. Cerca de 560 bilhões de dólares a cada ano em custos médicos diretos, perda de produtividade e programas de incapacidade são gastos nos Estados Unidos, por exemplo (DAHLHAMER et al., 2018). Uma estratégia municipal de dor, para a atenção básica deve ser pensada, sendo o primeiro esforço para transformar o modo como a carga de dor na população é percebida, avaliada e tratada. Reconhecer as necessidades de

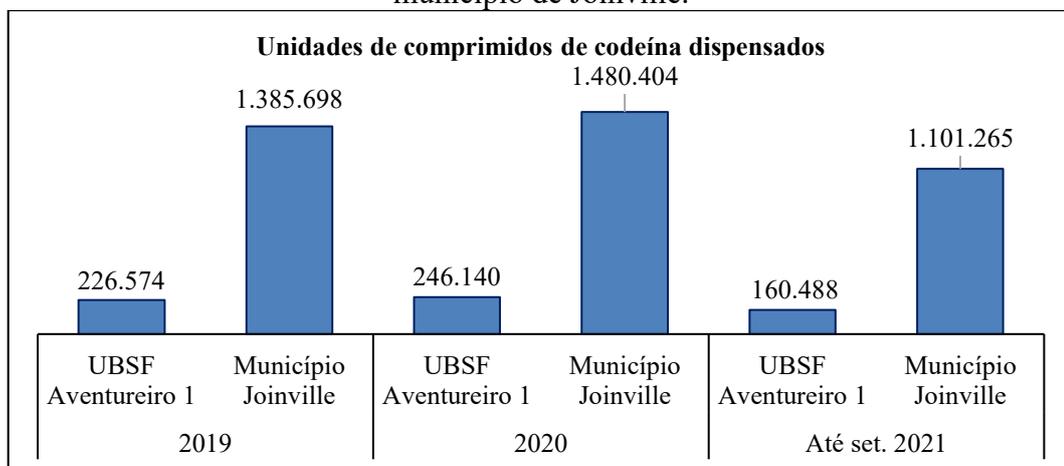
melhores dados sobre a dor são fundamentais para planejar as ações para a população em geral do município.

3.3 TRATAMENTO

Nesta terceira seção, será relatado sobre o tratamento; uso de medicamentos (analgésicos, adjuvantes de analgesia, codeína) e tratamento não farmacológico, a percepção dos entrevistados nos diversos aspectos (orientação dos profissionais envolvidos, efeitos indesejáveis, alívio da dor), e por fim, uma análise sobre as IM com codeína.

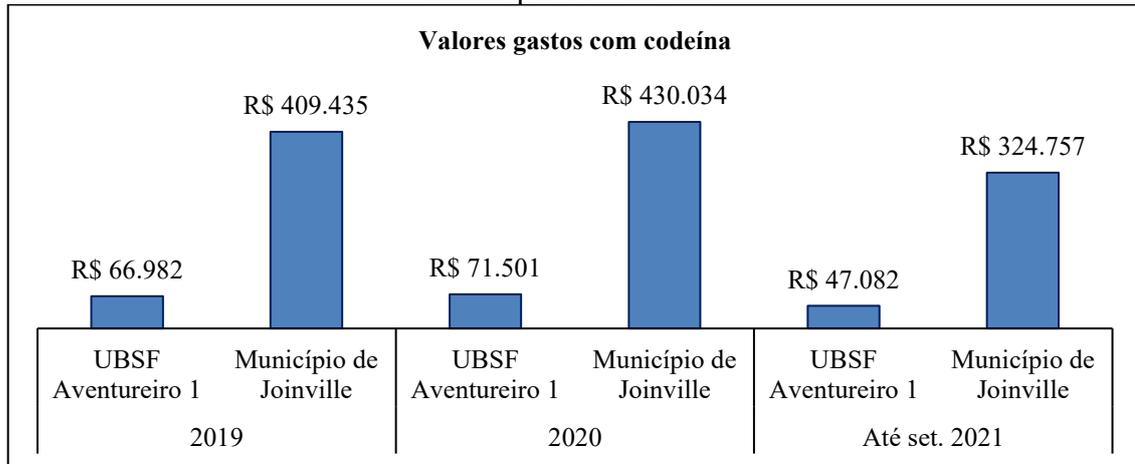
A codeína vem sendo opção analgésica em várias comorbidades e situações no município de Joinville. O consumo dela em todo o município teve um aumento, por unidade de comprimidos, de aproximadamente 7% em 2020 com relação a 2019, de 1.385.698 para 1.480.404 unidades, o mesmo ocorrendo com os custos, de R\$ 409.435,24 para R\$ 430.034,31. Na UBSF Aventureiro 1 esse percentual foi um pouco maior, aproximadamente 7,5%, com 226.574 em 2019 e 246.140 unidades dispensadas em 2020, ao custo de R\$ 66.982,51 e R\$ 71.501,28 em 2019 e 2020 respectivamente. A dispensação de codeína na Unidade representou aproximadamente 17% do total das 11 unidades que dispensam codeína no município. Para o ano de 2021, até 31 de setembro, os números mostram uma pequena diminuição em relação a 2020 conforme (Figura 10 e 11).

Figura 10 – Unidades de comprimidos de codeína dispensados na UBSF Aventureiro 1 e no município de Joinville.



Fonte: Elaborado pelo autor.

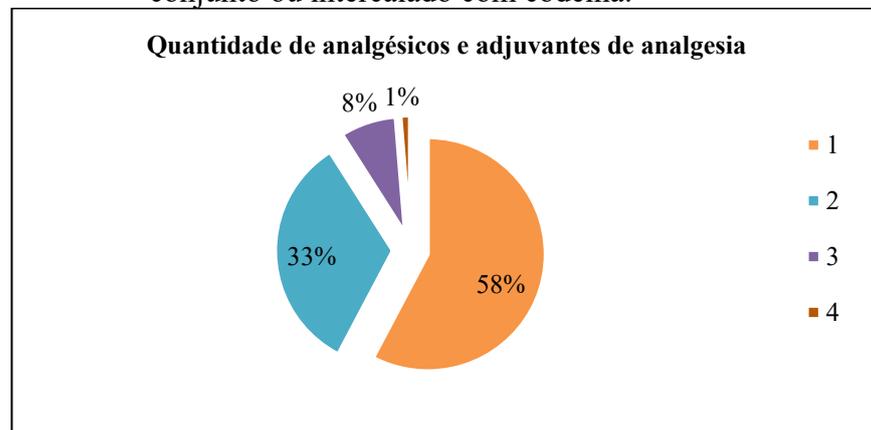
Figura 11 – Valores gastos com a dispensação de codeína na UBSF Aventureiro 1 e no município de Joinville.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Além da codeína, somente (23%) dos pacientes entrevistados não relataram o uso de outros medicamentos analgésicos ou adjuvantes de analgesia para tratamento suplementar da sua dor. Dos (77%) ou seja, 78 pacientes, que relataram uso de outros analgésicos (não codeína), (42%) utilizam mais de um em conjunto com a codeína ou intercalado (Figura 12).

Figura 12 – Quantidade de analgésicos (não codeína) utilizados por paciente (n=78) em conjunto ou intercalado com codeína.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Os principais fármacos utilizados foram anti-inflamatórios não esteroides (especialmente dipirona, paracetamol, ibuprofeno e diclofenaco), outros opioides (tramadol), glicocorticoides (betametasona), além de relaxantes musculares (ciclobenzaprina e otilônio) (Tabela 3). Ademais, (46%) dos entrevistados obtiveram esses analgésicos com prescrição

médica, enquanto (54%) fizeram uso de analgésicos obtidos sem prescrição. Além de fármacos, (60%) dos entrevistados utilizavam tratamentos não farmacológicos para a sua dor, especialmente chás (46%) e fisioterapia (26%). Vale destacar que os dados de analgésicos ou adjuvantes de analgesia foram autorreferidos dos pacientes e análise de relatórios de dispensação/prontuário do paciente. Porém ao serem perguntados sobre fazer uso de analgésico, adjuvante de analgesia (não codeína), apesar de não constar em dados, a maioria afirma utilizar analgésico em três situações: quando dor mais leve, dor moderada para evitar a codeína e dor forte como medicamento de resgate a codeína, ou seja, codeína não teve um bom efeito na diminuição da dor, utiliza-se um analgésico, adjuvante de analgesia concomitante.

Tabela 3 - Tratamento analgésico farmacológicos (não codeína) e não-farmacológicos para tratamento da dor relatado pelos 102 pacientes entrevistados.

Tratamento farmacológico*	Frequência (%) *
Dipirona (incluindo associações**)	39
Paracetamol	28
Ibuprofeno	16
Diclofenaco (incluindo associações***)	22
Outros AINEs (celecoxibe, cetoprofeno, AAS)	3
Betametasona	2
Tramadol (com ou sem paracetamol)	6
Ciclobenzaprina	1
Otilônio	1
Não usa	23
Tratamento não farmacológico*	
Medicamentos caseiros/Chás	46
Fisioterapia	26
Acupuntura	4
Estimulação elétrica transcutânea	3
Outros	6
Não usa	40

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

*Pode ter somatório maior do que 100% pois um paciente pode usar mais de um tratamento.

**Cafeína, orfenadrina, isometepteno.

***Carisoprodol, cafeína, vitamina B1, B6 e B12

Somente (16%) dos pacientes entrevistados relatou não ter outras comorbidades além de dor crônica (Tabela 4). De fato, a maioria dos entrevistados possuía outras doenças, especialmente hipertensão (53%), depressão (34%), diabetes (27%), dislipidemia (26%) e asma (12%).

Tabela 4 – Comorbidades relatadas pelos 102 pacientes entrevistados.

Comorbidades	Frequência (%) *
Hipertensão	53
Depressão	34
Diabetes	27
Dislipidemia	26
Asma	12
Doença cardíaca	7
Hiperplasia prostática	6
Doença da tireoide	6
Outras	23
Não	16

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

*Pode ter somatório maior do que 100% pois um paciente pode ter mais do que uma comorbidade ou usar mais do que um tratamento não farmacológico.

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) crescem com o passar dos anos e entre as pessoas de maior idade atingem aproximadamente 75% da população (69% entre os homens e 80% entre as mulheres), podendo gerar limitações funcionais, laborais e incapacidades (IBGE, 2009). Estudo transversal com 2.217 idosos de 7 municípios brasileiros observou que 30% dos idosos com cardiopatia, diabetes mellitus e / ou acidente vascular cerebral (AVC) isquemia, faziam uso de polifarmácia, associando positivamente doenças crônicas à polifarmácia, aumentando assim os riscos de IM (MARQUES et al., 2019). Da mesma forma, as DCNT corresponderam a 63% dos óbitos mundiais em 2008, sendo que 80% destes ocorreram em países de baixa e média renda. No Brasil, as DCNT são responsáveis por 72% das causas de morte, sendo 31,3% por doenças cardiovasculares, 16,3% por câncer, 5,2% por diabetes mellitus (DM) e 5,8% por doenças respiratórias crônicas (BRASIL, 2011). As multimorbidades por sua vez, são frequentes na população que busca a atenção primária. Uma revisão sistemática que avaliou a multimorbidade na atenção primária (estudos americano e holandês), mostrou relação da multimorbidade com aumento dos custos de saúde, admissão em hospitais – internação, taxa de mortalidade, uso dos serviços de UBS (FRANCE et al., 2012). Um estudo realizado em idosos na Irlanda indicou que a maioria deles está exposta a medicamentos com efeitos anticolinérgicos e/ou sedativos, principalmente mulheres e pessoas com múltiplas comorbidades, sendo que produtos combinados de (codeína + paracetamol) são os mais utilizados (BYRNE et al., 2018).

Um estudo indiano com 7.165 pacientes adultos selecionados aleatoriamente em 71 UBS, identificou um total de 1.831 (27%) pacientes com dor crônica. Entre aqueles com dor crônica, 28,3% não relataram nenhuma doença mental ou física crônica concomitante, 35,3% relataram uma doença mental ou física crônica concomitante e 36,3% relataram

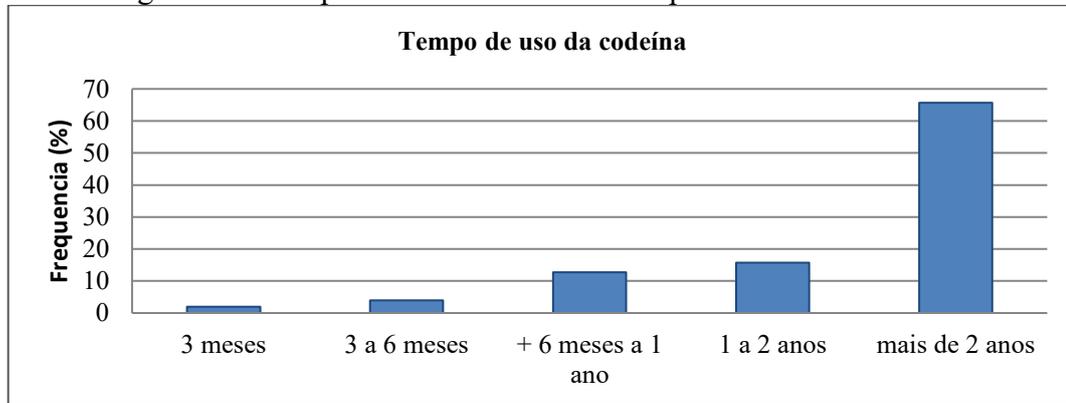
multimorbidade. A dor crônica foi independentemente associada a condições médicas (hipertensão, diabetes mellitus, tuberculose, artrite e outras doenças médicas) e mentais (transtornos depressivos, transtornos de ansiedade e dependência de tabaco). Concluíram que a dor crônica dos pacientes das UBS está associada a uma carga significativa de comorbidades médicas e de saúde mental (DESAI et al., 2020). O manejo eficaz e simplificado da dor crônica é ainda confundido por comorbidades associadas, especialmente a depressão, que está presente em mais de 60% dos pacientes com dor crônica (KROENK et al., 2009; MAO et al., 2011). Num estudo transversal de inquérito de base populacional brasileira feito por telefone, que avaliou a prevalência de dor crônica, tratamentos, percepção e interferência nas atividades da vida, a insatisfação com o manejo da dor crônica foi relatada por 49% dos participantes (SOUZA et al., 2017).

Um estudo de base nacional chileno mostrou que os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) foram os medicamentos sintomáticos mais utilizados, tomados por (70,0%) dos pacientes, seguidos do paracetamol com (20,6%) e dos opioides com (7,6%). A combinação de medicamentos no tratamento foi comum, representando (45,7%) da amostra. O uso médio de medicamentos foi 3, com variação de 1–6 (BILBENY et al., 2018). Em um estudo em 15 países europeus e Israel, já comentado anteriormente, (60%) dos participantes visitaram o médico para falar sobre a dor de 2 a 9 vezes nos últimos seis meses. Apenas 2% foram tratados por um especialista em tratamento da dor. Um terço das pessoas que sofrem de dores crônicas não estavam sendo tratadas. Dois terços usaram tratamentos não medicamentosos, por exemplo, massagem (30%), fisioterapia (21%), acupuntura (13%). Quase metade estava tomando analgésicos sem receita; AINEs de venda livre (OTC) (55%), paracetamol (43%), opioides fracos (13%). Dois terços estavam tomando medicamentos prescritos: AINEs (44%), opioides fracos (23%), paracetamol (18%), inibidores da COX-2 (1-36%) e opioides fortes (5%) (BREIVIK et al., 2006).

Muitos pacientes com dor moderada à intensa não têm acesso a um tratamento eficaz da dor com opioides devido ao acesso limitado aos cuidados de saúde, uso excessivo de analgésicos não opioides, barreiras regulatórias e falta de informações adequadas sobre opioides (GARCÍA et al., 2018). De fato, há um escasso treinamento sobre o uso de opioides entre médicos e outros profissionais de saúde, que leva a equívocos, principalmente relacionados ao medo de prescrever opioides. Assim, o uso de opioides em nações latino americanas estão claramente abaixo dos padrões em comparação com os países desenvolvidos (BILBENY et al., 2018; GARCÍA et al., 2018).

Em relação ao uso de codeína, praticamente dois terços dos pacientes entrevistados relatou estar em uso de codeína a mais de 2 anos (Figura 13).

Figura 13 - Tempo de uso codeína dos 102 pacientes entrevistados.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Na sua última prescrição, para a maioria dos pacientes foi prescrito de 90 a 120 comprimidos de codeína (60%) em uma dose diária de 90 a 120 mg (85%) e por médicos atuando na saúde da família (68%), não necessariamente com especialidade médica em Saúde da Família (Tabela 5). Dados semelhantes foram observados nas penúltima e antepenúltima prescrições (dados não mostrados).

Tabela 5 - Características da última prescrição de codeína pelos 102 pacientes entrevistados.

Variantes (n=102)		Frequência (%)
Quantidade de comprimidos prescrita		
< 60		23
60		14
90		30
120		30
> 120		3
Quantidade diária prescrita (mg/dia)		
< 60 mg		1
60 mg		9
90 mg		49
120 mg		36
> 120 mg		5
Especialidade Médica		
Saúde da família*		68
Clínico geral		8
Oncologista		4
Ortopedista		3
Reumatologista		1
Outras		16

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

*Médicos que atuam na Saúde da Família, porém, não necessariamente com especialidade em Saúde da Família.

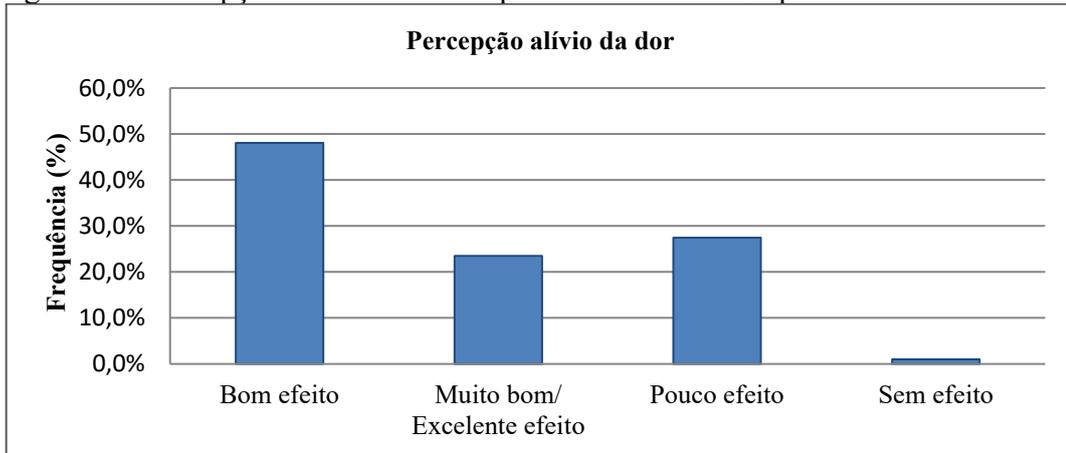
Também foram observadas as 3 últimas prescrições dos pacientes, (codeína + paracetamol), para análise de dosagem e prescritor. Importante salientar que não foram detectados pacientes utilizando codeína acima da dose máxima diária (360 mg/dia) recomendada pelo PCDT-Dor crônica (BRASIL, 2014). Além disso, o pequeno número de prescrições por oncologistas indica que a codeína esteja sendo amplamente utilizada para tratar dores crônicas não oncológicas nos pacientes, um dos motivos, é que geralmente os pacientes em uso de opioides no tratamento oncológico, dentre eles a codeína, têm acesso ao medicamento no local do tratamento ou na Farmácia Escola do Município (FAE). Por outro lado, é natural que tenhamos mais prescrições de médicos que atuem em Saúde da Família, visto a pesquisa ser em uma UBSF. Chama atenção as poucas prescrições de especialistas, isso talvez demonstre a fragilidade do atendimento especializado para dor na atenção primária.

Um estudo americano analisou 1,28 milhão de prescrições de opioides para dor crônica não oncológica por um ano, os autores concluíram que os clínicos gerais, especialistas em medicina de família e os internistas eram os menos propensos a prescrever opioides, enquanto os ortopedistas, por exemplo, eram os mais propensos a prescrever. (RINGWALT et al., 2014).

Estudo chileno apontou que aproximadamente 66,5% dos entrevistados afirmaram já ter consultado o médico pelo menos uma vez devido à dor, mas outros 28% nunca consultaram o profissional de saúde. Os especialistas mais visitados foram: traumatologistas (28,1%), clínicos gerais (9,6%), reumatologistas (8,6%), neurologistas (6,9%) e especialistas em dor (5,7%), seguidos de outros especialistas. Em quase 65% dos casos o tratamento foi prescrito por um profissional de saúde, enquanto 13,3% dos entrevistados recorreram à automedicação (BILBENY et al., 2018). É considerável salientar que a terapia com opioides para dor crônica não oncológica é controversa devido as preocupações com relação à eficácia e segurança em longo prazo, particularmente o risco de tolerância, dependência ou abuso (NOBLE et al., 2010).

No presente estudo a maioria dos pacientes (72%) perceberam um alívio bom ou muito bom de sua dor pela codeína, porém uma parcela significativa dos entrevistados percebeu pouco ou nenhum efeito da codeína no alívio da dor (Figura 14). Esses dados são um pouco melhores que o estudo realizado na população brasileira em geral, onde a insatisfação com o manejo da dor crônica foi relatada por 49% dos participantes (SOUZA et al., 2017).

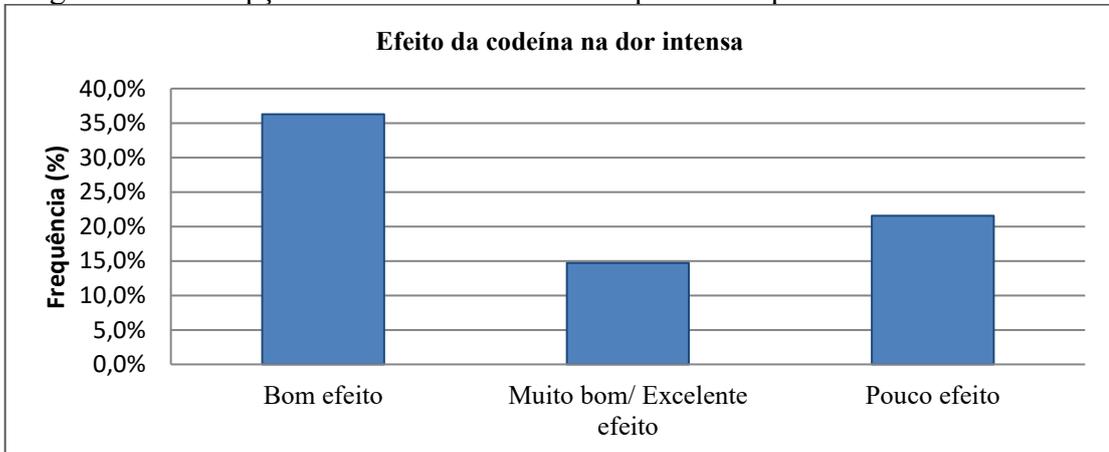
Figura 14 - Percepção do alívio da dor pela codeína dos 102 pacientes entrevistados.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Ainda em relação a percepção do efeito da codeína, (72%) dos pacientes relataram uma média de dor intensa e (28%) moderada. Dos que relataram dor intensa (15%) disseram que a codeína teve muito bom efeito, (36%) bom efeito e (21%) pouco efeito respectivamente do total de pacientes (Figura 15).

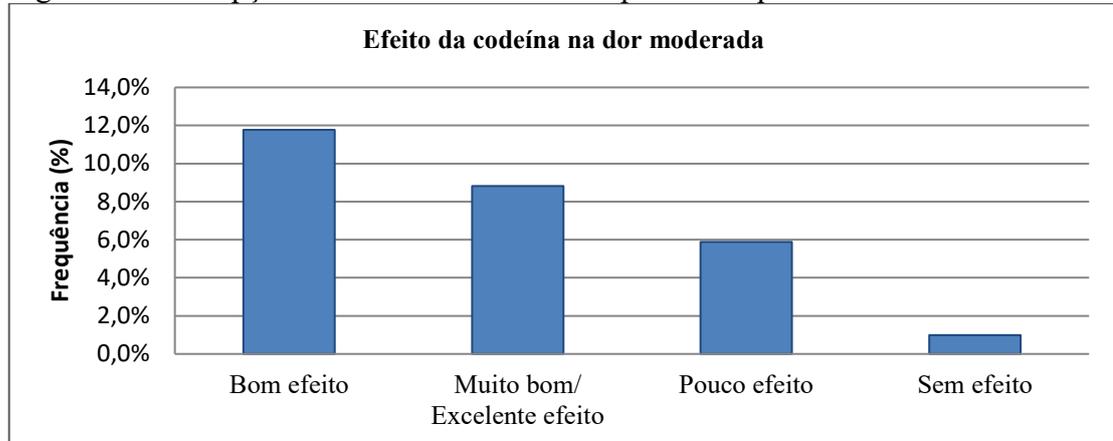
Figura 15 - Percepção do efeito da codeína nos pacientes que relataram dor intensa.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Dos (28%) dos pacientes que relataram dor moderada (9%) disseram que a codeína teve muito bom efeito, (11%) bom efeito, (6%) pouco efeito e (1%) sem efeito respectivamente do total de pacientes (Figura 16).

Figura 16 - Percepção do efeito da codeína nos pacientes que relataram dor moderada.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Há recomendação no protocolo de dor do Ministério da Saúde, PCDT-Dor crônica, da inclusão da codeína no tratamento da dor moderada conforme citado anteriormente, de acordo também com o degrau analgésico da OMS (BRASIL, 2014). Apesar da recomendação da codeína ser para dor moderada, vimos o uso dela para dor intensa, sendo que a maioria dos nossos pacientes possuíam dor intensa (72%). Por sua vez, não alterou a percepção de pouco efeito da codeína na dor intensa em relação a dor moderada.

Outra controvérsia está na indicação de opioides no protocolo da dor crônica, PCDT já citado, e a recente decisão (01 de junho de 2021) da CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS), em seu relatório de recomendação para o tratamento com fármacos opioides (morfina, codeína e tramadol) na dor crônica. Deliberaram por unanimidade pela não incorporação dos opioides (morfina, codeína e tramadol) para o tratamento da dor crônica, tornando portaria do Ministério da Saúde; Portaria SCTIE/MS nº 47, de 20 de julho de 2021. O Plenário considerou que não houve evidências adicionais suficientes para alterar a recomendação inicial, além de ressaltarem os medicamentos já disponíveis no SUS para o tratamento da dor crônica (CONITEC, 2021).

Porém, numa meta-análise que avaliou a eficácia analgésica e a segurança dos opioides na osteoartrite, que analisou 18 ensaios clínicos randomizados controlados com placebo, ou seja, um total de 3.244 participantes que receberam opioides dentre eles a codeína e 1.612 que receberam placebo, concluiu-se que os opioides diminuem significativamente a intensidade da dor (AVOUAC; GOSSEC; DOUGADOS, 2007). Outro estudo apontou que, além de outras combinações, a codeína com paracetamol foi um dos tratamentos de primeira linha mais comumente usados para condições de dor neuropática, como dor neuropática herpética (27%

dos pacientes), dor neuropática diabética (17%), dor lombar neuropática (37 %), ou mesmo dor fantasma em membro (13%). Vale lembrar, que o efeito da codeína está atribuído ao seu metabolismo em morfina principalmente. Porém, a capacidade de metabolizar a codeína em seus metabólitos ativos varia entre as pessoas, com até 10% dos brancos, 2% dos asiáticos e 1% dos árabes sendo considerado “metabolizadores fracos”. Nessas pessoas, a codeína é um analgésico relativamente ineficaz (WIFFEN, 2016).

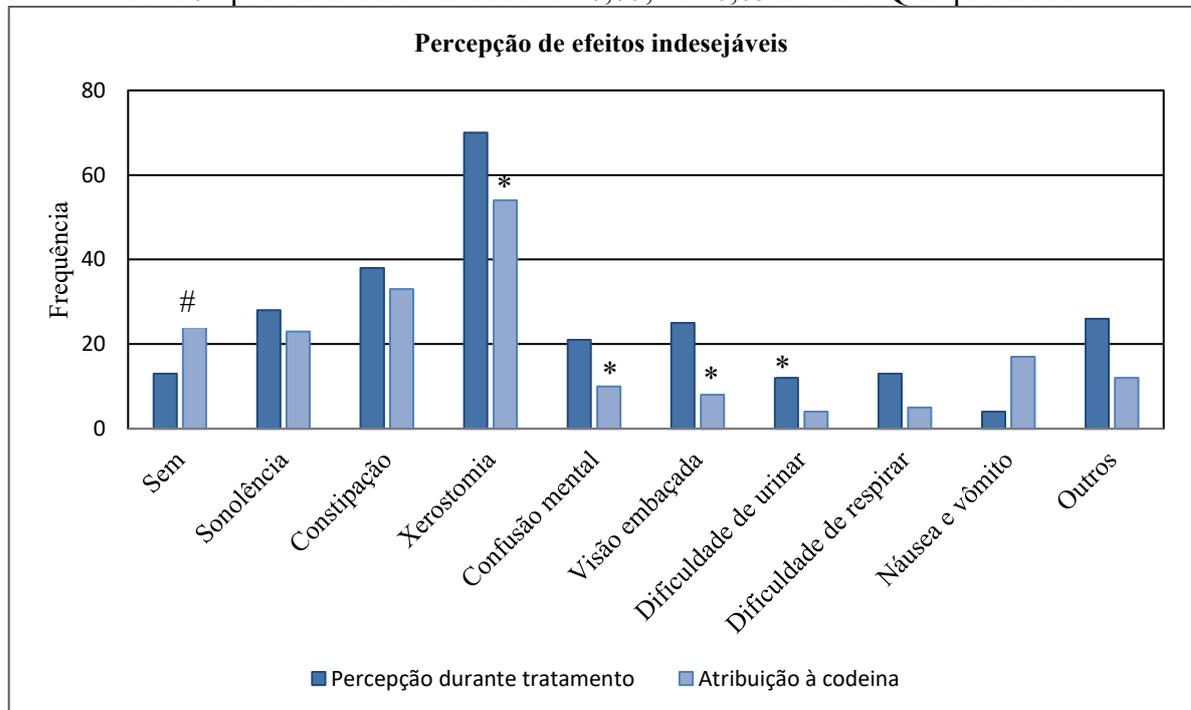
Uma revisão da Cochrane que revisou as evidências sobre o efeito dos opioides, na dor e na função entre pessoas com dor lombar crônica, ao qual incluíram quinze ensaios com 5.540 participantes e compararam os opioides com um placebo ou outras drogas que foram usadas para lombalgia, concluíram que as pessoas que receberam opioides relataram mais alívio da dor e tiveram menos dificuldade para realizar suas atividades diárias em curto prazo do que aquelas que receberam um placebo (CHAPARRO et al., 2013). Em outra da Cochrane, que teve o objetivo de determinar os efeitos sobre a dor, a função e a segurança dos opioides orais ou transdérmicos em comparação com o placebo ou nenhuma intervenção em pacientes com osteoartrite do quadril ou joelho, dos ensaios inclusos para a codeína, houveram benefícios moderados em relação a dor, o mesmo benefício em relação a melhora de função, resultados que segundo a revisão se assemelharam a oxicodona (NÜESCH et al., 2009).

Um estudo italiano, que avaliou a segurança e eficácia da combinação de paracetamol com codeína no tratamento de dores de diferentes origens, obteve como resultado a confirmação da eficácia desta combinação no tratamento da dor moderada a intensa em todos os cenários analisados; dor osteoarticular, pós-traumática, cefaleia pós-operatória, concluíram também, que a eficácia da combinação não é inferior aos AINEs (FRANCESCHI et al., 2013).

Os efeitos indesejáveis são bastante característicos e observados com uso de opioides. Com relação aos efeitos indesejáveis, somente 13% dos entrevistados não perceberam efeitos indesejáveis relacionados ao tratamento e 24% não relacionaram esses efeitos ao uso da codeína (Figura 17). Os efeitos adversos mais frequentes foram xerostomia, constipação e sonolência em ambos os casos. Porém, houve uma tendência para a redução na frequência de percepção de efeitos indesejáveis durante o tratamento quando aqueles atribuídos à codeína. Além disso, as frequências dos efeitos xerostomia, confusão mental, visão embaçada e dificuldade de urinar foram significativamente menores quando atribuídos a codeína - em relação à percepção - durante o tratamento.

Dois pacientes entrevistados suspenderam o uso de codeína devido efeitos indesejáveis e pouco efeito analgésico. Um primeiro paciente, A. C. masculino, 49 anos, suspendeu a medicação após 3 meses de uso, substituída por tramadol. Sem possível IM após análise de prontuário e relatório de dispensação. O segundo paciente, J. J. C. masculino, 80 anos, suspendeu a medicação após 9 meses de uso. Iniciou abiraterona, usando apenas morfina e paracetamol como analgésicos. Em uso de 11 medicamentos dentre os quais, 4 com possibilidade de IM moderada, dentre eles um sendo antidepressivo tricíclico e um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS).

Figura 17 - Percepção de efeitos indesejáveis durante o tratamento e sua atribuição à codeína dos 102 pacientes entrevistados #P=0,07; *P<0,05 no teste Qui-quadrado.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

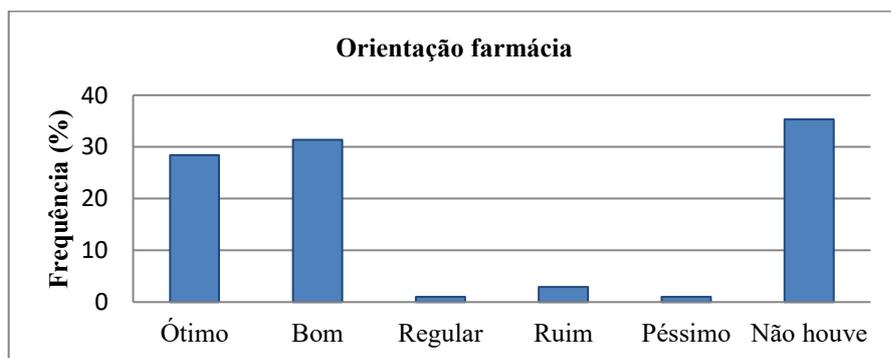
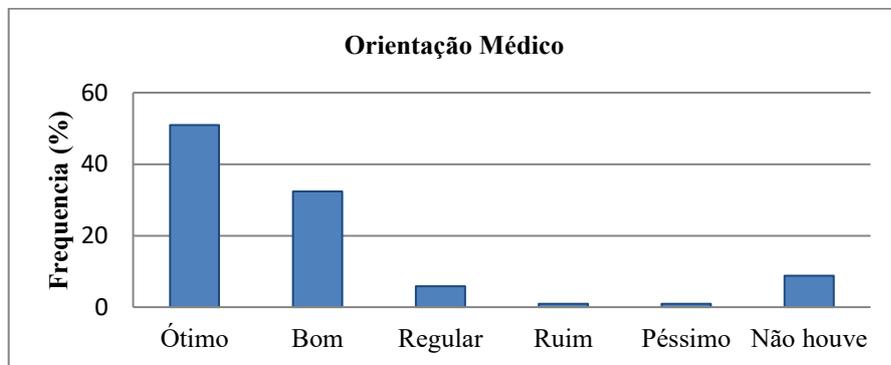
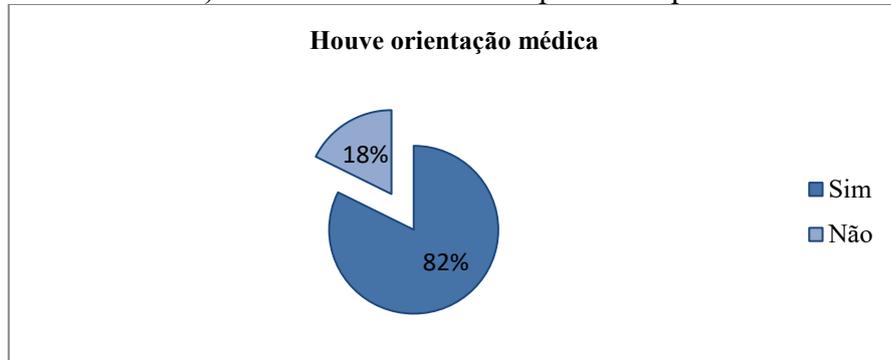
Nossos resultados estão de acordo com uma meta-análise recente que avaliou os efeitos adversos induzindo por uso prolongado de opioides, incluindo a codeína, para tratar pacientes com dor crônica não oncológica (ELS et al., 2017). Vários eventos adversos, incluindo eventos adversos graves, foram associados ao uso de opioides por médio e longo prazo para tratar a dor crônica não oncológica. A taxa de eventos absolutos para qualquer evento adverso com opioides em ensaios usando um placebo como comparação foi de 78%, com uma taxa de eventos absolutos de 7,5% para qualquer evento adverso sério. De fato, as taxas de risco foram

significativamente aumentadas com opioides em comparação com placebo para uma série de eventos adversos específicos: constipação, tontura, sonolência, fadiga, sudorese, náusea, prurido e vômito. Por outro lado, não foram encontrados dados sobre alguns eventos adversos (como adição, disfunção cognitiva, sintomas depressivos ou distúrbios do humor, hipogonadismo ou outra disfunção endócrina, depressão respiratória ou distúrbios respiratórios do sono) tampouco análises de eventos adversos por sexo ou etnia. Outra meta-análise anterior demonstrou que muitos pacientes descontinuam a terapia da dor crônica não oncológica com opioides de longo prazo (especialmente opioides orais) devido a eventos adversos ou alívio insuficiente da dor (NOBLE et al., 2010). No entanto, evidências sugerem que os pacientes que são capazes de continuar com os opioides por longo prazo apresentam um alívio clinicamente significativo da dor. Assim, o benefício clinicamente relevante precisaria ser claramente demonstrado antes que o uso de longo prazo pudesse ser considerado em pessoas com dor crônica não oncológica na prática clínica.

Uma revisão, encomendada pelo National Institute for Health Research do Reino Unido, que usou a metodologia Cochrane padrão para examinar os efeitos adversos de opioides, incluindo a codeína, em pacientes oncológicos com dor, com 77 estudos inclusos e 5619 participantes randomizados, encontrou uma taxa de incidência de eventos adversos para a codeína de 30% para constipação, 22% para sonolência, 36% para náuseas, 13% para boca seca, 16% de tontura e 23% para vômitos, anorexia e tontura. Astenia, diarreia, insônia, mudança de humor, alucinações e desidratação ocorreram com taxas de incidência de 5% e abaixo (WIFFEN; DERRY; MOORE, 2014).

Os pacientes entrevistados sofreram poucas falhas de fornecimento (16%) e também não houve necessidade de substituição da codeína (4%) durante o tratamento. A maioria dos pacientes tiveram orientação médica (82%) classificada como ótima (52%) sobre a indicação da codeína e seus riscos, enquanto a orientação da farmácia foi inexistente em 59% dos casos, sendo classificada como ótima por 28% dos entrevistados (Figura 18).

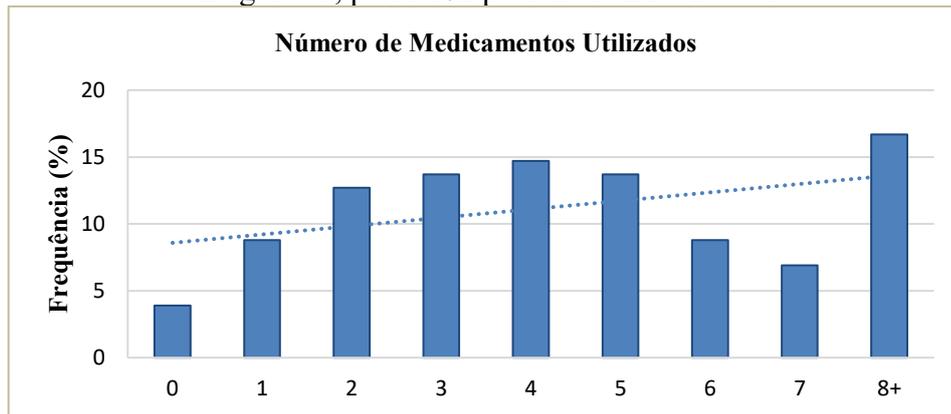
Figura 18 - Avaliação da orientação do médico ou da farmácia sobre a indicação (para que serve e modo de usar) da codeína e seus riscos pelos 102 pacientes entrevistados.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Com exceção dos fármacos analgésicos/anti-inflamatórios citados na Tabela 3, apenas 4 pacientes entrevistados faziam somente uso de codeína em associação com paracetamol durante o seu tratamento, com 46% utilizando 5 ou mais fármacos (polifarmácia) durante seu tratamento com a codeína (Figura 19).

Figura 19 - Quantidade de medicamentos utilizados, sem contar a codeína e outros analgésicos, pelos 102 pacientes entrevistados.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A polifarmácia uma tendência nas dores crônicas e/ou pessoas de mais idades - frequentemente definida como o uso de cinco ou mais fármacos ou o uso de mais drogas do que o clinicamente necessário, outros estudos apontam ≥ 5 medicamentos prescritos por dia - aumenta a probabilidade de que um paciente experimente IM droga-droga e efeitos adversos (por exemplo, overdose). A polifarmácia é um fenômeno comum entre adultos em uso de opioides, o que pode influenciar a frequência, a gravidade e a complexidade das IM experimentadas (CHANG et al., 2020; MATOS et al., 2020).

Porém a polifarmácia não é exclusiva de pacientes da atenção básica. Estudos apontam polifarmácia sendo bastante comum também em pacientes hospitalizados. Estudo de 2012 em um grande hospital de Joinville, no setor de cirurgia, apontou que num período médio de ± 8 dias de internação, foram prescritas $\pm 53,02$ substâncias ativas por paciente, resultando numa média de pelo menos 1 interação grave e 6 interações moderadas no período de 8 dias de internação por paciente (PINTO; SOUZA; CARNEIRO, 2015). Em outro estudo de coorte nacional coreano que avaliou polifarmácia, hospitalização e risco de morte, descobriu-se que um número cada vez maior de medicamentos prescritos diariamente está associado a um risco cada vez maior de hospitalização e mortalidade por todas as causas, principalmente entre

idosos, incluindo as potenciais IM. Mais de 3 milhões de idosos com idade ≥ 65 anos que receberam pelo menos um medicamento prescrito de rotina, mas não tiveram internação anterior no período de um ano foram inclusos no estudo. Foram comparados ao menor número de medicamentos (1–2) e ausência de polifarmácia (≥ 5 medicamentos prescritos por dia). Os desfechos do estudo foram hospitalização e todas as causas de morte. A mediana de idade dos participantes foi de 72 anos e 60,5% eram mulheres. Aproximadamente, 46,6% dos participantes experimentaram polifarmácia. Em um acompanhamento médio de 5 anos, mais de 2 milhões (67,4%) de hospitalizações e 459.076 (15,3%) óbitos por todas as causas foram observados (CHANG et al., 2020).

A prevalência da polifarmácia tem aumentado de forma consistente, o que é particularmente evidente em idosos, porém não exclusivo. Previsivelmente, o número de medicamentos prescritos aumenta concomitantemente com a idade e o número de comorbidades, potencializando a possibilidade de IM. Já há relatos de estudos epidemiológicos apontando para possíveis associações prejudiciais da polifarmácia com quedas, insuficiência renal, fragilidade, função física deficiente e comprometimento cognitivo. Além disso, pacientes que consomem vários medicamentos têm maior probabilidade de apresentar hospitalizações mais frequentes. Mais importante ainda, em uma meta-análise recente que reuniu dados de 47 estudos, a polifarmácia, foi associada a um risco 31% maior de mortalidade (LEELAKANOK et al., 2017; CAHNG et al., 2020).

Uma lista completa dos medicamentos utilizados por todos os 102 pacientes entrevistados pode ser encontrada no (APÊNDICE F).

Antidepressivos tricíclicos (50%, especialmente amitriptilina), diuréticos tiazídicos (28%, especialmente hidroclorotiazida), antagonistas de receptor de angiotensina (26%, losartana), hipolipemiantes tipo estatina (29%, especialmente a sinvastatina), antidepressivos ISRS (27%, especialmente a fluoxetina), antidiabéticos tipo biguanida (22%, metformina) e ansiolíticos benzodiazepínicos (18%, especialmente o clonazepam) foram as classes de fármacos mais citados observada na pesquisa (Tabela 6).

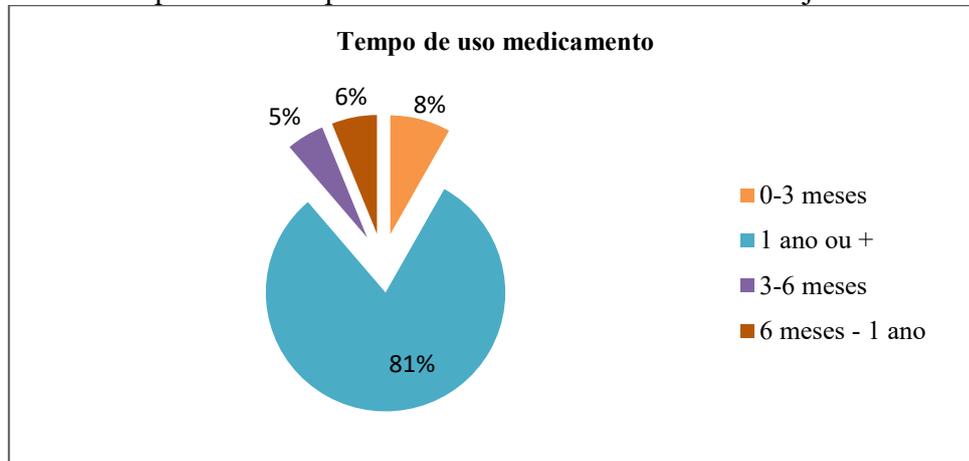
Tabela 6- Classes de fármacos mais utilizados pelos pacientes entrevistados.

Sistema	Classe (fármaco mais citado)	Frequência (%)
Nervoso central	Antidepressivos tricíclicos (amitriptilina)	50
	Antidepressivos ISRS (fluoxetina)	27
	Ansiolíticos benzodiazepínicos (clonazepam)	18
Cardiovascular e renal	Diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida)	28
	Hipolipemiantes tipo estatina (sinvastatina)	29
	Antagonistas de receptor de angiotensina (losartana)	26
	Beta bloqueadores (atenolol)	25
	Anti-agregante plaquetário (AAS)	13
Endócrino	Antidiabéticos tipo biguanida (metformina)	22
	Suplemento de cálcio (carbonato de cálcio)	15

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Além disso, a grande maioria dos pacientes (81%) revelou que esses medicamentos são utilizados a 1 ano ou mais (Figura 20). Somente (8%) dos pacientes utilizavam esses medicamentos a três meses ou menos.

Figura 20 - Tempo de uso de pelo menos um medicamento em conjunto com a codeína



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Para tanto, com a tendência de aumento de uso de medicamentos com as doenças crônicas, incluindo dor, uso de opioide, e o avançar da idade, os médicos devem ser capazes de identificar e resolver facilmente as IM, uma vez que aquelas relacionadas aos opioides são comuns e podem ser fatais. Para isso, é frequente o uso de sistemas de apoio à decisão clínica e software/sites de IM, os *Interaction Checkers*, que muitas vezes analisam IM de maneira pareada, não levando em consideração os resultados farmacogenômicos relevantes. Na verdade,

as IM podem influenciar profundamente a resposta de um indivíduo aos opioides e têm sido associados a taxas de utilização e despesas de saúde aumentadas e podem ser um fator silencioso que contribui para o uso excessivo, mau uso, abuso, morbidade e mortalidade de opioides que foram observados na atual epidemia de opioides (BAIN; KNOWLTON, 2019).

3.3.1 Interações medicamentosas com codeína

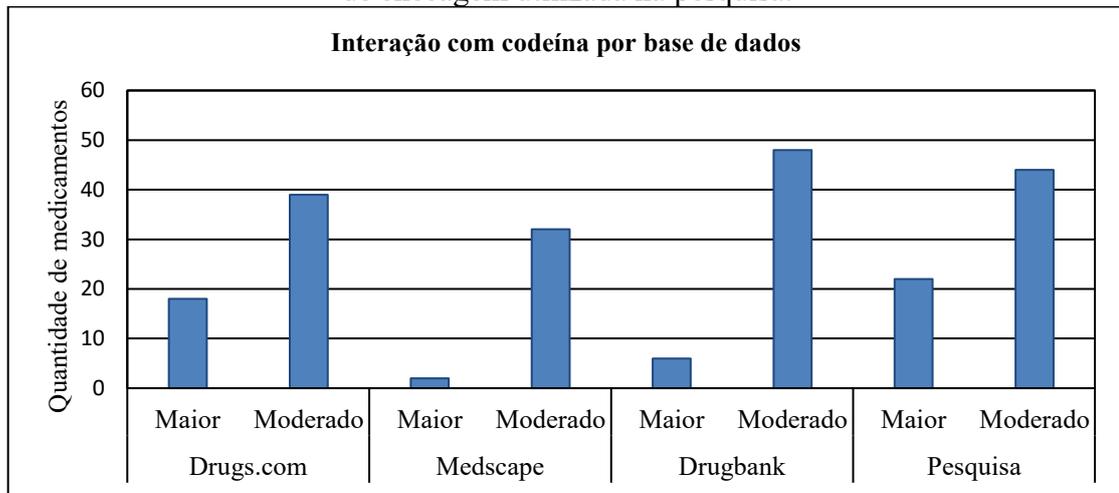
Para análises das prescrições contendo codeína, em relação as IM potenciais (que expressam a possibilidade de ocorrência de uma interação), utilizaram-se três bases informatizadas: *Drug Interaction Checker*, do *Drugs.com*, do *Medscape* e do *Drugbank*.

As IM foram classificadas, conforme citado na metodologia, de acordo com sua intensidade em níveis, adotando a seguinte classificação: *maior* (**Altamente significativo clinicamente**, evitar as combinações, os riscos superam os benefícios. Potencialmente graves e fatais ou que causam debilidade ao estado clínico do paciente e requer imediata intervenção médica). *Moderado* (**Moderadamente significativo clinicamente**, evitar essas combinações e usá-las apenas em circunstâncias especiais. Pode levar à piora do estado clínico do paciente, onde a terapia medicamentosa deve ser avaliada e/ou alterada). Não tiveram análises as interações, *menores*, por serem minimamente significativas clinicamente e as que não constavam como possibilidade de IM em nenhuma das bases (DRUGS.COM, 2021).

Os medicamentos utilizados pelos participantes da pesquisa foram listados em planilha. Individualmente cada medicamento foi analisado nas bases adotadas na pesquisa para avaliação de possível interação e classificadas conforme citado: *maior e moderado*. Os medicamentos que não tiveram algumas das duas classificações não tiveram continuidade de análise. Quando um medicamento listado fosse divergente de classificação nas três bases, para continuidade de pesquisa, foi adotado o maior nível de intensidade de IM nos casos de diferenças na classificação entre as bases de checagem, ver (APÊNDICE F).

Um total de 110 princípios ativos diferentes estavam sendo utilizados pelos pacientes da pesquisa, desses, excluindo os de menor potencial de IM e os que não tiveram resultados para possíveis interações, tivemos as seguintes quantidades de medicamentos classificados como *maior e moderado* na listagem final para análise na pesquisa - 22 *maior* e 44 *moderado* (60%) – sendo a base *Drugs.com* com maior quantidade de medicamentos passíveis de interações *maiores* (18) com a codeína, e *Drugbank* com maior quantidade de medicamentos passíveis de interações *moderadas* (48) (Figura 21).

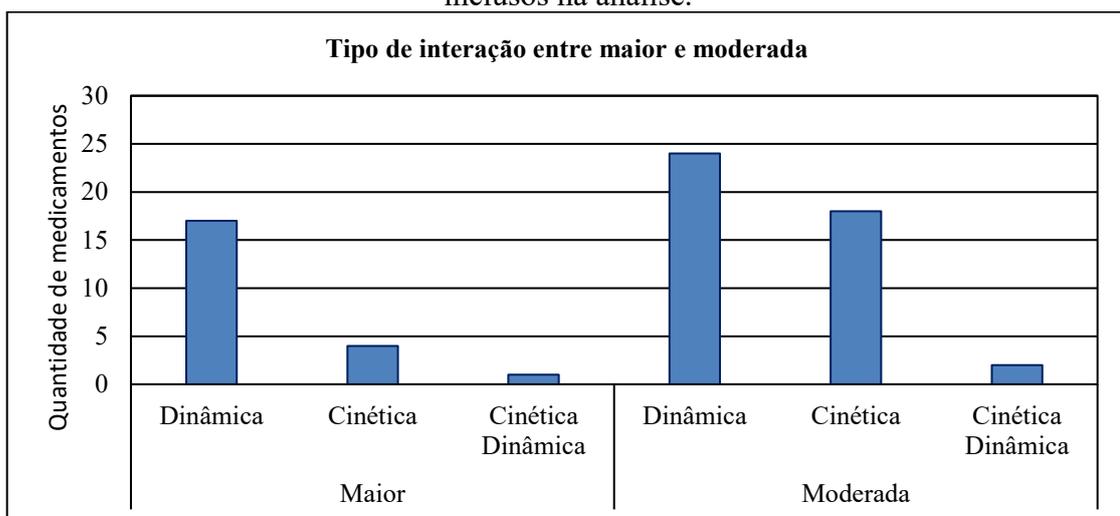
Figura 21 – Quantidade de medicamentos passíveis de interação (maior e moderada) nas bases de checagem utilizadas na pesquisa.



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

Conforme já informado, as diferentes classificações de possíveis interações encontradas nas bases de checagem para um mesmo medicamento, foram inclusas as de maior significância. As possíveis interações também foram classificadas em *farmacocinéticas (PK)*, *farmacodinâmicas (PD)* e a *combinação cinética/dinâmica (PKD)* para um mesmo medicamento. As interações *farmacodinâmicas* prevaleceram entre as interações *maiores e moderadas* com 17 e 24 interações do tipo respectivamente conforme (Figura 22).

Figura 22 – Tipo de possíveis interações entre maior e moderada para os 66 medicamentos inclusos na análise.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Desta forma, as análises de possíveis IM em nosso estudo foram separadas entre *maior* e *moderada*, com aproximadamente (90%) dos pacientes (92) utilizando medicações com possibilidade de interação, conforme segue: Quando observada a relevância clínica, 58% dos pacientes utilizavam algum outro fármaco que poderia interagir de forma altamente significativa (*maior*) com a codeína (especialmente clonazepam 14%, zolpidem 7%, gabapentinoides 13% e tramadol 5%) (Quadro 2). A natureza da grande maioria dessas interações é PD. A grande frequência de IM maiores é importante do ponto de vista econômico. De fato, estudo estadunidense em 57.752 pacientes com dor crônica não oncológica observou que 5,7% foram expostos a uma medicação com potencial de induzir IM maior (PERGOLIZZI et al., 2014). Os custos mensais de cuidados de saúde foram significativamente maiores (\$ 3.366 vs. \$ 2.757, uma diferença de \$ 609) em pacientes expostos a medicamentos com potencial IM de grande significado clínico, em comparação com aqueles não expostos a esse tipo de medicamento, impulsionados principalmente por custos médicos ambulatoriais e hospitalares.

Quadro 2 - Fármacos co-administrados com codeína com IM maior.

Classes	Fármaco (interação PK ou PD) *	Frequência (%)
Ansiolíticos	Alprazolam (PD)	2
	Clonazepam (PD)	14
	Diazepam (PD)	1
	Lorazepam (PD)	1
	Zolpidem (PD)	7
Neurolépticos	Haloperidol (PD)	1
	Quetiapina (PD)	2
Antidepressivo	Bupropiona (PD e PK)	3
Opioides	Metadona (PD)	4
	Morfina (PD)	4
	Tramadol (PD)	5
	Buprenorfina (PD)	1
Anticonvulsivantes	Gabapentina (PD)	4
	Pregabalina (PD)	9
	Fenobarbital (PD)	2
	Carbamazepina (PK)	5
	Fenitoína (PK)	1
Outras	Carisoprodol (PD)	1
	Ciclobenzaprina (PD)	1
	Amiodarona (PK)	1
	Teofilina (PK)	1
	Clorpromazina (PD)	1

Fonte: elaborado pelo autor (2021).

*PK=farmacocinética e PD=farmacodinâmica

Uma revisão da FDA americano descobriu que o crescente uso combinado de medicamentos opioides com benzodiazepínicos ou outras drogas que deprimem o SNC resultou

em efeitos colaterais graves, incluindo respiração lenta ou difícil e mortes (FDA, 2016). O FDA também sugeriu que os profissionais de saúde devem limitar a prescrição de analgésicos opioides com benzodiazepínicos ou outros depressores do SNC (incluindo neurolépticos, antidepressivos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares) apenas a pacientes para os quais as opções de tratamento alternativas são inadequadas, se esses medicamentos forem prescritos juntos, limitando as dosagens e a duração de cada medicamento ao mínimo possível, enquanto se obtém o efeito clínico desejado.

Um estudo de coorte estadunidense (com mais de 2 milhões de pacientes) descobriu que o risco de morte por overdose relacionada a opioides foi 10 vezes maior em pacientes que também receberam benzodiazepínicos em comparação com pacientes que receberam opioides isoladamente. A codeína foi prescrita para 6% desses pacientes com 2% de mortes por overdose. (DASGUPTA et al., 2016). A depressão respiratória induzida por drogas que atuam no SNC, é amplamente conhecida, porém, as associações desses medicamentos continuam ocorrendo em grande escala, principalmente na terapia da dor. Desta forma, o potencial para uma IM grave aumenta com o uso destes medicamentos e os opioides são recorrentes nestas associações.

Num outro estudo canadense, caso controle, demonstrou-se que, dos 98.288 pacientes usuários de gabapentina para dor, 46%, também faziam uso de opioides dentre eles a codeína. Concluiu-se que o tratamento concomitante com gabapentina foi associado a um aumento substancial no risco de morte relacionada aos opioides. O mecanismo provável pelo qual a gabapentina pode aumentar o risco de morte em usuários de opioides provavelmente reflete uma interação farmacodinâmica e farmacocinética. Farmacodinamicamente poderia ocorrer uma provável depressão respiratória aditiva. Uma interação farmacocinética provável seria o aumento da absorção de gabapentina, que ocorre principalmente na parte superior do intestino delgado. Assim, a desaceleração do trânsito gastrointestinal induzida por opioides poderia prolongar o tempo gasto nesta janela de absorção e aumentar a biodisponibilidade da gabapentina (BOCKBRADER et al., 2010; GOMES et al., 2017).

A grande maioria dos pacientes utilizavam algum outro fármaco que poderia interagir de forma moderadamente significativa com a codeína (especialmente amitriptilina 44%, hidroclorotiazida 28%, losartana 26%, fluoxetina 21% e atenolol 16%) (Quadro 3). Tanto interações de natureza farmacodinâmica quanto farmacocinéticas são frequentes nesses casos de formas moderadas. As interações farmacodinâmicas estão principalmente relacionadas a

outros depressores do SNC (como discutido acima). As interações farmacocinéticas estão relacionadas especialmente ao metabolismo da codeína (veja discussão abaixo).

Quadro 3 - Fármacos co-administrados com codeína com IM moderadamente significativa.

Classes	Fármaco (interação PK ou PD) *	Frequência (%)
Antidepressivos	Amitriptilina (PD)	44
	Nortriptilina (PD)	1
	Imipramina (PD)	5
	Citalopram (PK)	3
	Escitalopram (PK)	2
	Fluoxetina (PK)	21
	Paroxetina (PK)	1
	Sertralina (PK)	5
	Duloxetina (PK)	7
	Desvenlafaxina (PD)	2
	Venlafaxina (PD e PK)	1
	Trazodona (PD)	2
	Anticonvulsivantes	Ácido Valpróico (PD)
Topiramato (PD)		1
Lítio (PD)		1
Antiparkinsoniano	Biperideno (PD)	1
Anti-hipertensivos/ Antianginosos/Diuréticos	Anlodipino (PD)	7
	Atenolol (PD)	16
	Captopril (PD)	4
	Carvedilol (PK)	5
	Enalapril (PD)	10
	Espironolactona (PD)	3
	Furosemida (PD)	4
	Hidroclorotiazida (PD)	28
	Isossorbida (PD)	2
	Losartana (PD)	26
	Propranolol (PD e PK)	3
	Verapamil (PK)	1
	Antiagregante	Clopidogrel (PK)
Anti-histamínico	Dexclorfeniramina (PK)	1
	Prometazina (PD)	1
Antidiabético	Metformina (PK)	22
Outros	Abiraterona (PK)	1
	Celecoxibe (PK)	1
	Certolizumabe (PK)	1
	Doxazosina (PD)	8
	Fenoterol/Budesonida (PK)	3
	Flunarizina (PD)	1
	Gingko biloba (PD)	1
	Ipratrópio (PD)	1
	Naratriptana (PD)	1
	Nicotina (PK)	1
	Aciclovir (PK)	1
	Levomepromazina (PK)	4

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

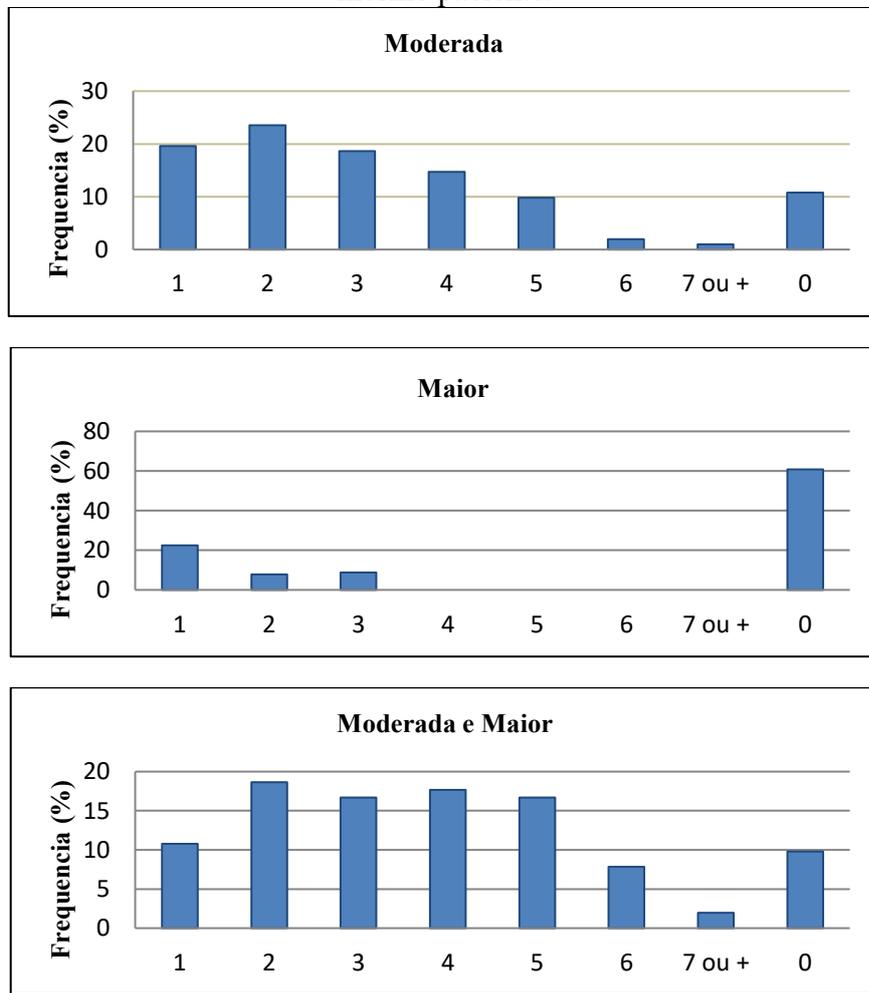
* PK=farmacocinética e PD=farmacodinâmica

Verificamos também uma grande proporção (69%) de 2 ou mais interações somente moderadas no mesmo paciente ou de interações maiores e moderadas combinadas no mesmo paciente, ocorrendo o contrário com as interações somente maiores (Figura 23). Além disso, analisamos a relação da ocorrência de efeitos indesejáveis reportados pelos pacientes com possíveis interações (Figura 24). Somente (2%) dos pacientes não relataram efeitos indesejáveis e também não apresentaram possíveis interações, enquanto (12%) não relataram efeitos indesejáveis e apresentaram possíveis interações. Oito % dos pacientes entrevistados relataram efeitos adversos e não apresentaram possíveis interações. Por outro lado, (78%) dos pacientes relataram efeitos adversos e também apresentaram possíveis interações (só moderada 43%, só maior 1% e combinada 34%). Abaixo, apresentaremos alguns casos ilustrativos dessas relações efeitos indesejáveis e IM.

Paciente M. K. feminino, 45 anos, em uso de 3 medicações de maior grau para IM e 3 de grau moderado sem ocorrência de efeitos indesejáveis tanto durante o tratamento com codeína, como em atribuição à codeína. Da mesma forma, paciente S. L. S. feminino, 52 anos, em uso de 2 medicações de maior grau para interação e 3 de grau moderado sem ocorrência de efeitos indesejáveis. Logo, não é possível afirmar que o uso de medicações com possibilidade maior e moderado para IM com codeína irão resultar em efeitos adversos perceptíveis aos pacientes, mas a ocorrência desse fenômeno é baixa.

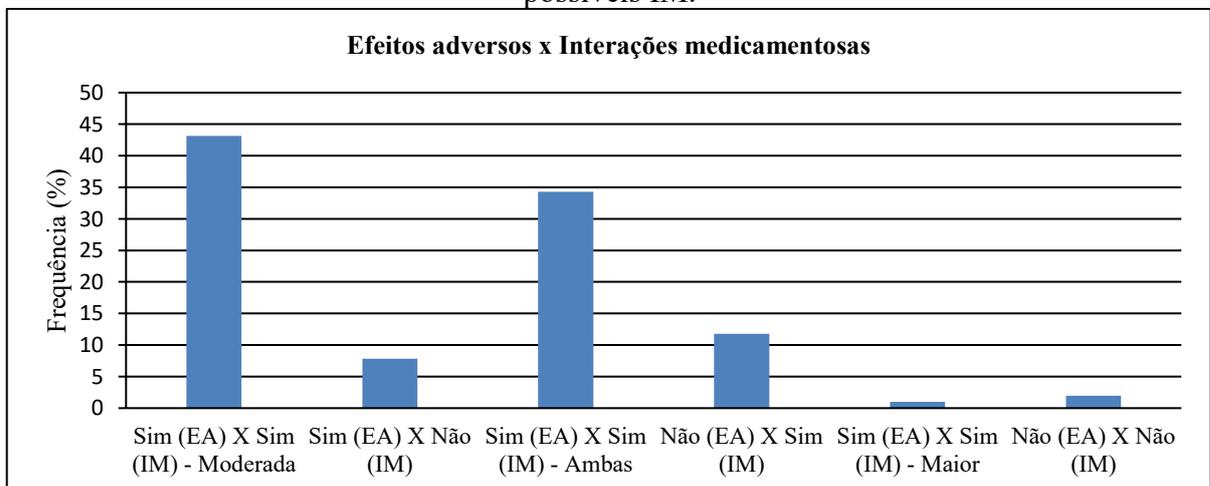
Por outro lado, a paciente L. J. F. 58 anos, em uso de 3 medicações de maior grau para interação e 3 de grau moderado, relata a ocorrência de sonolência, constipação, boca seca, confusão mental, visão nebulosa e dificuldade de urinar durante o tratamento com codeína, atribuindo a ela constipação.

Figura 23 - Número de IM somente moderada, somente maiores ou combinadas para um mesmo paciente.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Figura 24 - Relação da ocorrência de efeitos indesejáveis reportados pelos pacientes com possíveis IM.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Muitas interações moderadas que possivelmente poderiam ocorrer em nossos pacientes é de natureza farmacocinética, especialmente relacionada ao metabolismo. Como já descrito, a codeína requer sua conversão pela enzima hepática CYP2D6 para exercer seus efeitos analgésicos. Apenas para compreensão, a raiz de seu nome é CYP. Sua família é indicada com o número 2 e sua subfamília é representada com a letra D. Seu gene é denotado com o último número da série 6. Medicamentos que interagem com os sistemas CYP são classificados como substratos, inibidores ou indutores (para revisão ver BAIN; KNOWLTON, 2019). Ao contrário dos substratos, os inibidores se ligam a um sítio alostérico, alterando a estrutura conformacional de uma isoenzima CYP. Como resultado, os substratos da isoenzima CYP inibida não podem interagir com essa isoenzima a ser metabolizada. Um inibidor torna a atividade metabólica de uma isoenzima CYP não funcional, ocorrendo imediatamente após a interação. Em contraste, os indutores ligam-se a certos receptores e aumentam a síntese de uma isoenzima CYP e, ao contrário da inibição, a indução leva dias a semanas para ocorrer.

Muitas IM envolvendo opioides são mediadas pelo sistema CYP, especialmente a CYP2D6 (DREWES et al., 2013). A isoenzima CYP2D6 medeia o metabolismo de aproximadamente 25% dos fármacos usados na prática, incluindo a ativação dos opioides pró-fármacos como a codeína, a oxicodona e o tramadol de fármacos relativamente inertes em metabólitos farmacologicamente ativos. Embora o CYP3A4 desempenhe um papel no metabolismo da codeína, os estudos não vincularam consistentemente a atividade alterada desta isoenzima a um fator clinicamente significativo da resposta dos opioides pró-droga (BAIN; KNOWLTON, 2019). Estudo avaliou a interação droga – droga e droga – gene associada com tramadol e codeína de 102 indivíduos que receberam prescrições. Um total de 24,5% dos participantes continha prescrições com potencial IM relacionado a atividade da CYP2D6, dentre estas (5,9%) com fluoxetina, (4,9%) bupropiona, (4,9%) paroxetina e (9,8%) com Duloxetina. Dentro de 60 dias de receber tramadol ou codeína, após ajustar o escore de atividade da CYP2D6 para IM, a dor não controlada foi relatada com mais frequência em indivíduos com atividade reduzida do CYP2D6 (FULTON et al. 2019).

Abaixo mostramos os fármacos que são inibidores ou indutores de CYPs que estavam sendo utilizados pelos nossos pacientes em uso de codeína entrevistados (Quadro 4). Os antidepressivos mais comumente prescrito, os ISRS, inibem a atividade da CYP-2D6 e, portanto, pode reduzir a eficácia dos opioides pró-fármacos, codeína.

Quadro 4 - Enzimas do Citocromo P450 associados aos inibidores e indutores da Codeína prescrito aos pacientes com dor

Enzima	Inibidores	Indutores
CYP2D6	Amiodarona Bupropiona Celecoxibe Citalopram Duloxetina Escitalopram Haloperidol Metadona Paroxetina Sertralina Fluoxetina Venlafaxina	Não
CYP3A4	Diazepam Venlafaxina Verapamil	Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína

Fonte: Elaborado pelo autor

Antidepressivos são amplamente utilizados por pacientes com dor crônica, tanto para tratar a depressão (que está presente em mais de 60% dos pacientes com dor crônica) quanto como fármacos adjuvantes da analgesia para tratar dores complexas, como as dores neuropáticas (RASTOGI et al., 2011). Um estudo recente, com 4306 pacientes do hospital acadêmico da Universidade de Stanford, verificou que a administração combinada de opioides pró-drogas (codeína, hidrocodona e tramadol) e antidepressivos ISRS (citalopram, escitalopram, paroxetina, fluoxetina, fluvoxamine e sertralina) reduz a analgesia pós-operatória dos opioides em pacientes deprimidos submetidos a procedimentos cirúrgicos (PARTHIPAN et al., 2019). Esse achado poderia estar relacionado, pelo menos em parte, com o fato de os pacientes entrevistados em nosso estudo apresentarem dor intensa, mesmo utilizando codeína regularmente e cronicamente. A administração combinada da codeína com alguns agentes antidepressivos pode inibir a atividade enzimática CYP, responsável pelo metabolismo da codeína, interferindo assim no resultado analgésico.

Além da perda do efeito terapêutico, a associação de opioides como a codeína com fármacos que modulam as vias serotoninérgicas (como antidepressivos tricíclicos, ISRS, inibidores da recaptação da serotonina-norepinefrina e triptanas) tem sido relatada com aumento de efeitos adversos como a síndrome serotoninérgica, uma condição médica séria devido a uma estimulação intensiva dos receptores da serotonina. De fato, alguns opioides

podem afetar significativamente a cinética da serotonina na presença de outros agentes serotoninérgicos, causando aumento do nível de serotonina intra-sináptica (RASTOGI, et al., 2011). São descritos como opioides pró-serotonérgicos o fentanil, a metadona, a meperidina, o propoxifeno, o dextrometorfano e o tramadol. Um estudo em relatórios de farmacovigilância da França demonstrou que opioides isoladamente (principalmente tramadol) foi responsável por 15%, enquanto sua associação com inibidores seletivos da recaptação da serotonina (principalmente paroxetina + tramadol) foi responsável pela maioria 59% dos eventos de síndrome serotoninérgica encontrados.

Por outro lado, a codeína não é considerada pró-serotonérgica e existe somente um relato de caso na literatura de síndrome serotoninérgica em uma paciente de 70 anos em terapia constante com venlafaxina e rizatriptana para enxaqueca e síndrome depressiva maior. Cerca de 30 a 36 horas após a primeira ingestão de codeína, ela consultou um clínico geral relatando sintomas como nervosismo, irritabilidade, agitação, mania, confusão, tremor, sudorese e náusea (MILANO et al., 2017).

A codeína também apresenta um risco aumentado de comprometimento da capacidade de manter a pressão arterial (hipotensão) devido à vasodilatação periférica e outros mecanismos envolvidos. Para tanto, o uso combinado com medicamentos anti-hipertensivos (losartana, enalapril, captopril, hidroclorotiazida, anlodipino), bastante utilizados pelos pacientes da pesquisa, pode potencializar o efeito hipotensor e ortostático destas (PEECHAKARA; GUPTA, 2019; DROGS.COM, 2021; DRUGBANK, 2021).

Uma outra possível interação moderada e frequente, que pode ocorrer em nossos pacientes, foi entre a codeína e a metformina. A metformina é o medicamento mais amplamente prescrito para o tratamento do diabetes tipo 2 (T2D). No entanto, os efeitos colaterais gastrointestinais (GI) se desenvolvem em 25% dos pacientes tratados com metformina, levando à descontinuação da terapia em 5% dos casos. Um estudo clínico testou a hipótese que o transporte reduzido de metformina por meio do transportador de cátions orgânicos 1 (OCT1), podendo se estender a outros fármacos (aciclovir, nicotina ...), poderia aumentar a concentração de metformina no intestino, levando ao aumento do risco de efeitos colaterais GI graves e interrupção da droga. De fato, foi comprovado que a intolerância a metformina foi associada ao uso concomitante de fármacos conhecidos por inibir a atividade de OCT1, incluindo a codeína (DUJIC et al., 2015). Em outra investigação recente dessa interação, um estudo clínico foi realizado em voluntários randomizados para receber metformina sem ou com diferentes doses

de codeína (KUHLMANN et al., 2021). O tempo médio para a concentração máxima após a ingestão oral de metformina foi aumentando pela codeína, o uso concomitante de metformina aumentou os níveis plasmáticos dos metabólitos da codeína (morfina e seu glicuronídeos). Os autores sugerem que estas alterações farmacocinéticas podem contribuir para um aumento do risco de descontinuação precoce da metformina e a IM relevante entre a metformina e a codeína parece plausível (KUHLMANN et al., 2021).

Comparado aos estudos que investigaram IM em ambiente hospitalar, informações sobre IM na atenção básica brasileira é escassa. Em estudo realizado entre os usuários de uma UBSF do município de São Cristóvão (SE) foram encontradas, entre os fármacos analisados, 31% de IM potenciais de ocorrer (FARAONI et al., 2015). Além disso, foi observada a ausência de informações com relação à utilização dos medicamentos no que concerne ao horário, utilidade e forma de usar. Outro estudo estimou a prevalência de IM entre idosos acompanhados em um Serviço de Gerenciamento da Terapia Medicamentosa na Atenção Primária à saúde do município de Lagoa Santa (MG) (SANTOS et al., 2019). A prevalência de IM variou de 5 a 27% e, após análise multivariada, número de medicamentos, insuficiência cardíaca, doença do SNC, arritmia e sexo feminino foram positivamente associados com presença de IM. Finalmente, um outro estudo analisou 213 receitas de uma UBS do município de Novo Horizonte (SP) e IM foram detectadas em 42% de adultos e em 51 % de idosos (FURINI et al., 2014). Em conjunto, a atenção farmacêutica em UBS deve dar atenção especial quanto às IM.

3.3.2 Limitações do estudo

Apesar de trazer dados interessante, existem algumas limitações para este estudo. Primeiro usamos dados de uma única farmácia de UBSF do município que, por vez, possa limitar a generalização para outras populações atendidas em outras regiões da cidade. Os resultados são preditivos - possibilidade - e não sugerem causalidade. As análises foram feitas a partir de base de dados e não de caso concretos de possíveis interações com análise clínica dos pacientes. A pesquisa foi em relação a codeína, porém os pacientes do estudo receberam, na dispensação de seus medicamentos, codeína com paracetamol (em associação).

Finalmente, parte de nossos resultados são extraídos de percepções subjetivas dos pacientes, que incluem vieses inerentes. Estudos semelhantes ao nosso podem tornar-se ferramentas de estímulo aos gestores públicos para a importância da atenção farmacêutica no

sistema público de saúde municipal, também podem ser usados para melhorar a qualidade da farmacoterapia e, conseqüentemente, garantir a segurança dos pacientes.

3.4 RESULTADOS – DESENVOLVIMENTO DE MATERIAIS E PROPOSTAS

O presente estudo proporcionou descrever e entender um pouco a realidade dos pacientes com dor e em uso de codeína que procuram a farmácia da Unidade de Saúde, além de suas possíveis interações. Foram contatos direto com mais de uma centena de pacientes, alguns, tive o prazer de ser recebido em suas residências. Conhecer um pouco mais suas necessidades, angústias e realidades fez-me, de alguma forma, reproduzir essas com o complemento deste trabalho. Não faria sentido, após meses de dedicação, concluir este estudo apenas com inúmeras páginas escritas, que por vezes fadadas ao esquecimento, sem poder ter ajudado, contribuído ou mudado algo.

Desta forma, apresentando este trabalho à CFT do município de Joinville, será proposto a inclusão de aviso de alerta ao prescritor e dispensador, no sistema de informação Olostech, da possibilidade de interação Fármaco - Codeína, quando prescrito concomitantemente com fármacos factíveis de interagir com a codeína, chamando a atenção na tela do sistema para esta possibilidade, no intuito de reduzir possíveis efeitos colaterais e danos aos pacientes (APÊNDICE C).

Apresentar também, um Guia Rápido de Interações Medicamentos X Alimentos na atenção básica, com os medicamentos listados na REMUME para a atenção básica do município, solicitando oficialização via CFT, junto à SMS do município de Joinville, com a intenção de auxiliar os profissionais de forma rápida e prática na comunicação e auxílio aos pacientes, melhorando assim a eficácia e reduzindo os agravos do uso de medicamentos (APÊNDICE D).

Colocar-me à disposição da CFT, para a elaboração conjunta, multiprofissional, de uma proposta piloto de fluxo dos pacientes com dor para o Distrito Centro, viabilizando um melhor acompanhamento e atendimento, com profissionais ortopedistas e reumatologistas, numa demanda que cresce constantemente. Um olhar mais próximo e rápido deste tipo de paciente viabiliza um melhor monitoramento, diminui internações e estreita uma melhor relação com a saúde básica (Unidade).

Disponibilizar um folder sobre dor e codeína para, de maneira simples e ilustrativa, informar, sanar algumas dúvidas e melhorar a comunicação da farmácia da UBSF Aventureiro 1 com os usuários (APÊNDICE E).

E por fim, manter conversa multiprofissional, através do Núcleo de Apoio a Saúde de Família – NASF a qual faço parte, sobre dor e opioides, apresentando os resultados do presente trabalho no intuito de chamar a atenção da equipe multiprofissional para a melhor abordagem do paciente com dor e em uso de opioide passível de interação nas Unidades de Saúde da Atenção Básica.

4 CONCLUSÃO

Assim, esse estudo mostrou que pacientes em uso contínuo de codeína dispensadas na atenção primária (UBSF Aventureiro 1, Joinville, SC) possuem dor crônica, intensa e debilitante e estão muito sujeitos a efeitos adversos, a polifarmácia e as IM clinicamente relevantes. Com base nos dados encontrados, identificou-se possíveis problemas relacionados ao uso de codeína em pacientes com dor na atenção primária do município de Joinville, dando subsídios para o aprimoramento de estratégias envolvidas no acompanhamento destes pacientes.

No intuito de trazer benefícios aos pacientes, ao seu tratamento, como também a gestão pública – atenção básica, resultando em diminuição de gastos excessivos e desnecessários, maior eficácia na assistência, faz-se necessário a implementação e criação de mecanismos que visem diminuir essas ocorrências. As políticas públicas e de gestões visam abranger grande parte dos agravos de saúde da forma mais racional e com base em evidências. Este trabalho traz evidências que podem auxiliar nas tomadas de decisões.

Uma estratégia municipal de dor para a atenção básica deve ser pensada, sendo o primeiro esforço para transformar o modo como a carga de dor na população é percebida, avaliada e tratada. Reconhecer as necessidades de melhores dados sobre a dor, para planejar as ações de alto impacto na população em geral do município, minimizando assim, agravos como as IM é de grande relevância.

REFERÊNCIAS

AVOUAC, J; GOSSEC, L; DOUGADOS, M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Osteoarthritis Cartilage**, v.15, n. 8, p. 957-65, aug. 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.02.006>>. Acesso em: 10 ago. 2021.

AZEVEDO, L. F., et al. Epidemiology of chronic pain: a population-based nationwide study on its prevalence, characteristics and associated disability in Portugal. **Journal of Pain**. v.8, p.773-83, ago 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.05.012>>. Acesso em: 2021.

BAIN, K. T.; KNOWLTON, C. H. Role of Opioid-Involved Drug Interactions in Chronic Pain Management. **Journal of American Osteopathic Association**, v. 119, n. 12, p. 839-847, dez. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.7556/jaoa.2019.136>>. Acesso em: 05 out. 2021.

BALTIERI, D. A., et al. Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opioides no Brasil. **Brazilian Journal of Psychiatry** [online]. v. 26, n. 4, p. 259-269, 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-44462004000400011>>. Acesso em: 25 out. 2021.

BAXTER, K. **Stockley's Drug Interactions**. Chicago: Pharmaceutical Press, 8ª ed. 2008.

BENYAMIN, R., et al. Opioid complications and side effects. **Pain Physician**, v. 11, p. 105–120, abril 2008. Disponível em: <<https://www.painphysicianjournal.com/linkout?issn=1533-3159&vol=11&page=S105>>. Acesso em: 20 out. 2021.

BILBENY, N., et al. Survey of chronic pain in Chile – prevalence and treatment, impact on mood, daily activities and quality of life. **Scandinavian Journal of Pain**, vol. 18, n. 3, p. 449-456, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1515/sjpain-2018-0076>>. Acesso em: 29 out. 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. 2016. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/fmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=28658802016&pIdAnexo=4263349>. Acesso em: 25 jun. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. Dor Crônica**, p. 195 – 220. V. 3, 2014, 604 p. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Livros/LivroPCDT_VolumeIII.pdf>. Acesso em: 25 jun. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011 - 2022**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cartilha_plano.pdf>. Acesso em: 20 out. 2021.

BREIVIK, H., et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. **European Journal of Pain**, v. 10, n. 4, p. 287-333, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>>. Acesso em: 10 out. 2021.

BRENNAN-OLSEN, S. L., et al. Prevalence of arthritis according to age, sex and socioeconomic status in six low and middle income countries: analysis of data from the World Health Organization study on global Ageing and adult health (SAGE) Wave 1. **BMC Musculoskeletal Disord**, v. 18, n.1, 271 p. 2017, jun. 2017. Disponível em: >. Acesso em: 2021.

BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMAN, B. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. Tradução de Augusto Langeloh, et al.; revisão técnica de: Almir Lourenço da Fonseca. 13. ed., Porto Alegre: AMGH Editora LTDA, 2019, 1740 p.

BYRNE, C. J., et al. Anticholinergic and sedative drug burden in community-dwelling older people: a national database study. **British Medical Journal Open**, n.8, v.7, jul. 2018. Disponível em: < <https://bmjopen.bmj.com/content/8/7/e022500.long>>. Acesso em: 20 out. 2021.

CABRAL, D. M. C., et al. Chronic pain prevalence and associated factors in a segment of the population of São Paulo City. **The Journal of Pain**, v.15, n. 11, p. 1081-1091, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.07.001>>. Acesso em: 05 set. 2021.

CARVALHO, R. C. de et al. Prevalence and characteristics of chronic pain in Brazil: a national internet-based survey study. **Brazilian Journal of Pain [online]**, v. 1, n. 4 p. 331-338, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/2595-0118.20180063>>. Acesso em: 25 de out. de 2021.

CHANG, T. I., et al. Polypharmacy, hospitalization, and mortality risk: a nationwide cohort study. **Scientific reports**, vol. 10, n. 1, nov. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-020-75888-8>>. Acesso em: 24 out. 2021.

CHAPARRO, L. et al. Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 8, n. CD004959, ago. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004959.pub4>>. Acesso em: 24 out. 2021.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS - CONITEC. **Relatório de Recomendação: Opioides fracos (morfina, codeína e tramadol) para tratamento da dor crônica**, n. 645, jul. 2021. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210722_Relatorio_Opioides_fracos_Dor_Cronica_645_2021_FINAL.pdf>. Acesso em: 27 out. 2021.

DAHLHAMER, J., et al. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults — United States, 2016. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.**, v .67, n. 36, p.1001–1006, 2018. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6736a2external icon](http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6736a2external%20icon)> Acesso em: 23 out 2021

- DELLAROZA, M. S. G., et al. Caracterização da dor crônica e métodos analgésicos utilizados por idosos da comunidade. **Revista da Associação Médica Brasileira** v. 54, n. 1, p. 36-41, fev. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0104-42302008000100018>>. Acesso em: 2021.
- DELAFUENTE, J. C. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 48, n. 2, p. 133-143, nov. 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2003.04.004>>. Acesso em: 10 ago. 2021.
- DESAI, G., et al. Disentangling comorbidity in chronic pain: A study in primary health care settings from India. **PLOS ONE**, v.15, n. 11, nov. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242865>>. Acesso em: 26 out. 2021.
- DIAZ, R.; MARULANDA, F. Chronic nociceptive and neuropathic pain in adult population in Manizales (Colombia). **Acta Med. Colombia**, v. 36, n. 1, 2011. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/260776685_Chronic_nociceptive_and_neuropathic_pain_in_adult_population_in_Manizales_Colombia>. Acesso em: 15 ago. 2021.
- DOWELL, D.; HAEGERICH, T. M; CHOU, R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain – United States, **MMWR Recommendations and Reports**, v. 65, n. 1, p. 1–49, mar. 2016. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6501e1.htm>>. Acesso em 23 jun. 2019.
- DREWES, A. M., et al. Differences between opioids: pharmacological, experimental, clinical and economical perspectives. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.75, n. 1, p.60-78, jan. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3555047/>>. Acesso em: 25 out. 2021.
- DRUGBANK. DrugBank online. **Interaction Checker**. 2021. Disponível em: <<https://go.drugbank.com>>.
- DRUGS.COM. Drugs.com: Know more. Be Sure. **Interactions Checkers**. 2020-2021. Disponível em: <<https://www.drugs.com>>.
- DYDYK, A. M.; JAIN, N. K.; GUPTA, M. Opioid Use Disorder. [Updated 2021 Jul 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**; jan. 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553166/>>. Acesso em 20 ago. 2021.
- ELS, C., et al. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. **Cochrane Database Systematic Review**. v. 10, n.10, art. CD012509, out. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6485910/>>. Acesso em: 10 out. 2021.
- FARAONI, A. S., et al. Possible drug interactions between users of a basic health unit (BHU) in the city of São Cristóvão – SE. **Revista Saude.com**, v. 11, n. 1, p. 10-19, jan – mar. 2015. Disponível em: <<https://periodicos2.uesb.br/index.php/rsc/article/view/338/271>>. Acesso em: 10 out. 2021.

- FAYAZ, A., et al. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. **British Medical Journal open**, v. 6, n. 6, p. 1-12, maio 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4932255/>>. Acesso em: 13 out. 2021.
- FINNERUP, N. B., et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Neurology**, v. 14, n. 2, p. 162-73, fev. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4493167/>>. Acesso em: 04 out. 2021.
- FREITAS, Gabriel Martins de. **Ensaio sobre os custos da morbidade e mortalidade associada ao uso de medicamentos no Brasil**. 2017. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- FRANCE, E. F., et al. Multimorbidity in primary care: a systematic review of prospective cohort studies. **British Journal of General Practice**, v. 62, n. 597, p. 297-307, abril 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3310037/>>. Acesso em: 10 out. 2021.
- FRANCESCHI, F., et al. Safety and efficacy of the combination Acetaminophen-Codeine in the treatment of pain of different origin. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 17, n. 16, p. 2129-2135, 2013. Disponível em: <<https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/2129-2135.pdf>>. Acesso em: 27 out. 2021.
- FRIEDRICH, D. C. et al. Distribution of CYP2D6 Alleles and Phenotypes in the Brazilian Population. **PLOS ONE**, v. 9, n. 10:110691, out. 2014. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0110691>>. Acesso em: 13 out. 2021.
- FULTON, C. R., et al. Interações medicamento-gene e medicamento-medicamento associadas ao tramadol e à terapia com codeína no ensaio INGENIOUS. **Pharmacogenomics**, v. 20, n. 6, p. 397-408, abril 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6562829>>. Acesso em: 23 out. 2021.
- FURINI, A. A. da C., et al. Atenção farmacêutica nas interações medicamentosas e indicadores de prescrição em unidade básica de saúde. **Arquivo de Ciências da Saúde**, v. 21, n. 2, p. 99-106, abr-Jun 2014. Disponível em: <[https://repositorio-racs.famerp.br/racs_ol/vol-21-2/03/ID%20609%2021\(2\)%20Abr-jun%202014%20alter.pdf](https://repositorio-racs.famerp.br/racs_ol/vol-21-2/03/ID%20609%2021(2)%20Abr-jun%202014%20alter.pdf)>. Acesso em: 02 out. 2021.
- GARCÍA, C. A., et al. Undertreatment of pain and low use of opioids in Latin America. **Pain Management**, v. 8, n. 3, p. 181-196, maio 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.2217/pmt-2017-0043>>. Acesso em: 05 out. 2021.
- GASCHE, Y., et al. Codeine Intoxication Associated with Ultrarapid CYP2D6 Metabolism. **The New England Journal of Medicine**, v. 351, p. 2827-2831, 2004. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa041888>>. Acesso em: 16 ago. 2021.

GAWANDE, Atul. **Mortais: nós, a medicina e o que realmente importa no final**. Atul Gawande; tradução Renata Telles. Rio de Janeiro: Objetiva, 2015.

HALDER, et al. Codeine and breastfeeding mothers. **International Journal of Obstetric Anesthesia**, v. 24, n. 1, p. 5-7, fev. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2014.12.003>>. Acesso em: 30 set. 2021.

HALL, G. C, et al. An observational descriptive study of the epidemiology and treatment of neuropathic pain in a UK general population. **BMC Family Practice**, v.14, n. 28, fev. 2013. Disponível em: < <https://doi.org/10.1186/1471-2296-14-28>>. Acesso em: 10 set. 2021.

HARDT, J. et al. Prevalence of chronic pain in a representative sample in the United States. **Pain Medicine**, v. 9, n. 7, p. 803-11, out. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2008.00425.x>>. Acesso em: 23 out. 2021.

HEPPELL, S. P. E.; ISBISTER, G. K. Lack of respiratory depression in paracetamol-codeine combination overdoses. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 83, n. 6, p. 1273-1278, jun. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5427223/>>. Acesso em: 17 set. 2021.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Estimativa da população para 2021**. Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sc/joinville/panorama>>. Acesso em: 16 out. 2021.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Sala de Imprensa: indicadores sociodemográficos e de saúde no Brasil**. Rio de Janeiro, n. 25, IBGE, 2009.

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN - IASP [internet], 2021. Atualizado em 14 de dez. 2017. Disponível em: < <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/#pain>>. Acesso em: 25 jun. 2021.

JACKSON, T., et al. Prevalence of chronic pain in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 385, n. 2:S10, abril 2015. Disponível em: < [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60805-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60805-4)>. Acesso em: 23 out. 2021.

JACOBS, J., et al. Chronic back pain among the elderly: prevalence, associations, and predictors. **Spine**, v. 31, n. 7, p. 203-7, abril 2006. Disponível em: <doi: 10.1097/01.brs.0000206367.57918.3c>. Acesso em: 23 out. 2021.

JOINVILLE. Prefeitura de Joinville. **Cidade em dados 2020**. Disponível em: < <https://www.joinville.sc.gov.br/wp-content/uploads/2020/06/Joinville-Cidade-em-Dados-2020-Desenvolvimento-Social-30062020.pdf>>. Acesso em: 24 out. 2021.

JOINVILLE. Prefeitura de Joinville. Secretaria Municipal de Saúde. **Unidade de Assistência Farmacêutica e Laboratório Municipal**. 2019. Disponível em: <<https://www.joinville.sc.gov.br/institucional/ses/>>. Acesso em: 24 jun. 2019.

JOINVILLE. Secretaria Municipal de Saúde. **Portaria N° 141/2020/SMS**. Diário Oficial Eletrônico do Município de Joinville, n. 1501, 28 jul. 2020. Disponível em: <<https://wwwold.joinville.sc.gov.br/public/portaladm/pdf/jornal/22d6f08a93036f5e37cfb20076c9ed7d.pdf>>. Acesso em: 26 jun. 2021.

KAUFMAN, D.; KELLY, F.; ROSENBERG, L. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: The Slone survey. **JAMA**, v. 287, n. 3, p. 337-344, jan. 2002. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/194572>>. Acesso em: 25 out.2021.

KRAWCZYK, N., et al. Rising Trends of Prescription Opioid Sales in Contemporary Brazil, 2009–2015. **American Journal of Public Health**, v. 108, p. 666-668, mar. 2018. Disponível em: <https://www.icict.fiocruz.br/sites/www.icict.fiocruz.br/files/ARTIGO%20OPIOIDES_em%20ingles.pdf>. Acesso em: 10 out. 2021.

KIRCHHEINER, J. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. **The Pharmacogenomics Journal**, v.7, p. 257–265, ago. 2007. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/6500406>>. Acesso em: 10 out. 2021.

KRELING, M.; CRUZ, D.; PIMENTA, C. Prevalência de dor crônica em adultos. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 59, n. 4, p. 509-13, jul – ago. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0034-71672006000400007>>. Acesso em: 23 out. 2021.

KUHLMANN, I. et al. Oral and intravenous pharmacokinetics of metformin with and without oral codeine intake in healthy subjects: A cross-over study. **Clinical and Translational Science**, v. 00, p. 1-12, jul. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/cts.13107>>. Acesso em: 05 out. 2021.

LACTAMED - DRUGS AND LACTATION DATABASE [Internet]. Bethesda (MD): **National Library of Medicine (US)**; 2006. Codeine. Atualizado em: 31 de out. de 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501212/>>.

LEAO, D. F. L.; MOURA, C. S. de; MEDEIROS, D. S. de. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições da atenção primária de Vitória da Conquista (BA), Brasil. **Ciência saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 1, p. 311-318, jan. 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1413-81232014191.2124>>. Acesso em: 21 set. 2021.

LEES, J; CHAN, A. Polypharmacy in elderly patients with cancer: clinical implications and management. **Lancet Oncology**, v. 12, n. 13, p. 1249-57, dez. 2011.

LEELAKANOK, N., et al. Association between polypharmacy and death: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Pharmacist Association**, v. 57, n. 6, p. 729-738, nov-dez. 2017. Disponível em: <<http://dbsrv.lib.buu.ac.th/epfolionew/wp-content/uploads/2018/11/PDF-10.pdf>>. Acesso em: 20 out. 2021.

- LIU, Y., et al. Impact of Obesity on Remission and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Arthritis Care & Research (Hoboken)**, v. 69, n. 2, p. 157-165, fev. 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.22932>>. Acesso em: 21 out.2021.
- LOHR, L. Drug interactions with newer oral chemotherapy agents. US Pharmacist, **Oncology Supply**, v. 34, p. 4-8, jul. 2009. Disponível em: <<https://www.uspharmacist.com/article/drug-interactions-with-newer-oral-chemotherapy-agents>>. Acesso em: 04 out. 2021.
- MARCOLIN, M. A.; CANTARELLI, M. da G.; GARCIA JUNIOR, M. Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 31, n 2, p. 70-81, 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0101-60832004000200003>>. Acesso em: 03 out. 2021.
- MARQUES, P. de P., et al. Polypharmacy in community-based older adults: results of the Fibra study. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia** [Online], v. 22, n. 05, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1981-22562019022.190118>>. Acesso em: 26 de out. 2021.
- MATOS, A., et al. Opioids, Polypharmacy, and Drug Interactions: A Technological Paradigm Shift Is Needed to Ameliorate the Ongoing Opioid Epidemic. **Pharmacy (Basel)**, v. 8, n. 3:154, ago. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/pharmacy8030154>>. Acessado em: 03 out. 2021.
- MEDSCAPE. **Drug Interaction Checker**. Medscape LLC, 1994-2021. Disponível em: <<http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>>.
- MESSIER, S. P., et al. Intentional Weight Loss in Overweight and Obese Patients With Knee Osteoarthritis: Is More Better? **Arthritis Care Research (Hoboken)**, v. 70, n. 11, p. 1569-1575, nov. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6203601>> Acesso em: 04 out. 2021.
- MILANO, G., et al. Codeine Precipitating Serotonin Syndrome in a Patient in Therapy with Antidepressant and Triptan. *Clinical psychopharmacology and neuroscience: The official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, vol. 15, n. 3, p. 292-295, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5565085/>>. Acesso em: 04 out. 2021.
- MOURA, C.; ACURCIO, F.; BELO, N. Drug-Drug Interactions Associated with Length of Stay and Cost of Hospitalization. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences: a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences**, v. 12, n. 3, p. 266-272, set. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.18433/J35C7Z>>. Acesso em: 03 out. 2021.
- NOBLE, M., et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. **Cochrane Database Systematic Reviews**, v. 1, art. n. CD006605, jan. 2010. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006605.pub2/epdf>>. Acesso em: 05 out. 2021.

- NÜESCH, E., et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 4, art. n. CD003115, 2009. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003115.pub3/full>>. Acesso em: 28 out. 2021.
- PAGNO, A. R., et al. A terapêutica medicamentosa, interações potenciais e iatrogenia como fatores relacionados à fragilidade em idosos. **Revista Brasileira Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 5, p. 610-619, Set-Out. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1981-22562018021.180085>>. Acesso em: 10 set. 2021.
- PARTHIPAN, A., et al. Predicting inadequate postoperative pain management in depressed patients: A machine learning approach. **PLOS ONE**, v.14, n. 2 e0210575, fev. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210575>>. Acesso em: 10 out. 2021.
- PEREIRA, L. V., et al. Prevalência e intensidade da dor crônica e autopercepção de saúde em idosos: estudo de base populacional. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 22 n. 4, p. 662–669, jul-ago. 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0104-1169.3591.2465>>. Acesso em: 27 set. 2021.
- PEDRO, A. M. R.; FRAGOSO, R. M. Manual de Interações Medicamentosas no Tratamento da Dor Crônica. **Laboratórios Vitória**, 63 p., jan. de 2018. Disponível em: <https://www.aped-dor.org/images/diversos/documentos/manual_interacoes_medicamentosas_jan2018.pdf>. Acesso em 16 de out. de 2021.
- PEECHAKARA, B.V.; GUPTA, M. Codeine. [Updated 2019 May 15]. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**, Jan. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526029/>>. Acesso em: 24 de jan. de 2019.
- PERGOLIZZI, J. Quantifying the Impact of Drug-Drug Interactions Associated With Opioids. **American Journal of Managed Care**, v.17, p. S288-S292, set. 2011. Disponível em: <https://www.ajmc.com/view/a370_11sep_opioid_s288-s292>. Acesso em: 2021.
- PERGOLIZZI, J. V., et al. The prevalence of opioid-related major potential drug-drug interactions and their impact on health care costs in chronic pain patients. **Journal Managed Care & Specialty Pharmacy**, v. 20, n. 5, p. 467-76, maio 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.18553/jmcp.2014.20.5.467>>. Acesso em: 2021.
- PINTO, L. H.; SOUZA, H. de; CARNEIRO, T. K. Avaliação da frequência de interações medicamentosas ocorridas com pacientes internados em clínica cirúrgica em um hospital público de Joinville. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 12, n. 2, p. 16–29, 2015. Disponível em: <<https://revistas.ufg.br/REF/article/view/33278>>. Acesso em: 03 out. 2021.
- RIEHELMANN, R., et al. Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 56, p. 286-290, set. 2005. Disponível em: <doi: 10.1007/s00280-004-0998-4> Acesso em: 03 out. 2021.

- RIEHELMANN, R.; ZIMMERMANN, C.; CHIN, S. (2008). Potential drug interactions in cancer patients receiving supportive care exclusively. **Journal of Pain Symptom Management**, n. 35, p. 535-543, maio 2008. Disponível em: <[https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924\(07\)00747-6/fulltext](https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924(07)00747-6/fulltext)>. Acesso em: 03 out. 2021.
- RINGWALT, C. et al. Differential prescribing of opioid analgesics according to physician specialty for Medicaid patients with chronic noncancer pain diagnoses. **Pain Research Management**. v. 19 n. 4 p. 179-185, 2014. Disponível em: <>. Acesso em: 2021.
- SAGAWARA, H. et al. Analyses of Respiratory Depression Associated with Opioids in Cancer Patients Based on the Japanese Adverse Drug Event Report Database. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 42, n. 7, p. 1185-1191, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00105>>. Acesso em: 17 set. 2021.
- SANTOS, F. A. A. dos, et al. Prevalência de dor crônica e sua associação com a situação sociodemográfica e atividade física no lazer em idosos de Florianópolis, Santa Catarina: estudo de base populacional. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, n. 1, p. 234-247, mar. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1980-5497201500010018>>. Acesso em: 23 out. 2021.
- SANTOS, T. O., et al. Drug interactions among older adults followed up in a comprehensive medication management service at Primary Care. **Einstein Journal**. São Paulo, v. 17, n. 4, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2019AO4725>. Acesso em: 02 out. 2021.
- SAPUNDZHIEVA, T.; KARALILOVA, R.; BATALOV, A. Body Mass Index Impact on Disease Activity, Clinical and Sonographic Remission Rates in Patients with Rheumatoid Arthritis. **Current Rheumatology Reviews**. v.15, n.3, p. 215-223, 2019.
- SCHERRER, J. F., et al. Prescription opioid analgesics increase the risk of depression. **Journal of General Internal Medicine**, v. 29, n. 3, p. 491–499, mar. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3930792/>>. Acesso em: 16 set. 2021.
- SCHERRER, J. F., et al. New depression diagnosis following prescription of codeine, hydrocodone or oxycodone. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 25, n. 5, p. 560-568, maio 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4904297/>>. Acesso em: 16 set. 2021.
- SCHROEDER, K.; FAHEY, T. Should we advise parents to administer over the counter cough medicines for acute cough? Systematic review of randomised controlled trials **Archives of Disease in Childhood**, v. 86, n. 3, p. 170-175, mar. 2002. Disponível em: <<https://adc.bmj.com/content/86/3/170.long>>. Acesso em: 23 out. 2021.
- SHANNON, M. Drug Interactions. In SHANNON, M.; BORRON, S.; BURNS, M. **Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose**, 4ª Edição, p. 97-104, Philadelphia: Saunders/Elsevier, maio 2007.

SHIRI, R., et al. The association between obesity and low back pain: a meta-analysis. **American Journal of Epidemiology**, v. 171, n. 2, p. 135-54, dez. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/aje/kwp356>>. Acesso em 20 out. 2021.

SMALL MOLECULE PATHWAY DATABASE - SMPDB. **Drug Metabolism Pathway: Codeine Metabolism Pathway** (Database issue):D003-18, ago 2019. Disponível em: <[https://smpdb.ca/view/SMP0000621?highlight\[compounds\]\[\]=DB00318&highlight\[proteins\]\[\]=DB00318](https://smpdb.ca/view/SMP0000621?highlight[compounds][]=DB00318&highlight[proteins][]=DB00318)>. Acesso em: 20 out. 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA PARA ESTUDO DA DOR – SBED. **Tradução para a língua portuguesa da definição revisada de dor pela Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor**, ago. 2020. Disponível em: <https://sbed.org.br/wp-content/uploads/2020/08/Defini%C3%A7%C3%A3o-revisada-de-dor_3.pdf>. Acesso em 15 jun. 2021.

SOUZA, J. B. de, et al. Prevalence of Chronic Pain, Treatments, Perception, and Interference on Life Activities: Brazilian Population-Based Survey, **Pain Research and Management**, v. 9, p. 2017. Disponível em: <>. Acesso em: 2021.

STORHEIM, K.; ZWART, J. Musculoskeletal disorders and the Global Burden of Disease study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 73, n. 6, p. 949-950, jun. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205327>>. Acesso em: 13 ago. 2021.

TASCILAR, M., et al. (2006). Complementary and Alternative Medicine During Cancer Treatment: Beyond Innocence. **The Oncologist**, v.11, n. 7, p. 732-741, jul-ago. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-7-732>>. Acesso em: 12 set. 2021.

THOMAS, D. A., et al. Role of Alternative Therapies for Chronic Pain Syndromes. **Current Pain Headache Reports**, v. 20, n. 5, p. 20-29, maio 2016. Disponível em:<<https://doi.org/10.1007/s11916-016-0562-z>>. Acesso em: 13 set. 2021.

TORRANCE, N., et al. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. **The Journal of Pain**, v. 7, n. 4, p. 281-289, abril 2006. Springer Science and Business Media LLC.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2005.11.008>

TREEDE, R. D., et al. A classification of chronic pain for ICD-11. **The Journal of Pain**, v. 156, n. 6, p. 1003-1007, mar. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4450869/>>. Acesso em: 12 set. 2021.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. **What is the U.S. Opioid Epidemic?** Revisado 22 de jan. de 2019. 2019. Disponível em: <<https://www.hhs.gov/opioids/about-the-epidemic/index.html>>. Acesso em: 24 jan. 2019.

US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - FDA. Drug Safety Communication: **FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women**, p. 1-9, abr. 2017. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/104268/download>>. Acesso em 20 ago. 2021.

US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - FDA. Drug Safety Communication: **FDA warns about serious risks and death when combining opioid pain or cough medicines with benzodiazepines; requires its strongest warning**, p. 1-9, ago. 2016. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm518672.pdf>>. Acesso em: 02 ago. 2021.

VALLEJO, R.; BARKIN, R. L.; WANG, V. C. Pharmacology of Opioids in the Treatment of Chronic Pain Syndromes. **Pain Physician Journal**, v. 14, n. 4 p. 343-360, jul-ago. 2011. Disponível em: <<https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=MTQ4Mg%3D%3D&journal=62>>. Acesso em: 12 out. 2021.

VAN LEEUWEN, R.; BRUNDEL, D.; NEEF, C. Prevalence of potencial drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. **British Journal of Cancer**, v. 108, n. 5, p. 1071-1078, mar. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3619066/>>. Acesso em: 10 out. 2021.

VASCONCELOS, F. H.; ARAÚJO, G. C. de. Prevalence of chronic pain in Brazil: a descriptive study. **Brazilian Journal of Pain**. [online], v. 1, n. 2, p. 176-179, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/2595-0118.20180034>>. Acessado em: 23 out. 2021.

VIEIRA, É. B. de M., et al. Chronic pain associated factors, and impact on daily life: are there differences between the sexes? **Cadernos de Saúde Pública [online]**, v. 28, n. 8, p. 1459-1467, ago 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0102-311X2012000800005>>. Acesso em: 28 out. 2021.

WIFFEN, P. J.; DERRY, S; MOORE, R. A. Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain. **The Cochrane Database System Review**, v.5, maio 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6483540/> Acesso em: 23 out. 2021.

WIFFEN, P. J., et al. Paracetamol (acetaminophen) with or without codeine or dihydrocodeine for neuropathic pain in adults. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 12, n. 12, dez. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6463878/>> Acesso em: 20 out. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Cancer pain relief**. World Health Organization. Geneva: WHO, 1986. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43944>>. Acesso em: 16 set. 2021.

YEE, D. A., et al. Observations on the Urine Metabolic Profile of Codeine in Pain Patients, **Journal of Analytical Toxicology**, v. 38, n 2, p. 86-91, mar. 2014.

ZELAYA, C. E., et al. Chronic Pain and High-impact Chronic Pain Among U.S. Adults, 2019. **NCHS Data Brief**, n. 390, p.1-8, nov. 2020. Disponível em: <Products - Data Briefs - Number 390 - November 2020 (cdc.gov) >. Acesso em: 27 out. 2021.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

(Resolução nº 466/12, do Conselho Nacional de Saúde)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS****DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA**

CEP: 88040-900 - FLORIANÓPOLIS - SC – BRASIL

Tel. (48) 3721-2713 / 3721-2715

E-mail: mp.ppgfmc@contato.ufsc.br - Home Page: <http://mpfmc.paginas.ufsc.br/>

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

Esta pesquisa está associada ao projeto de Mestrado do aluno Ricardo Chiste Costanzi, do Programa de Pós-Graduação do Mestrado Profissional em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina, sob a orientação do Professor Doutor Juliano Ferreira.

Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa sobre a **“Análise de interações medicamentosas em pacientes adultos e idosos com dor tratados com codeína em uma unidade básica de saúde do município de Joinville -SC”**.

Você foi selecionado para participar desta pesquisa pois faz parte da amostra selecionada para estudo, dentre os pacientes que se enquadram no seguinte perfil: estar em uso de codeína e ter dor por mais de 30 dias.

A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sinta-se absolutamente à vontade em deixar de participar da pesquisa, sem ter que apresentar justificativa. Ao decidir deixar de participar da pesquisa você não terá qualquer prejuízo no seu tratamento, relação com o pesquisador, com a Unidade de Saúde e nem no recebimento dos medicamentos que usa.

Este estudo tem o objetivo de verificar as possíveis interferência da codeína com outros tratamentos, se o participante toma o medicamento corretamente (dose e intervalo de tempo entre as tomadas), eficácia sobre o controle da dor e presença de problemas relacionados ao uso dela para tratamento de dor crônica. Esse estudo permitirá melhor acompanhamento de seu tratamento, antecipando problemas ou queixas e encaminhando-as para resolução.

Sua participação nesta pesquisa, caso haja seu consentimento/autorização, consistirá em: **responder a um questionário e permitir a coleta de dados do sistema de informação Olostech® onde consta seu prontuário e histórico de dispensação de seus medicamentos.**

Todas as informações necessárias a este trabalho serão extraídas de prontuários (diagnóstico para o uso de Codeína e tempo de uso, outros medicamentos prescritos, alguma outra doença e especialidade médica), além das informações que serão coletadas/solicitadas na entrevista, em forma de

questionário. Durante os procedimentos de coleta de dados (entrevista) você estará sempre acompanhado(a) pelo pesquisador, que lhe prestará toda a assistência necessária ou acionará pessoal competente para isso.

Não há riscos físicos ou psicológicos com sua participação, porém não se descarta algum desconforto ou constrangimento. Caso tenha algum prejuízo pessoal no processo de coleta de dados, você terá todo apoio do pesquisador, com acesso a profissional médico, psicólogo da unidade, bem como, poderá solicitar indenização de acordo com a legislação vigente e amplamente consubstanciada. Uma improvável perda dos dados em virtude à dano físico dos sistemas de informação, armazenamento dos dados, pode ocorrer. Sua participação ou desistência nesta pesquisa não oferecerá nenhum prejuízo quanto ao recebimento do medicamento em estudo.

Os benefícios relacionados com a sua participação são relativos aos resultados e conclusões obtidos neste trabalho. Espera-se que este trabalho contribua para a identificação de possíveis problemas com o uso de codeína na atenção básica do município, como as interações medicamentosas e possíveis efeitos adversos relacionados. Além disso, também identificar os principais motivos que levaram a utilizar o medicamento em estudo. Esta pesquisa poderá dar subsídios para o aprimoramento de estratégias voltadas aos pacientes, farmacoterapia, como também, para melhorar a qualidade de vida.

A legislação brasileira não permite que você tenha qualquer compensação financeira, portanto, não receberá nenhuma remuneração e não terá qualquer ônus financeiro pelo seu consentimento espontâneo em participar do presente projeto de pesquisa. Você não terá nenhuma despesa advinda da sua participação na pesquisa. Caso alguma despesa extraordinária associada à pesquisa venha a ocorrer, você será ressarcido nos termos da lei.

As informações obtidas por meio dessa pesquisa serão confidenciais e assegurado o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação. Os pesquisadores serão os únicos a ter acesso aos dados e tomarão todas as providências necessárias para manter o sigilo, mas sempre existe a remota possibilidade da quebra do sigilo, mesmo que involuntário e não intencional, cujas consequências serão tratadas nos termos da lei.

Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou revistas científicas e mostrarão apenas os resultados obtidos como um todo. Dados pessoais como nome, endereço ou qualquer outro, não serão divulgados, sendo preservado, assim, o seu sigilo.

Este documento será elaborado em duas vias, sendo que uma das vias se destinará ao pesquisador e a outra a você, participante da pesquisa, sendo garantido uma via assinada e rubricada em todas as páginas pelo pesquisador onde constam o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CEPSH-UFSC), órgão colegiado interdisciplinar, deliberativo, consultivo e educativo, vinculado à Universidade Federal de Santa Catarina, mas independente na tomada de decisões, criado para defender os interesses

dos participantes da pesquisa em sua integralidade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Guarde cuidadosamente a sua via, pois é um documento que traz importantes informações de contato e garante os seus direitos como participante da pesquisa.

Caso tenha alguma dúvida sobre o projeto, os procedimentos, o andamento do estudo, publicação dos resultados e trabalho final (defesa da dissertação, publicação do trabalho) poderá entrar em contato com o pesquisador **Ricardo Chiste Costanzi** no endereço **Rua Alino José Alípio s/n UBSF Aventureiro I, bairro Aventureiro**, pelo número de telefone **(47) 988097186** ou e-mail **ricostanzi@gmail.com** ou o orientador **Prof. Dr. Juliano Ferreira** pelo número de telefone **(48) 996214954** ou e-mail **ferreiraj99@gmail.com**.

O pesquisador responsável compromete-se a conduzir a pesquisa conforme a Resolução 466/12 de 12/06/2012, que trata dos preceitos éticos e da proteção aos participantes da pesquisa.

ATENÇÃO: A sua participação em qualquer tipo de pesquisa é voluntária. Em caso de dúvida quanto aos seus direitos, entre em contato com:

CEPSH - Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina.

Prédio Reitoria II – Rua Desembargador Vitor Lima, 222, sala 401. Trindade - Florianópolis – SC. CEP 89040-400 Fone: (48) 3721-6094; E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para permitir sua participação nesta pesquisa. Portanto, preencha os itens que seguem:

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:

Eu, _____, li este documento (ou tive este documento lido para mim por uma pessoa de confiança) e obtive dos pesquisadores todas as informações que julguei necessárias para me sentir esclarecido e optar por livre e espontânea vontade participar da pesquisa. Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar, afirmando a veracidade das informações prestadas e recebi uma via assinada e rubricada em todas as páginas pelo pesquisador.

Participante da pesquisa: _____

Assinatura do pesquisador principal: _____

Local e data: Joinville, _____

APÊNDICE B: Questionário de pesquisa para paciente em tratamento com codeína

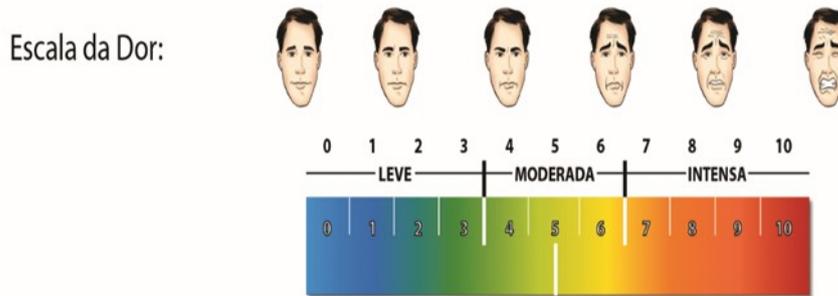
QUESTIONÁRIO PARA PACIENTE EM TRATAMENTO COM CODEÍNA

DADOS DO PACIENTE

01. Nome: _____
02. Gênero: Masculino Feminino Outro DN: |__|_|/|__|_|/|__|_|_|_|
03. Faixa Etária: 18 a 29 30 a 39 40 a 49 50 a 59 60 a 69 70 ≥
04. Escolaridade:
- Até 5º ano ensino fundamental 6º ao 9º ano do ensino fundamental
- Ensino médio completo ou incompleto Ensino superior completo ou incompleto
05. Telefones para contato: _____; _____;
06. Peso: |__|_|_|.|_| kg Altura: |__|_|_| cm IMC: |__|_|_|_|
07. Etnia informada pelo paciente ou responsável:
- Caucasiana (raça branca) Negra
- Asiática Mestiça/Parda

DOR

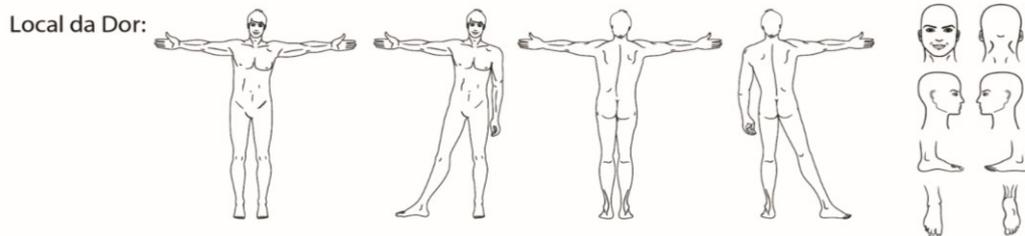
08. A quanto tempo está com dor?
- 3 a 6 meses 6 meses a 1 ano
- 1 a 3 anos Mais de 3 anos
09. Como você classifica a sua dor na escala de 0 a 10?



10. Com que frequência durante a semana sente dor?
- 1 a 2 dias 3 a 4 dias
- 5 a 6 dias Todos os dias
11. Quando em crise, qual a duração da dor?
- Momentânea Algumas horas
- Alguns dias Constante
12. De que forma a dor afeta, interfere no seu dia a dia?

	Não	Pouco	Moderado	Muito
Sono				
Caminhar				
Trabalho				
Causa tristeza ou depressão				
Convívio social				
Irrita e afeta o emocional				
Apetite				
Vida Sexual				

12. Onde você sente dor? Assinale com um (x) na figura



- Membros superiores Lombar e pélvis Peito Abdômen
 Membros inferiores Cabeça Face Cervical Difusa

13. O que causa sua dor? (Qual o diagnóstico recebido do médico)

- Estresse Osteoporose Fibromialgia Dor neuropática
 Pós-operatório Dor de Cabeça Dor pélvica Sobrepeso
 Artrite reumatoide/Artrose/Osteoartrite Dor nas costas (lombar) Câncer
 Enxaqueca Bursite Tendinite Dores nas juntas Não sabe Outras

14. Como classifica sua dor na última semana de 0 a 10? _____

TRATAMENTO

15. Quantidade prescrita de codeína das últimas 3 prescrições?

Quantidade Comprimidos	Quantidade diária de Codeína mg/dia	Data e Nº da receita	Especialidade Médica

16. Há quanto tempo, aproximadamente, vem usando codeína?

- 3 meses 3 a 6 meses 6 meses a 1 ano 1 a 2 anos mais de 2 anos

17. Faz uso de outros medicamentos analgésicos, adjuvantes de analgesia e outros? Se sim:
nome, dose e tempo de uso.

Não Nome: _____ Dose: _____ Tempo: _____
 Sim Nome: _____ Dose: _____ Tempo: _____

18. Faz uso de outros medicamentos analgésicos, adjuvantes de analgesia e outros? **Caso afirmativo a anterior.**

Com prescrição médica Sem prescrição médica

19. Quando em uso de codeína ocorre a necessidade de medicação de resgate?

Não Com prescrição médica
 Sim Sem prescrição médica

20. Houve percepção de EFEITOS INDESEJÁVEIS durante o tratamento com codeína?

Não Sonolência Constipação Boca seca Confusão mental Visão nebulosa
 Sim Perda do apetite Dificuldade urinar Dificuldade respirar Reações alérgicas
 Dor de estômago Náusea/Azia Tontura
 Outros. Cite: _____

21. Ocorreu algum efeito indesejável que você atribui ao uso de codeína?

Não Sonolência Constipação Boca seca Confusão mental Visão nebulosa
 Sim Perda do apetite Dificuldade urinar Dificuldade respirar Reações alérgicas
 Dor de estômago Náusea/Azia Tontura
 Outros. Cite: _____

22. Houve falha de fornecimento da Codeína no período? Se sim, por quanto tempo ficou sem o tratamento?

Não Sim Tempo sem o medicamento: _____ meses.

23. Foi substituído a Codeína por outro medicamento? Se sim, por médico ou por conta própria?

Não Sim () Médico () Conta própria

24. Se houve orientação do médico sobre a indicação (para que serve e modo de usar) do medicamento e seus riscos?

Não Sim

25. Como você avalia a orientação do médico sobre a indicação (para que serve e modo de usar) do medicamento e seus riscos?

Ótimo Bom Regular Ruim Péssimo Não houve

26. Se houve orientação da farmácia sobre a indicação (para que serve e modo de usar) do medicamento e seus riscos?

Não Sim

27. Como você avalia a orientação da farmácia sobre a indicação (para que serve e modo de usar) do medicamento e seus riscos?

Ótimo Bom Regular Ruim Péssimo Não houve

28. Qual foi o motivo para interrupção com o tratamento com codeína? **Em caso de interrupção ou devolução do medicamento na Unidade.**

Efeitos indesejáveis. Cite: _____

Não fazia mais efeito.

Outro motivo. Cite: _____

Não

29. Qual sua percepção do efeito da Codeína no tratamento (alívio, diminuição) da dor?

Sem efeito Pouco efeito Bom efeito Muito bom / Excelente efeito

30. Quais medicamentos estão sendo utilizados concomitante (junto) com o tratamento com Codeína. E por quanto tempo faz uso destes medicamentos?

MEDICAMENTO	TEMPO DE USO
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 0-3 meses <input type="checkbox"/> 3-6 meses <input type="checkbox"/> 6 meses-1 ano <input type="checkbox"/> 1ano ou +
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 0-3 meses <input type="checkbox"/> 3-6 meses <input type="checkbox"/> 6 meses-1 ano <input type="checkbox"/> 1ano ou +
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 0-3 meses <input type="checkbox"/> 3-6 meses <input type="checkbox"/> 6 meses-1 ano <input type="checkbox"/> 1ano ou +
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 0-3 meses <input type="checkbox"/> 3-6 meses <input type="checkbox"/> 6 meses-1 ano <input type="checkbox"/> 1ano ou +
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 0-3 meses <input type="checkbox"/> 3-6 meses <input type="checkbox"/> 6 meses-1 ano <input type="checkbox"/> 1ano ou +
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 0-3 meses <input type="checkbox"/> 3-6 meses <input type="checkbox"/> 6 meses-1 ano <input type="checkbox"/> 1ano ou +
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 0-3 meses <input type="checkbox"/> 3-6 meses <input type="checkbox"/> 6 meses-1 ano <input type="checkbox"/> 1ano ou +
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 0-3 meses <input type="checkbox"/> 3-6 meses <input type="checkbox"/> 6 meses-1 ano <input type="checkbox"/> 1ano ou +
<input type="checkbox"/> Outros. Cite: _____	

31. Além de medicamentos utiliza-se do tratamento não farmacológico, outro tipo de tratamento?

Medicamentos caseiros/Chás Fisioterapia Acupuntura Relaxamento

Estimulação elétrica Outros tratamentos alternativos Não

32. Costuma ingerir álcool diariamente? (3 copos de cerveja ou 3 doses de 30ml de coquetel ou 3 taças de vinho de 120 ml ou 3 taças de 60 ml de aperitivo)

NÃO SIM

33. Possui outras doenças?

Não Sim:

Diabetes

Doença Cardíaca

Doença Intestinal

Asma/DPO

Hipotireoidismo

Demência/Alzheimer

Doença Renal

Doença Hepática

Hipertensão.

Depressão

Hipercolesterolemia

Hiperplasia Prostática Benigna

Doença reumatológica Outras Cite: _____

*Doença Cardíaca - (Insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, cardiopatia isquêmica, Infarto...).

*Doença Intestinal - (Crohn, intestino irritável, retocolite ulcerativa, Obstipação...).

*Doença Hepática - (Hepatite, insuficiência hepática, cirrose ...).

*Doença Renal - (Nefrite, insuficiência renal crônica, cálculo renal, infecção renal, obstrução renal ...).

*Doença Reumatológica - (Febre reumática, gota, tendinites, bursites...)

**APÊNDICE C: Solicitação para CFT de inclusão de alerta de interação com codeína
junto ao sistema de informação Olostech®**



Prefeitura de Joinville

MEMORANDO SEI Nº 0010891726/2021 - SES.DCE.UBAVI.LAPS

Joinville, 27 de outubro de 2021.

De: Ricardo Chiste Costanzi - Farmácia UBSF Aventureiro I

Para: À Comissão de Farmacoterapia – CFT - GALF

Assunto: Inclusão de Aviso de Possível Interação, efeitos adversos e dependência no Sistema de Informação Olostech®.

Tendo em vista pesquisa realizada para trabalho de conclusão, dissertação de mestrado, que será apresentada na Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC no programa de pós-graduação do Mestrado Profissional em Farmacologia com o título: *Análise de interações medicamentosas em pacientes com dor tratados com codeína em uma Unidade Básica de Saúde no município de Joinville – SC*, solicito a esta comissão a aprovação e posterior possível solicitação - através da CFT- junto ao sistema de informação contratado pela SMS, de inclusão de **Aviso de Possível Interação, efeitos adversos e dependência** no momento da prescrição e dispensação da codeína (Codeína 30mg + Paracetamol 500mg).

O cuidado farmacoterapêutico do paciente com dor crônica é citado na diretriz da dor, Portaria Nº 1083 de 2012 do Ministério da Saúde, em seu item 9, que diz ser necessária a observação da duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos, sendo assim reitero esta solicitação em detrimento aos dados encontrados no estudo e como forma de alertar os envolvidos no processo. Segue parte dos dados:

“Somente 1 paciente entrevistado fazia somente uso de codeína em associação com paracetamol, com 63% utilizando 4 ou mais fármacos durante seu tratamento com a codeína. Antidepressivos tricíclicos (46%), diuréticos tiazídicos (29%), hipolipemiantes tipo estatina (28%), antidepressivos inibidores seletivos da receptação de serotonina (25%), antidiabéticos tipo biguanida (22%) e ansiolíticos benzodiazepínicos (16%) foram as classes de fármacos mais citados e utilizados a mais de 1 ano pela maioria dos pacientes (81%). Quando observada a relevância clínica, 58% dos pacientes utilizavam algum outro fármaco que poderia interagir de forma altamente significativa com a codeína (especialmente ansiolíticos tipo benzodiazepina 16% ou não-benzodiazepina 7%, gabapentinóides 16% e tramadol 5%) e praticamente todos os pacientes utilizavam algum outro fármaco que poderia interagir de forma moderadamente significativa com a codeína (especialmente amitriptilina 46%, hidroclorotiazida 29%, losartana 26%, fluoxetina 19% e atenolol 16%).

Assim, esse estudo demonstrou que pacientes em uso contínuo de codeína dispensadas na atenção primária (UBS Aventureiro 1, Joinville, SC) possuem dor crônica, intensa e debilitante e estão muito sujeitos a efeitos adversos, a polifarmácia e a interações medicamentosas clinicamente relevantes. Com base nos dados encontrados, identificou-se possíveis problemas relacionados ao uso de codeína na atenção básica do município de Joinville, dando subsídios para o aprimoramento de estratégias envolvidas no acompanhamento destes pacientes”.

Sendo assim coloco-me a disposição para esclarecimentos através do contato da UBSF Aventureiro 1, meu local de trabalho, telefone 34676046.

Atenciosamente,



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo Chiste Costanzi, Servidor(a) Público(a)**, em 27/10/2021, às 13:52, conforme a Medida Provisória nº 2.200-2, de 24/08/2001, Decreto Federal nº 8.539, de 08/10/2015 e o Decreto Municipal nº 21.863, de 30/01/2014.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site <https://portalsei.joinville.sc.gov.br/> informando o código verificador **0010891726** e o código CRC **36AD4A02**.

Av. Herman August Lepper, 10 - Bairro Centro - CEP 89221-005 - Joinville - SC - www.joinville.sc.gov.br

21.0.232600-9

0010891726v3

APÊNDICE D - Folder sobre dor e uso de codeína.

DICAS PARA REDUZIR SUA DOR



1

Mantenha uma alimentação saudável, com frutas, verduras, gorduras boas, vitaminas D, B12 e magnésio, coma mais fibras. Esses alimentos são antiinflamatórios.

2

Faça exercícios regularmente conforme indicação do seu profissional. Mantenha seu peso equilibrado

3

Elimine cigarros, bebidas, tenha uma rotina saudável.

4

Aprenda técnicas de relaxamento, controle de estresse. Mantenha posturas saudáveis (sentar, trabalhar, deitar (...)).

5

Procure seu médico sempre que necessário. Não use medicamentos sem prescrição profissional.

PARA MAIS INFORMAÇÕES, 34676046
UBSF AVENTUREIRO I

UBSF
AVENTUREIRO I 



CONHECENDO SEU MEDICAMENTO

Codeína - Derivado da Papoula (Ópio)

- É um opioide fraco utilizado para a dor moderada.
- A codeína é considerada um pró-fármaco, ou seja, ela sozinha não tem ação, ela precisa do seu fígado para ser transformada em Morfina. A morfina é responsável pela ação analgésica.
- Porém, muitos medicamentos interferem neste processo do fígado, inibindo ou induzindo-o, ocorrendo interação. Ex: Antidepressivos.
- Apesar da sua segurança, a Codeína pode causar dependência.

Orientações

- Utilizar conforme orientação médica.
- Tomar a medicação após alimentação evita irritação e desconforto gástrico.
- Beber com bastante água; boca seca e constipação são alguns dos efeitos adversos.
- Se possível, utilizar distante de outras medicações evitando possíveis interações.



Avise seu médico na ocorrência de qualquer efeito indesejável

APÊNDICE E – Guia de interações medicamentos x alimentos



GUIA DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOS X ALIMENTOS

Elaborado por:
Ricardo Chiste Costanzi
Daiane Domingues Oliveira

JOINVILLE, 2021

GUIA RÁPIDO INTERAÇÃO MEDICAMENTO X ALIMENTO

Clinicamente Significativo

Medicamentos	Recomendações	Medicamentos	Recomendações
Azitromicina	Administrar sem alimento. Pausar a dieta 1 hora antes da administração, ou 2 horas após alimentação.	Aciclovir	Administrar com ou sem alimentos. Beber grande quantidade de líquidos. A desidratação com aciclovir predispõe os pacientes à nefrotoxicidade.
Ciprofloxacino e Cefalexina	Pode ser administrado com ou sem alimento. Para melhor absorção preferencialmente sem. Calcio e antiácidos ↓ absorção. Evitar leite ou derivados. Ac. Fólico e Cianocobalamina podem ↓ excreção.	Eritromicina	Sugere administrar 2 h antes ou 2 h após a refeição.
Metronidazol	Administrar o medicamento em jejum, preferencialmente 1 h antes do alimento. Em caso de desconforto, pode ser administrado com a refeição para ↓ o desconforto no TGI. Não ingerir álcool durante o tratamento.	Mebendazol	Administrar o medicamento com alimentos.
Nitrofurantoína	Administrar com alimento - reduz a irritação gástrica e aumenta a biodisponibilidade.	Cetoconazol	Administrar com alimentos, de preferência alimentos ácidos, sucos ácidos.
Captopril	Administrar o medicamento 1h antes da refeição, ou 2h depois da refeição.	Atenolol, Carvedilol e Propranolol	Com ou sem alimento. Pode ser coadministrado com a refeição para ↓ o desconforto no TGI. Multivitaminas e minerais, cálcio, caso em uso, administrar com 2h de diferença, podem ↓ o efeito.
Amiodarona	Administrar o medicamento durante ou após a refeição.	Digoxina	Com ou sem alimento. Evitar dieta com muitas fibras, podem ↓ consideravelmente a absorção do fármaco.
Metformina	Administrar com alimentos para ↓ reações gastrointestinais.	Levotiroxina	Deve ser administrado em jejum. Dietas ricas em cálcio (leite ou derivados), ferro e/ou suplementos de cálcio, ferro, deverão ser administrados em um intervalo de pelo menos 4 horas. Alimentos ricos em fibras devem ser evitados próximos da administração do fármaco.
Paracetamol	Administrar com ou sem alimento. Para um efeito rápido, utilizar a paracetamol com estômago vazio,	Alopurinol	Preferencialmente após alimento, com bastante água.

	alimentos podem retardar a absorção. Evitar uso com álcool devido hepatotoxicidade.		
Cinarizina	Preferencialmente após alimento. Evitar alimentos ricos em cálcio, leite e derivados, pode ↓ o efeito terapêutico.	Levodopa/Beserazida Levodopa/Carbidopa	Preferencialmente administrar 1h antes ou 2h após refeição ou suplementos que contenham ferro.
Loratadina	Administrar com ou sem alimento. Preferencialmente com estômago vazio para ↑ eficácia.	Metoclopramida	Administrar 30 minutos antes das refeições. Evitar o consumo de álcool durante o tratamento.
Ácido Fólico	Administrar sem alimento. De preferência 30min antes das refeições.	Alendronato de sódio	Administrar EM JEJUM com um copo cheio de água. Após ter engolido o comprimido NÃO DEITAR . Espere pelo menos 30 minutos antes de se alimentar, beber ou tomar qualquer outra medicação.
Sulfato Ferroso	Recomenda-se ingerir com o estômago vazio (1 hora antes ou 2 horas depois das refeições) para facilitar o processo de absorção. Porém alguns indivíduos que apresentarem distúrbios gástricos intensos podem ingerir juntamente com alimentos para diminuir estas reações adversas. Ingerir com suco de frutas cítricas ↑ absorção.	Varfarina	Não administrar com alimentos fonte de vitamina K (folhas verdes escuras), C e chás, ou administrar 1 hora antes ou 2 horas após refeições.
Biperideno, Clorpromazina, Levomepromazina, Lítio, Paracetamol + Codeína	Administrar com alimentos para ↓ efeitos gastrointestinais. Evitar álcool durante tratamento. Beber bastante água durante tratamento.	Fenobarbital	Administrar 1 hora antes ou 2 horas após refeições ↑ velocidade de absorção. Não administrar com café e chás. Evitar álcool durante tratamento. Durante o tratamento ↑ a ingestão de Vit. D e Calcio. Reposição pode ser necessário.
Imipramina	Administrar com alimento, alimento ↓ a irritação. Limitar uso de cafeína.	Haloperidol	Administrar com ou sem alimentos. Não administrar com café e chás. NÃO UTILIZAR ÁLCOOL .
Ácido Valpróico (Valproato de sódio)	Pode administrar com alimentos para evitar distúrbios gastrointestinais. Evitar a ingestão de leite ou derivados. Não utilizar com álcool.	Fenitoína	Não utilizar com antiácidos. Administrar 2h antes ou 2h após refeições.

POSSÍVEIS INTERAÇÕES FÁRMACO X ALIMENTO

UBSF AVENTUREIRO I

Antimicrobianos, Antivirais, Antiparasitários e Antifúngicos	Alimentos/Nutrientes	Observações	Recomendações
Aciclovir	Não é significativamente afetada por alimento.	Parcialmente absorvido do trato gastrointestinal (TGI).	Administrar com ou sem alimentos. Beber grande quantidade de líquidos. A desidratação com aciclovir predispõe os pacientes à nefrotoxicidade.
Albendazol	Não é afetado por alimento.	Pouco absorvido TGI, 5%.	Administrar com ou sem alimentos. Preferência com alimentos para ↓ o desconforto gastrintestinal.
Amoxicilina	A presença de alimento não afeta consideravelmente a absorção.	Entre 75 e 90% são absorvidos do TGI.	Administrar com ou sem alimentos. Preferência com alimentos para ↓ o desconforto gastrintestinal.
Amoxicilina + Clavulonato	A presença de alimento não afeta consideravelmente a absorção.	Entre 75 e 90% são absorvidos do TGI.	Administrar com ou sem alimentos. Preferência com alimentos para ↓ o desconforto gastrintestinal.
Azitromicina	A presença de alimento reduz a absorção.	Administrada por via oral, é amplamente distribuída no organismo.	Administrar sem alimento. Pausar a dieta 1 hora antes da administração, ou 2 horas após alimentação.
Cefalexina	O alimento retarda a absorção, mas não afeta a quantidade total do antibiótico absorvido.	Absorção rápida e quase totalmente absorvida no TGI. Atinge pico de concentração máxima em 1 hora.	Pode ser administrado com o alimento, mas prefere-se que seja em jejum, ou 1 hora antes, ou 2 horas após alimentação. Evitar leite ou derivados. Ac. Fólico e Cianocobalamina podem ↓ excreção.
Cetoconazol	Alimentos ácidos ↑ sua absorção.	Pode ser administrado com alimentos, pois ↑ sua absorção	Administrar com alimentos, de preferência alimentos ácidos, sucos ácidos.
Ciprofloxacino	É rapidamente absorvido no trato gastrointestinal, com o estômago vazio. Calcio e antiácidos diminuem a absorção.	Após absorção atinge concentração plasmática máxima entre 60 – 120 min.	Pode ser administrado com ou sem alimento. Para melhor absorção preferencialmente sem. Calcio e antiácidos ↓ absorção. Evitar leite ou derivados. Ac. Fólico e Cianocobalamina podem ↓ excreção.

Eritromicina	Absorção retardada pelo alimento.	A base é acidolábil, sendo inativada pelo suco gástrico. Absorvido no TGI.	Sugere administrar 2 h antes ou 2 h após a refeição.
Fluconazol	O alimento retarda sua absorção, mas não afeta a extensão total.	Quase totalmente absorvido pelo TGI.	Administrar com ou sem alimentos. Com alimentos para ↓ o desconforto gastrointestinal.
Ivermectina	É preferível administrar o comprimido em jejum.	O alimento ↑ sua biodisponibilidade, podendo chegar a níveis tóxicos. Sofre absorção digestiva após administração oral.	Administrar com ou sem alimento, Preferência sem.
Mebendazol	O alimento aumenta sua absorção.	Administrado por via oral é pouco absorvido (entre 5 a 10%) do TGI. Absorção ↑ quando ingerido com alimentos, especialmente gordurosos.	Administrar o medicamento com alimentos.
Metronidazol	Nutrientes retarda sua absorção, mas não interfere na concentração plasmática.	Administrado por via oral, é rápida e completamente absorvido e amplamente distribuído no organismo.	Administrar o medicamento em jejum, preferencialmente 1 h antes do alimento. Em caso de desconforto, pode ser administrado com a refeição para ↓ o desconforto no TGI. Não ingerir álcool durante o tratamento.
Nistatina	Alimento não interfere	Não é absorvido no TGI. Não absorvida na circulação sistêmica	Administrar com ou sem alimentos.
Nitrofurantoína	Alimento aumenta absorção e a duração da concentração terapêutica.	Absorvida no TGI com aumento de absorção por alimento.	Administrar com alimento - reduz a irritação gástrica e aumenta a biodisponibilidade.
Sulfametoxazol + Trimetoprima	O alimento não interfere no seu efeito.	É bem absorvido no trato intestinal superior.	Administrar com ou sem alimentos.
Antivirais – Síndrome Gripal	Alimentos/Nutrientes	Observações	Recomendações

Oseltamivir	A administração com alimentos não interfere na farmacocinética, porém pode diminuir os efeitos colaterais em alguns pacientes.	É um pro-fármaco. Absorvido pelo TGI, sofrendo biotransformação hepática.	Administrar com ou sem alimentos. Alimento pode melhorar a tolerabilidade ao fármaco
Anticoagulantes Doenças Cardiovasculares	Alimentos/Nutrientes	Observações	Recomendações
Ácido Acetilsalicílico	O alimento retarda a velocidade, mas não a extensão, da absorção	Por via oral é rápido e completamente absorvido, primeiramente no intestino delgado e secundariamente no estômago.	Com ou sem alimento. Com alimentos para ↓ o desconforto gastrointestinal. Não ingerir alimentos ricos em vitaminas C e K, ácido fólico, tiamina e aminoácidos, próximo ou durante a administração dos medicamentos.
Amiodarona	Os alimentos favorecem a sua absorção.	A absorção é variável. Início de ação lento: dois a três dias, porém mais comumente um a três semanas.	Administrar o medicamento durante ou após a refeição.
Anlodipino	O alimento não afeta a biodisponibilidade do fármaco.	Administrado por via oral, é rápida e completamente absorvido.	Com ou sem alimento. Com alimentos para ↓ o desconforto gastrointestinal.
Atenolol	Alimento não interfere. Cálcio e outros minerais podem diminuir o efeito.	O alimento pode interferir em sua concentração plasmática.	Com ou sem alimento, preferência sempre no mesmo horário. Multivitaminas e minerais, cálcio, caso em uso, administrar com 2h de diferença, podem ↓ o efeito.
Captopril	A presença do alimento diminuir a absorção.	A biodisponibilidade aumenta com a administração prolongada.	Administrar o medicamento 1h antes da refeição, ou 2h depois da refeição.
Carvedilol	O alimento retarda sua absorção, porém não é de forma significativa.	Após a administração oral sofre absorção rápida e extensa.	Administrar com ou sem alimento. Administrar com alimentos para ↓ efeitos gastrointestinais. Multivitaminas e minerais, cálcio, caso em uso, administrar com 2h de diferença, podem ↓ o efeito.
Clopidogrel	Alimento não interfere.	Sofre biotransformação hepática, podendo ↓ o metabólito ativo com alimento.	Administrar com ou sem alimentos.

Digoxina	Evitar a administração com alimentos ricos em fibras.	Uso de muitas fibras diminui a absorção do fármaco em 25%.	Administrar com ou sem alimento. Evitar dieta com muitas fibras, podem ↓ consideravelmente a absorção do fármaco
Enalapril	Pode ser administrado com ou sem alimentos.	Atinge concentração sérica máxima dentro de 3 a 4 horas após uma dose oral.	Administrar com ou sem alimentos.
Espironolactona	O alimento favorece sua absorção.	Presença de alimento intensifica a biodisponibilidade.	Administrar com alimentos para evitar a irritação gástrica e favorecer a biodisponibilidade.
Furosemida	O alimento pode retardar sua absorção, mas não parece alterar a biodisponibilidade do efeito diurético.	Usar alimentos ricos em potássio, furosemida ↓ potássio. Banana, suco de laranja é uma boa opção.	Preferencialmente administrar com estômago vazio. Com alimentos para ↓ o desconforto gastrointestinal, porém pode alterar efeito diurético.
Hidroclorotiazida	Evitar a administração com alimentos ricos em sódio.	Bem absorvida no TGI.	Administrar o medicamento com estômago vazio, 1h antes ou 2h após a refeição.
Isossorbida SL	Alimentos não interferem.	Se usado SL corretamente, início da ação de 2-5 min.	Administrar com ou sem alimentos. Uso sublingual.
Losartana	O alimento não afeta os níveis séricos do fármaco.	Via oral é bem absorvido pelo trato gastrointestinal.	Administrar com ou sem alimentos.
Metildopa	O alimento não afeta os níveis séricos do fármaco.	A absorção do trato gastrointestinal é variável, mas a média é aproximadamente 50%.	Administrar com ou sem alimentos.
Propatilnitrato	Alimentos não interferem.	Não engula o comprimido para que ação seja imediata, uso Sublingual.	Administrar com ou sem alimentos.
Propranolol	Alimentos ricos em proteínas favorece sua biodisponibilidade.	Suplementos com cálcio diminuem a absorção do fármaco.	Administrar com ou sem alimentos. Multivitaminas e minerais, cálcio, caso em uso, administrar com 2h de diferença, podem ↓ o efeito.
Varfarina	O efeito anticoagulante pode ser diminuído pela ingestão de vitamina K.	Deve-se evitar alimentos ricos em vitamina K. pois alteram a farmacodinâmica.	Não administrar com alimentos fonte de vitamina k, C e chás, ou administrar 1 hora antes ou 2 horas após refeições.

Verapamil	A presença de alimentos não afeta significativamente a farmacocinética do medicamento.	Administrado via oral, é quase completamente absorvido.	Administrar com ou sem alimentos. Em caso de desconforto gastrointestinal, considerar coadministrar com alimento.
Tratamento Dislipidemias	Alimentos/Nutrientes	Observações	Recomendações
Sinvastatina	A coadministração com produtos de toranja pode aumentar o risco de efeitos adversos, como mialgia.	Excretada 60% pelas fezes e 13% pela urina. Absorção rápida atingindo níveis plasmáticos máximos entre 1 ½ - 2,4 h.	Administrar à noite de preferência após alimento. Evitar toranja (suco, fruta) – grapefruit, ↑ significativo dos níveis séricos da sinvastatina (mialgia e danos hepáticos)
Hipoglicemiantes	Alimentos/Nutrientes	Observações	Recomendações
Glibenclamida	Quando administrado com alimentos obtém-se um pico de insulina satisfatório para reduzir a glicemia proveniente da alimentação.	Bem absorvida com pico de concentrações entre 1-3h.	Pode ser administrado 30 minutos antes das refeições.
Gliclazida	Quando administrado com alimentos obtém-se um pico de insulina satisfatório para reduzir a glicemia proveniente da alimentação.	Rapidamente absorvido com pico de concentração entre 4-6h.	Pode ser administrado 30 minutos antes das refeições.
Insulina NPH	Evite o álcool. O álcool pode prejudicar o controle da glicose no sangue.	Ação inicial a partir de 2h após aplicação.	Administrar preferencialmente 30-45 antes da alimentação.
Insulina Regular	Evite o álcool. O álcool pode prejudicar o controle da glicose no sangue.	Ação rápida, começa agir em 30-60 min, com pico de ação de 2-4h.	Administrar preferencialmente 30-45 antes da alimentação.
Metformina	Deve ser administrado logo após as refeições objetivando o desaparecimento dos efeitos gastrointestinais indesejados.	Pode ocorrer o aparecimento de reações desagradáveis, como (náuseas, vômitos, diarreia) durante os primeiros dias de tratamento, que normalmente são de caráter leve e	Administrar com alimentos para ↓ reações gastrointestinais.

		não exigem a interrupção da medicação.	
Fármacos – Tireoide	Alimentos/Nutrientes	Observações	Recomendações
Levotiroxina	Administração com alimentos reduz significativamente a absorção da levotiroxina.	O cálcio, ferro, forma um complexo insolúvel com a levotiroxina ↓ muito sua absorção.	Deve ser administrado em jejum. Dietas ricas em cálcio (leite ou derivados), ferro e/ou suplementos de cálcio, ferro, deverão ser administrados em um intervalo de pelo menos 4 horas. Alimentos ricos em fibras devem ser evitados próximos da administração do fármaco.
Propiltiouracil	Alimento não altera absorção	Facilmente absorvido no TGI e extensamente metabolizado, sendo excretado totalmente em 24hs, 35% pela urina	Administrar com ou sem alimentos.
Antiinflamatório, Analgésicos e Antipiréticos	Alimentos/Nutrientes	Observações	Recomendações
Dipirona	Alimento não altera absorção	Após administração V.O a absorção é rápida e a biodisponibilidade do seu metabólito ocorre entre 0,5 a 2 horas.	Administrar com ou sem alimentos.
Ibuprofeno	O alimento retarda a absorção.	Na administração V.O a absorção é bem rápida via TGI. Alimento pode retardar a taxa de absorção, porém não a extensão.	Administrar com alimentos para reduzir irritação gástrica.
Paracetamol	Evitar alimentos ricos em fibras junto ou próximo à administração do medicamento.	Bem absorvido, com 88% de disponibilidade por V.O e concentração plasmática máxima 90 min após administração.	Administrar com ou sem alimento. Para um efeito rápido, utilizar a paracetamol com estômago vazio, alimentos podem retardar a absorção. Evitar uso com álcool devido hepatotoxicidade.
Prednisolona	Os alimentos reduzem a irritação gastrointestinal.	Excretado em sua maioria pela urina. Bem absorvida pelo TGI.	Administrar com ou sem alimento. Administrar com alimentos para ↓ efeitos gastrointestinais. Observar ciclo circadiano uso preferencial durante o dia.

Prednisona	Os alimentos reduzem a irritação gastrointestinal.	Excretado em sua maioria pela urina. Pró-fármaco cujo metabolito é a prednisolona. Bem absorvida, com concentração plasmática máxima de 2h.	Administrar com ou sem alimento. Administrar com alimentos para ↓ efeitos gastrointestinais. Observar ciclo circadiano uso preferencial durante o dia.
Anti-Hiperuricêmicos	Alimentos/Nutrientes	Observações	Recomendações
Alopurinol	Os alimentos reduzem a irritação gastrointestinal, favorece a absorção.	90% absorvida no TGI, com concentração plasmática máxima entre 1 ^{1/2} e 4 ^{1/2} h. Eliminado 80% pela urina.	Preferencialmente após alimento, com bastante água.
Antivertiginoso	Alimentos/Nutrientes	Observações	Recomendações
Cinarizina	A administração do medicamento após as refeições pode diminuir a irritação gástrica.	Bem absorvida, sofre metabolização hepática extensa.	Preferencialmente após alimento. Evitar alimentos ricos em cálcio, leite e derivados, pode ↓ o efeito terapêutico.
Antiparkinsoniano	Alimentos/Nutrientes	Observações	Recomendações
Levodopa + Benserazida	Alimentos pode reduzir a absorção da levodopa. Principalmente os alimentos ricos em proteínas. Também interage com sais de ferro.	Rapidamente absorvida, atingindo pico de concentração em 1/2 h. Sofre metabolização convertendo-se em dopamina.	Preferencialmente administrar 1h antes ou 2h após refeição ou suplementos que contenham ferro.
Levodopa + Carbidopa	Alimentos pode reduzir a absorção da levodopa. Principalmente os alimentos ricos em proteínas. Também interage com sais de ferro.	Rapidamente absorvida, atingindo pico de concentração em 1/2 h. Sofre metabolização convertendo-se em dopamina.	Preferencialmente administrar 1h antes ou 2h após refeição ou suplementos que contenham ferro.
Antihistamínicos	Alimentos/Nutrientes	Observações	Recomendações
Dexclorfeniramina	Alimento não interfere na eficácia. Álcool pode aumentar sedação e efeitos colaterais.	Possui boa absorção com pico de concentração plasmática em torno de 3 h. Excretada principalmente na urina.	Administrar com ou sem alimento. Evitar o consumo de álcool durante o tratamento.

Loratadina	Alimentos não interfere significativamente. Porém estômago vazio melhora a eficácia.	Rapidamente absorvida, atingindo pico de concentração em 1-2 h. Sofre extensa metabolização no fígado.	Administrar com ou sem alimento. Preferencialmente com estômago vazio para ↑ eficácia.
Prometazina	O álcool pode aumentar a sedação causada pela prometazina.	Pouco absorvida no TGI.	Administrar com ou sem alimento. Evitar o consumo de álcool durante o tratamento.
Inibidores da bomba de prótons, Antiácido e Antiemético	Alimentos/Nutrientes	Observações	Recomendações
Hidróxido de Alumínio	Alimentos ricos em citratos: evitar o uso pois podem aumentar a absorção de alumínio com potencial de causar toxicidade.	Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência renal severa.	Agitar bem o frasco antes de usá-lo. Administrar após as refeições. Evitar uso de alimentos ricos em citratos (abacaxi, laranja, limão...)
Metoclopramida	Alimento diminui a biodisponibilidade.	Rapidamente absorvido, com pico de concentração plasmática em 1 ¹ / ₂ h.	Administrar 30 minutos antes das refeições. Evitar o consumo de álcool durante o tratamento.
Omeprazol	Alimentos ricos em gorduras podem afetar a biodisponibilidade.	A absorção ocorre rapidamente, com pico de concentração plasmática em 1 ¹ / ₂ a 3 ¹ / ₂ h.	Administrar 30 min – 1 hora antes de uma refeição ou depois das refeições.
Vitaminas, Sais Minerais, Osteoporose	Alimentos/Nutrientes	Mecanismo	Recomendações
Ácido Fólico	Alimento interfere na absorção do fármaco.	É absorvido na metade superior do intestino delgado.	Administrar sem alimento. De preferência 30min antes das refeições.
Alendronato de Sódio	Evite íons multivalentes. Cálcio, antiácidos e íons divalentes podem interferir na absorção deste fármaco.	Multivitaminas e minerais interferem na absorção e biodisponibilidade.	Administrar EM JEJUM com um copo cheio de água. Após ter engolido o comprimido <u>NÃO DEITAR</u>. Espere pelo menos 30 minutos antes de se alimentar, beber ou tomar qualquer outra medicação.
Carbonato de Cálcio	Os alimentos aumentam a absorção de carbonato de cálcio, o que pode ser vantajoso em seu uso como suplemento de cálcio.	A absorção depende de alimento e pH. Excreção principalmente pelas fezes.	Administrar com ou sem alimento. De preferência com alimento.

Retinol + Colecalciferol	Alimento não interfere no fármaco.	Rapidamente absorvido no TGI.	Administrar com ou sem alimento. <u>Não administre medicamentos diretamente na boca das crianças, utilize uma colher para pingar as gotinhas.</u>
Sulfato Ferroso	A ingestão com alimentos diminui a absorção do fármaco. A ingestão com sucos cítricos favorece a absorção.	Cereais, fibras dietéticas, chá, café, ovos e leite podem diminuir a absorção.	Recomenda-se ingerir com o estômago vazio (1 hora antes ou 2 horas depois das refeições) para facilitar o processo de absorção. Porém alguns indivíduos que apresentarem distúrbios gástricos intensos podem ingerir juntamente com alimentos para diminuir estas reações adversas. Ingerir com suco de frutas cítricas ↑ absorção.
Fármacos – HPB	Alimentos/Nutrientes	Observações	Recomendações
Doxazosina	Alimento não interfere no fármaco. O metabolismo pode ser diminuído com a Vit. D.	Rapidamente absorvida com pico de concentração plasmática entre 2-3h.	Administrar com ou sem alimento.
Finasterida	Alimento não interfere no fármaco	Rapidamente absorvida com acúmulo lento após doses múltiplas. Pico de concentração plasmática entre 1-2h.	Administrar com ou sem alimento.
Saúde da Mulher	Alimentos/Nutrientes	Observações	Recomendações
Estrogênio Conjugados	Alimento não interfere no fármaco.	Rapidamente absorvida, sofre metabolização hepática.	Administrar com ou sem alimento. Preferencialmente com alimento.
Etinilestradiol + Levonorgestrel	Alimento não interfere no fármaco.	Pico de concentração atingida em torno de 1 ¹ / ₂ h após administração.	Administrar com ou sem alimento. Tomar na mesma hora todos os dias.
Noretisterona	Coadministração com alimento altera ligeiramente a farmacocinética, porém não de forma significativa.	Rapidamente absorvida com concentração plasmática máxima entre 1-2h. Eliminação fezes e urina.	Administrar com ou sem alimento.
Sujeitos a Controle Especial	Alimentos/Nutrientes	Observações	Recomendações

Amitriptilina	A ingestão com alimentos ricos em fibras pode diminuir ou retardar a absorção do fármaco. Limitar uso de cafeína.	Rapidamente absorvida no TGI. Eliminada lentamente, sobretudo pela urina.	Não administrar com alimentos ricos em fibras ou administrar 1h antes ou 2h após refeições. Porém para reduzir irritação gástrica, administrar com alimento. Não utilizar com álcool.
Biperideno	Alimento não interfere significativamente na absorção. Usar durante ou após uma refeição, para minimizar os efeitos gastrointestinal.	Boa biodisponibilidade após administração.	Administrar com alimento. Não utilizar com álcool.
Bupropiona	Evite o álcool. A coadministração com álcool pode resultar em efeitos adversos neuropsiquiátricos e potencialização dos efeitos depressores do SNC.	A coadministração com alimentos não afeta significativamente a farmacocinética.	Administrar com ou sem alimento. Não utilizar com álcool.
Carbamazepina	Evite o álcool. A ingestão de álcool pode aumentar a sonolência e as tonturas. Toranja pode aumentar a concentração. Alimentos ricos em gorduras podem aumentar absorção.	Amplamente metabolizada no fígado, com excreção renal predominante.	Administrar durante, após ou entre as refeições.
Carbonato de Lítio	Alimento diminui efeitos gastrointestinais, não altera absorção.	A absorção é rápida e completa, não sendo metabolizado no fígado. Excreção urinária.	Administrar com alimentos para ↓ efeitos gastrointestinais. Evitar álcool durante tratamento. Beber bastante água durante tratamento.
Clorpromazina	Alimento diminui efeitos gastrointestinais, não altera absorção.	Início da ação de 30 a 60 min. Absorção rápida e excreção urinária.	Administrar com alimentos para ↓ efeitos gastrointestinais. Evitar álcool durante tratamento.
Codeína 30 mg + Paracetamol 500 mg	Alimento não interfere na absorção. Evite o álcool. O álcool pode aumentar o risco de hepatotoxicidade.	Absorção rápida com metabolismo hepático – morfina.	Administrar com alimentos para ↓ efeitos gastrointestinais – irritação gástrica. Evitar álcool durante tratamento.

Fenitoína	A ingestão com alimentos pode diminuir ou retardar a absorção do fármaco.	Possui janela terapêutica estreita, monitorar dosagem. Absorção completa com concentração plasmática máxima entre 1 e 3 h.	Não utilizar com antiácidos. Administrar 2h antes ou 2h após refeições.
Fenobarbital Sódico	A ingestão com café ou chás diminui a absorção do fármaco por formação de quelatos. Reduz a absorção do cálcio, aumenta metabolismo da vit. D.	Aumentar a ingestão de alimentos ricos em vitamina D. A suplementação de vitamina D e / ou cálcio pode ser necessária.	Administrar 1 hora antes ou 2 horas após refeições ↑ velocidade de absorção. Não administrar com café e chás. Evitar álcool durante tratamento. Durante o tratamento ↑ a ingestão de Vit. D e Cálcio. Reposição pode ser necessário.
Fluoxetina	O alimento não interfere.	Bem absorvida. É metabolizada no fígado e excretada na urina.	Com ou sem alimento. Com alimentos para ↓ o desconforto gastrointestinal.
Haloperidol	A ingestão com café ou chás diminui a absorção do fármaco por formação de quelatos.	Extensamente metabolizado pelo fígado. Concentração plasmática máxima entre 1 ^{1/2} e 6h	Administrar com ou sem alimentos. Não administrar com café e chás. NÃO UTILIZAR ÁLCOOL.
Imipramina	Não ingerir com farelo e alimentos ricos em fibras.	Rapidamente absorvido no intestino (95%) logo após administração. Concentração plasmática máxima entre 2-6h.	Administrar com alimento, alimento ↓ a irritação. Limitar uso de cafeína.
Levomepromazina	Alimento não interfere no fármaco, porém pode reduzir a irritação	A biodisponibilidade oral é de apenas 50%. Meia vida de 20h.	Administrar com alimento, alimento ↓ a irritação.
Ácido Valpróico (Valproato de Sódio)	A presença de alimento pode atrasar a absorção, porém não diminui a extensão.	Após administração atinge concentração plasmática máxima em torno de 4 horas. Sofre metabolização hepática, sendo esta, a maior rota de eliminação da droga.	Administrar com alimentos para evitar distúrbios gastrointestinais. Evitar a ingestão de leite ou derivados. Não utilizar com álcool.

Obs: As análises das possíveis interações foram feitas em quatro bases de checagem para interação: Drugs.com, Drugbank, Medscape e UP to Date, além de algumas literaturas, conforme referências. Após análise, foi adotado o de maior relevância entre as bases de checagem e referências estudadas. As informações aqui descritas NÃO substituem, bem como, não tem intuito de interferir na conduta e orientação do prescritor. Este guia tem apenas a intenção de auxiliar, de modo mais dinâmico, nas possíveis dúvidas sobre interação Medicamento X Alimento de forma referenciada.

REFERÊNCIAS

- BUSHRA, R., et al. Food-drug interactions. **Oman medical jornal**, v. 26, n. 2, p. 77-83, mar. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.5001/omj.2011.21>>. Acesso em: 27 out. 2021.
- COLLARES, E. F.; TRONCON, L. E. A. Effects of dipyron on the digestive tract. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research** [online]. v. 52, n. 2, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1414-431X20188103>>. Acesso em: 12 out. 2021.
- DRUGBANK. DrugBank online. Interaction Checker. 2021. Disponível em: <<https://go.drugbank.com>>.
- DRUGS.COM. Drugs.com: Know more. Be Sure. Interactions Checkers. 2020-2021. Disponível em: <<https://www.drugs.com>>.
- LEAL, M. M. F. V.; SILVA JÚNIOR, J. J. da. Interações fármaco nutriente: caracterização e métodos inovadores de avaliação. **Revista Rios Saúde**, v. 1, n. 4, p. 38-48, 2018. Disponível em: <https://www.unirios.edu.br/revistariossaude/media/revistas/2018/interacoes_farmaco_nutriente.pdf> Acesso em: 12 ago. 2021.
- LOPES, E. M.; CARVALHO, R. B. N. de; FREITAS, R. M. de. Análise das possíveis interações entre medicamentos e alimento/nutrientes em pacientes hospitalizados. **Einstein (São Paulo)**, São Paulo, v. 8, n. 3, p. 298-302, set. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082010000300298&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 14 ago. 2021.
- MEDSCAPE. Medscape Drug Interaction Checker. 1994-2021. Disponível em: <<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>>.
- NIKOLOVA, I., et al. Metamizole: A Review Profile of a Well-Known “Forgotten” Drug. Part I: Pharmaceutical and Nonclinical Profile. **Biotechnology & Biotechnological Equipment**, v. 26, n. 6, p. 3329-3337, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.5504/BBEQ.2012.0089>>. Acesso em: 27 out. 2021.
- UPTODATE. Uptodate Drug information. 2019. Disponível em: <<https://www.teksmedik.com/uptodate20>>.

APÊNDICE F – Lista de medicamentos utilizados pelos 102 entrevistados. Classificação nas Bases de Checagem e tipo e interação.

Medicamentos	Base de Checagem			Maior interação (usada na pesquisa)	Tipo de Interação
	Drugs.com	Medscape	Drugbank		
Alprazolam **	Maior	Moderado	Moderado	Maior	Dinâmica
Buprenorfina **	Maior	Maior	Moderado	Maior	Dinâmica
Bupropiona **	Maior	Moderado	Maior	Maior	Dinâmica/Cinética
Carisoprodol **	Maior	Moderado	Não	Maior	Dinâmica
Clorpromazina **	Maior	Moderado	Moderado	Maior	Dinâmica
Clonazepam **	Maior	Moderado	Moderado	Maior	Dinâmica
Ciclobenzaprina **	Maior	Moderado	Moderado	Maior	Dinâmica
Diazepam **	Maior	Moderado	Moderado	Maior	Dinâmica
Gabapentina **	Maior	Moderado	Moderado	Maior	Dinâmica
Haloperidol **	Maior	Moderado	Moderado	Maior	Dinâmica
Lorazepam **	Maior	Moderado	Moderado	Maior	Dinâmica
Metadona **	Maior	Moderado	Maior	Maior	Dinâmica
Morfina **	Maior	Moderado	Moderado	Maior	Dinâmica
Quetiapina **	Maior	Moderado	Moderado	Maior	Dinâmica
Fenobarbital **	Maior	Moderado	Não	Maior	Dinâmica
Pregabalina **	Maior	Moderado	Moderado	Maior	Dinâmica
Tramadol **	Maior	Maior	Moderado	Maior	Dinâmica
Zolpidem **	Maior	Não	Moderado	Maior	Dinâmica
Abiraterona *	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Cinética
Ácido Valpróico *	Moderado	Não	Moderado	Moderado	Dinâmica
Amiodarona **	Moderado	Moderado	Maior	Maior	Cinética
Amitriptilina *	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Dinâmica
Anlodipino *	Moderado	Não	Não	Moderado	Dinâmica
Atenolol *	Moderado	Não	Menor	Moderado	Dinâmica
Biperideno *	Moderado	Não	Moderado	Moderado	Dinâmica

Captopril *	Moderado	Não	Menor	Moderado	Dinâmica
Carbamazepina **	Moderado	Não	Maior	Maior	Cinética
Carvedilol *	Moderado	Não	Menor	Moderado	Cinética
Celecoxibe *	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Cinética
Citalopram *	Moderado	Não	Moderado	Moderado	Cinética
Clopidogrel *	Moderado	Não	Moderado	Moderado	Cinética
Desvenlafaxina *	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Dinâmica
Dexclorfeniramina *	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Cinética
Doxazosina *	Moderado	Não	Moderado	Moderado	Dinâmica
Duloxetine *	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Cinética
Enalapril *	Moderado	Não	Não	Moderado	Dinâmica
Escitalopram *	Moderado	Não	Moderado	Moderado	Cinética
Espironolactona *	Moderado	Não	Moderado	Moderado	Dinâmica
Fenitoína **	Moderado	Não	Maior	Maior	Cinética
Fluoxetine *	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Cinética
Furosemida *	Moderado	Não	Moderado	Moderado	Dinâmica
Ginkgo Biloba *	Moderado	Não	Não	Moderado	Dinâmica
Hidroclorotiazida *	Moderado	Não	Moderado	Moderado	Dinâmica
Imipramina *	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Dinâmica
Isossorbida *	Moderado	Não	Moderado	Moderado	Dinâmica
Lítio *	Moderado	Não	Moderado	Moderado	Dinâmica
Losartana *	Moderado	Não	Não	Moderado	Dinâmica
Naratriptano *	Moderado	Não	Moderado	Moderado	Dinâmica
Nortriptilina *	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Dinâmica
Paroxetina *	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Cinética
Prometazina *	Moderado	Moderado	Não	Moderado	Dinâmica
Propranolol *	Moderado	Não	Menor	Moderado	Dinâmica/Cinética
Sertralina *	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Cinética
Topiramato *	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Dinâmica
Trazodona *	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Dinâmica
Venlafaxina *	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Dinâmica/Cinética
AAS	Não	Não	Não	Não	Não

Alendronato	Não	Não	Não	Não	Não
Alopurinol	Não	Não	Não	Não	Não
Atorvastatina	Não	Não	Não	Não	Não
Beclometasona	Não	Não	Não	Não	Não
Bisacodil	Não	Não	Menor	Menor	Dinâmica
Carbonato Calcio + Vit. D	Não	Não	Não	Não	Não
Cefalexina	Não	Não	Menor	Menor	Dinâmica
Certolizumabe*	Não	Não	Moderado	Moderado	Cinética
Cilostazol	Não	Não	Menor	Menor	Cinética
Deflazacort	Não	Não	Não	Não	Não
Diclofenaco	Não	Não	Não	Não	Não
Digoxina	Não	Não	Não	Não	Não
Famotidina	Não	Não	Não	Não	Não
Flunarizina*	Não	Não	Moderado	Moderado	Dinâmica
Formoterol + Budesonida*	Não	Moderado	Moderado	Moderado	Cinética
Gliclazida	Não	Não	Não	Não	Não
Glucosamina + Condroitina	Não	Não	Não	Não	Não
Insulina	Não	Não	Não	Não	Não
Ipratrópio*	Não	Não	Moderado	Moderado	Dinâmica
Levonorgestrel + Etinilestradiol	Não	Não	Não	Não	Não
Levotiroxina	Não	Não	Não	Não	Não
Magnésio	Não	Não	Menor	Menor	Dinâmica
Medroxiprogesterona	Não	Não	Não	Não	Não
Metformina*	Não	Não	Moderado	Moderado	Cinética
Metotrexato	Não	Não	Não	Não	Não
Nicotina*	Não	Não	Moderado	Moderado	Cinética
Omega 3	Não	Não	Não	Não	Não
Omeprazol	Não	Não	Menor	Menor	Cinética
Pantoprazol	Não	Não	Não	Não	Não
Piridostigmina	Não	Não	Não	Não	Não
Piridoxina + Diclofenaco + Tiamina + Vit. B12	Não	Não	Não	Não	Não

Prednisona	Não	Não	Não	Não	Não
Salbutamol	Não	Não	Não	Não	Não
Sinvastatina	Não	Não	Menor	Menor	Cinética
Sulfato Ferroso	Não	Não	Não	Não	Não
Tenofovir	Não	Não	Menor	Menor	Dinâmica
Teofilina**	Não	Não	Maior	Maior	Cinética
Trimedal (Paracetamol, Fenilefrina, Dimetindeno, Ac. Ascórbico)	Não	Não	Não	Não	Não
Varfarina	Não	Não	Não	Não	Não
Verapamil*	Não	Não	Moderado	Moderado	Cinética
Vit. B12	Não	Não	Não	Não	Não
Vit. D	Não	Não	Não	Não	Não
Loratadina	Não	Não	Não	Não	Não
Vildagliptina	Não	Não	Não	Não	Não
Timolol	Não	Não	Menor	Menor	Cinética
Colágeno	Não	Não	Não	Não	Não
Etoricoxibe	Não	Não	Menor	Menor	Cinética
Ibuprofeno	Não	Não	Não	Não	Não
Betametasona	Não	Não	Não	Não	Não
Levomepromazina*	Moderado	Não	Moderado	Moderado	Cinética
Meloxicam	Não	Não	Não	Não	Não
Aciclovir*	Não	Não	Moderado	Moderado	Cinética
Finasterida	Não	Não	Não	Não	Não
Cartilagem de tubarão	Não	Não	Não	Não	Não

**ANEXO A – Declaração de autorização e conhecimento da pesquisa pela SMS –
Joinville – SC**

Secretaria da Saúde



Ofício nº 096/2019/SMS/GAB/GTES

Joinville, 04 de outubro de 2019.

Assunto: Parecer Projeto de Pesquisa

Em resposta à solicitação de autorização para realização de um projeto de pesquisa intitulado: “**Análise de interações medicamentosas em pacientes com dor tratados com codeína em uma Unidade Básica de Saúde do município de Joinville-SC**”, tendo como responsável Ricardo Chiste Costanzi, sob orientação do profº Juliano Ferreira, UFSC. Informamos:

A Secretaria Municipal da Saúde de Joinville, através da Gestão do Trabalho e Educação na Saúde, após análise de viabilidade e anuência junto a Coordenação da Unidade Básica de Saúde da Família Aventureiro I (Indianara), referida no projeto como campo de pesquisa, entendendo não haver prejuízos e ônus ao município, atestando a existência de infraestrutura necessária ao desenvolvimento da pesquisa e para atender eventuais problemas dela resultantes, autorizando desta forma a pesquisa e comprometendo-se a cumprir os termos da Resolução 466/12, assim consideramos favorável o parecer por interesse do serviço público.

Solicitamos que a responsável apresente em mãos esta autorização e o projeto de pesquisa ao Coordenador local, para o início das atividades.

Após a conclusão da pesquisa e resultados obtidos, solicitamos ao responsável que apresente sugestões de melhorias a partir dos dados coletados e da bibliografia fundamentada, devendo ser encaminhada ao GTES, por e-mail (ses.ngp.gtes@joinville.sc.gov.br).

Parecer Final: **Deferido.**

Atenciosamente,


 Prefeitura Municipal de Joinville
Bruna D. B. Landmann
 Coordenação Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde – GTES
 Coordenação GTES
 Mat. 49095

Rua Araranguá, 397 - América - 89204-310
 Contato: (47) 3481-5167
www.joinville.sc.gov.br

ANEXO B – Parecer Consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES COM DOR TRATADOS COM CODEÍNA EM UMA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE JOINVILLE - SC

Pesquisador: RICARDO CHISTE COSTANZI

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 25589619.0.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.688.855

Apresentação do Projeto:

Trata o presente de projeto de dissertação de mestrado de Ricardo Chiste Costanzi, do Programa de Pós Graduação em Farmacologia (Mestrado Profissional), orientado por Juliano Ferreira.

Trata-se de estudo observacional descritivo quantitativo, retrospectivo, investigando as possíveis interações medicamentosas em pacientes com dor crônica tratados com codeína, com previsão de 200 participantes. A pesquisa será realizada em uma Unidade de Saúde da Família do município de Joinville (SC), subordinada a Secretaria Municipal de Saúde.

METODOLOGIA: segundo os pesquisadores:

"A pesquisa será realizada na Unidade de Saúde da Família Aventureiro 1, localizada no município de Joinville, Santa Catarina, subordinada a Secretaria Municipal de Saúde. Dada a submissão do projeto para análise nas comissões de ética no mês de novembro de 2019, como o aguardo na devolução parecer devido pandemia, estima-se início da coleta de dados para junho de 2021. Os dados serão obtidos até o mês de setembro de 2021. Nenhum procedimento com os pacientes será iniciado antes da aprovação do projeto pelos Comités de Ética. Os sujeitos serão recrutados após análise, retrospectivo a um ano do início da pesquisa, do histórico de dispensação do paciente e/ou prontuários, via sistema de informação OLOSTECH®, em uso de codeína na atenção

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401

Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400

UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3721-6094

E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 4.688.855

básica pela Secretaria de Saúde do Município. A pesquisa será divulgada aos prescritores das unidades a qual o farmacêutico/pesquisador presta suporte, supervisiona. Os participantes da pesquisa poderão ser encaminhados por profissionais prescritores. Pacientes com dor por mais de trinta dias, em uso de codeína pelo mesmo período, serão convidados para participar da pesquisa. Os dados da pesquisa decorrerão do sistema OLOSTECH® – dispensação e/ou prontuário - através da análise dos relatórios extraídos, retrospectivo a um ano do início da pesquisa, que serão compilados em planilhas. Questionários serão aplicados aos pacientes elegíveis, para a coleta de dados sociodemográficos, clínicos e farmacoterapêuticos. Os medicamentos registrados no sistema, além dos autorreferidos na entrevista, serão alvos para análise de interação. O número total de medicamentos utilizados pelos pacientes e as associações com a codeína, extraídas do sistema de informação e questionários, constituirá planilhas no Excel®, separadas por classe terapêutica, para análise das possíveis interações e quantificação. Por meio dos relatórios do sistema e dos questionários aplicados, as diversas variáveis, em consonância com os objetivos do estudo, serão analisadas. As variáveis sociodemográficas analisadas consistirão: gênero, idade, escolaridade e etnia. Quanto aos dados clínicos, peso e altura para a identificação do índice de massa corporal (IMC) e a escala da dor (EVA). Para análises das prescrições contendo codeína em relação às interações medicamentosas potenciais (que expressam a possibilidade de ocorrência de uma interação), utilizar-se-á duas bases informatizadas: Drug Interaction Checker, do drugs.com, Drug Interaction Checker, do Medscape, Lexi-Interect, do Lexicomp.

As interações medicamentosas serão classificadas de acordo com sua intensidade em níveis: moderado ou significativo (Moderadamente significativo clinicamente, evitar essas combinações e usá-las apenas em circunstâncias especiais. Pode levar a piora do estado clínico do paciente, onde a terapia medicamentosa deve ser avaliada e/ou alterada) e maior ou grave (Altamente significativo clinicamente, evitar as combinações, os riscos superam os benefícios. Potencialmente graves e fatais ou que causam debilidade ao estado clínico do paciente e requer imediata intervenção médica). Será adotado o maior nível de intensidade nos casos de diferenças na classificação entre as bases de dados. Não serão analisadas as interações menor ou leve por serem minimamente significativas clinicamente. A pesquisa de avaliação do efeito, reações adversas autorreferida, sugestiva, comparação com escala da dor, percepção multiprofissional dos pacientes passíveis de interação, terão os dados obtidos na entrevista através da aplicação de questionário, que posteriormente serão compilados em planilhas no Excel®. As entrevistas serão realizadas pelo pesquisador proponente.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 4.688.855

Critério de Inclusão: pacientes adultos e idosos (> 18 anos), de qualquer gênero ou etnia, com dor contínua, mais de trinta dias e em uso de codeína por mais de trinta dias. Aceitar participar da pesquisa e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, após esclarecimento sobre o estudo. Tanto a seleção dos participantes quanto o recrutamento para a realização da entrevista ocorrerão após aprovação dos Comitês de Ética.

Critério de Exclusão: crianças ou adolescentes (< 18 anos), paciente que não apresente dor por mais de trinta dias, pacientes com dor aguda, por exemplo, pós-cirurgia, e que utilizam o medicamento para tosse ou outros fins não sendo dor. Como pretende-se avaliar a dor autopercebida que é de natureza subjetiva serão excluídos os pacientes que não tiverem condições de descrever sua intensidade de dor.

Objetivo da Pesquisa:

Analisar as possíveis interações medicamentosas das prescrições dos usuários do SUS com dor crônica e em uso de codeína dispensadas na atenção primária.

Objetivos Secundários:

- a) Verificar a frequência de potenciais interações e conhecer o perfil dos pacientes tratados com codeína: características sociodemográficas, causa/ diagnóstico, local da dor;
- b) Avaliar, através de questionário, a resposta do efeito; melhora, piora, abandono, nos pacientes passíveis de interação em tratamento com codeína;
- c) Registrar o acometimento de reações adversas autorreferida, sugestiva, através de questionário, com uso de codeína nos pacientes identificados com possíveis interações;
- d) Comparar as prescrições com codeína, com a escala da dor (dia da entrevista), ao paciente submetido a um questionário, com o que dispõe seu uso na diretriz da dor;
- e) Desenvolver material de treinamento para equipe multiprofissional e folder sobre dor crônica e uso de opioides;
- f) Propor, junto a Comissão de Farmacoterapia da Secretaria de Saúde, melhorias no sistema de informação com a inserção de aviso de possível interação com fármacos prescritos com codeína e um fluxo para acompanhamento dos pacientes com dor, em uso de opioides, passíveis de interação, na atenção básica do município.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores:

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 4.688.855

Riscos:

Os riscos deste projeto são mínimos (inerentes a vida), posto que não haverá intervenção sobre os pacientes. Os riscos referentes às perturbações da integridade física (acidentes referentes ao deslocamento até a Unidade Básica, dentro da UBS e ao retornar para seus domicílios) e psíquica (instabilidade emocional) dos envolvidos, caso se concretizem, serão gerenciados pelo pesquisador responsável que tomará todas as providências necessárias para resolução e arcará com os custos advindos disso. A possibilidade de vazamento das informações existe, porém é remota, posto que, a coleta de dados e entrevistas foram centralizadas no pesquisador responsável.

Benefícios:

Os benefícios dessa pesquisa incluem desenvolver um folder sobre dor crônica e uso de opioides, desenvolver material de treinamento para equipe multiprofissional. Será proposto à Comissão de Farmacoterapia da Secretaria de Saúde (CFT), que dentre suas atribuições; “estabelecer normas de prescrição e dispensação de medicamentos e desenvolver e validar protocolos terapêuticos e de acesso a medicamentos” (JOINVILLE, 2017), melhorias no sistema de informação com a inserção de aviso de possível interação com a codeína, no prescrever e dispensar deste fármaco, e um fluxo para acompanhamento dos pacientes com dor crônica em uso de codeína, passíveis de interação, na atenção básica do município de Joinville–SC propiciando melhor assistência ao paciente e otimização do processo. Ainda a interação direta com o farmacêutico irá permitir melhora do relacionamento do paciente com a equipe de saúde, resolução de dúvidas, correção de práticas indevidas com medicamentos e encaminhamento de outras queixas do indivíduo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta pertinência e está embasada na literatura. A metodologia é clara e a pesquisa tem potencial para contribuir com o conhecimento na área e com a qualificação do atendimento no SUS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A folha de rosto vem assinada pelo pesquisador responsável e pela autoridade institucional competente, o Coordenador do Mestrado Profissional em Farmacologia. Apesar de datada de novembro de 2019, verificamos que o Coordenador permanece sendo o Prof. Leandro José Bertoglio.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 4.688.855

Consta declaração da Secretaria da Saúde de Joinville, firmada pela Coordenação Gestão do Trabalho e da Educação em Saúde.

O cronograma informa que a coleta de dados aconteceu a partir de 01/06/2021.

O orçamento informa despesas de R\$ 1.390,00 com financiamento próprio.

Consta do projeto o questionário a ser aplicado aos participantes.

O TCLE cumpre as exigências da Resolução 466/12.

Recomendações:

Este CEP aceita documentos assinados escaneados e documentos com assinatura digital sem questionar ou verificar a sua autenticidade. Isso pressupõe que o pesquisador responsável (ou seu delegado), que carregou o documento na Plataforma Brasil ao fazer o acesso com nome de usuário e senha, responsabiliza-se pela sua autenticidade e por eventuais consequências decorrentes dessa situação. Recomendamos aos pesquisadores que, para fins de eventual verificação, guardem em seus arquivos todos os documentos originais assinados manual ou digitalmente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Providências tomadas para resolver as pendências apontadas em parecer anterior:

- (1) O registro da UFSC enquanto instituição proponente, com CNPJ, foi resolvido no formulário-padrão da Plataforma Brasil;
- (2) Foi removida, no TCLE, a solicitação para informação de RG.

Considerando que todas as pendências foram resolvidas, e a decisão do Comitê em reunião ordinária acerca da possibilidade de aprovação do presente protocolo sem que houvesse necessidade de análise em nova reunião (desde que resolvidas as pendências), o parecer é favorável à aprovação.

Lembramos aos senhores pesquisadores que, no cumprimento da Resolução 466/12, o CEP/SH/UFSC deverá receber, por meio de notificação, os relatórios parciais sobre o andamento da pesquisa e o relatório completo ao final do estudo.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 4.688.855

Qualquer alteração nos documentos apresentados deve ser encaminhada para avaliação do CEP/SH. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e as suas justificativas. Informamos, ainda, que a versão do TCLE a ser utilizada deverá obrigatoriamente corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1452944.pdf	28/04/2021 13:19:06		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_CODEINA_CORRECAO_2021.pdf	28/04/2021 13:16:51	RICARDO CHISTE COSTANZI	Aceito
Outros	Carta_Resposta_2.pdf	28/04/2021 13:15:18	RICARDO CHISTE COSTANZI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	PROJETO_CODEINA_TCLE_2.pdf	28/04/2021 13:14:58	RICARDO CHISTE COSTANZI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_Projeto_Pesquisa_SMS_JOINVILLE.pdf	03/04/2021 22:41:29	RICARDO CHISTE COSTANZI	Aceito
Folha de Rosto	Ricardo_Chiste.pdf	06/11/2019 15:39:34	RICARDO CHISTE COSTANZI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 4.688.855

FLORIANOPOLIS, 04 de Maio de 2021

Assinado por:
Nelson Canzian da Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br