



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA**

ESAÚ MIARFE DE JESUS SILVA

**ESTRATÉGIAS PARA O APRAZAMENTO DE MEDICAMENTOS DE PACIENTES:
DESENVOLVIMENTO DE UM MANUAL DE ORIENTAÇÃO**

BRASÍLIA, 2023

Universidade de Brasília

Faculdade de Ceilândia – FCE/ UnB

Curso de Farmácia

ESAÚ MIARFE DE JESUS SILVA

**ESTRATÉGIAS PARA O APRAZAMENTO DE MEDICAMENTOS DE PACIENTES:
DESENVOLVIMENTO DE UM MANUAL DE ORIENTAÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutico, na Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia.

Orientador: Prof(a). Dra. Dayani Galato

Co-orientador: Prof(a). Dra. Pamela Alejandra Escalante Saavedra

BRASÍLIA, 2023

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Me Miarfe de Jesus Silva, Esaú
 Estratégias para o aprazamento de medicamentos de
pacientes: desenvolvimento de um manual de orientação / Esaú
Miarfe de Jesus Silva; orientador Dayani Galato; co
orientador Pamela Alejandra Escalante Saavedra. --
Brasília, 2023.
 52 p.

 Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, 2023.

 1. Medicamentos de Uso Contínuo. 2. revisão de uso de
medicamentos. 3. uso de medicamentos. 4. reconciliação de
medicamentos. 5. erros de medicação. I. Galato, Dayani,
orient. II. Alejandra Escalante Saavedra, Pamela , co
orient. III. Título.

Agradecimentos

Gostaria de expressar meus sinceros agradecimentos a todas as pessoas que me apoiaram e colaboraram ao longo da minha trajetória acadêmica. Agradeço primeiramente a Deus, às minhas orientadoras Dra. Dayani Galato e Dra. Pamela Alejandra Escalante Saavedra pelo incentivo, orientação e dedicação, que me guiaram em todos os momentos e me ajudaram a desenvolver este trabalho com qualidade. Agradeço também aos professores, colegas, membros da banca Dra. Emilia Vitória e Me. Samia Jucá e a ilustradora Klarisse Karine Lima Maracaipe que contribuíram de alguma forma para a elaboração deste estudo, seja por meio de sugestões, críticas ou qualquer outra forma de apoio.

Não posso deixar de agradecer à minha família, pela compreensão, pelo incentivo e pela paciência nos momentos em que precisei me dedicar exclusivamente a este trabalho. Por fim, agradeço a todos que acreditaram em mim, me incentivaram e me inspiraram ao longo de todo o processo. Sem a ajuda e apoio, não teria sido possível concluir este trabalho acadêmico. Por isso, reitero meus sinceros agradecimentos a todos vocês.

Resumo

Objetivo: desenvolver um material de orientação para profissionais de saúde sobre aprazamento de medicamentos. **Métodos:** trata-se de uma revisão de literatura a partir da análise documental de outros manuais de orientação sobre uso de medicamentos e elaboração de um manual contendo mapas mentais e também o processo de aprazamento. **Resultados:** um manual de orientação com os seguintes tópicos, regras gerais para o aprazamento de medicamentos, regras específicas para medicamentos ou classes de medicamentos, fatores farmacêuticos que podem interferir no aprazamento dos medicamentos, fatores clínicos que interferem no aprazamento, fatores sociais que podem interferir no aprazamento e um algoritmo para nortear o aprazamento de medicamentos. O processo de aprazamento foi dividido em cinco etapas, sendo a primeira a obtenção da lista reconciliada de medicamentos, a segunda etapa a análise das características individuais de cada medicamento, a terceira a avaliação geral de possíveis interações entre os medicamentos com vistas a identificar o que pode ser administrado junto (simplificação) e o que não pode, posteriormente analisa-se a comodidade do aprazamento a rotina do paciente e posteriormente a revisão de todo o processo o que inclui a proposta de aprazamento realizado. **Conclusão:** O aprazamento de medicamentos deve ser entendido como um processo dinâmico. Para a avaliação do aprazamento, os resultados de efetividade e segurança devem ser destacados em relação à comodidade do tratamento.

Palavras – chave: Medicamentos de Uso Contínuo; uso de medicamentos; revisão de uso de medicamentos; erros de medicação; reconciliação de medicamentos;

Abstract and Keywords (atualizar a tradução)

Objective: to develop guidance material for health professionals on medication scheduling. **Methods:** this is a literature review based on the document analysis of other guidance manuals on medication use and the elaboration of a manual containing mental maps and also the scheduling process. **Results:** an orientation manual with the following topics, general rules for scheduling medications, specific rules for medications or classes of medications, pharmaceutical factors that can interfere with scheduling medications, clinical factors that interfere with scheduling, social factors that can interfere with scheduling, and an algorithm to guide medication scheduling. The scheduling process was divided into five steps, the first being obtaining the reconciled list of medications, the second step analyzing the individual characteristics of each medication, the third the general assessment of possible interactions between medications in order to identify what can be administered together (simplification) and what cannot, subsequently analyzing the convenience of scheduling the patient's routine and subsequently reviewing the entire process, which includes the proposed scheduling. **Conclusion:** Medication scheduling must be understood as a dynamic process. For the evaluation of the delay, the results of effectiveness and safety must be highlighted in relation to the convenience of the treatment.

Keywords: Continuous Use Medications; medication use; medication use review; medication errors; medication reconciliation;

Listas de tabelas

Tabela 1 - Estimativa da concentração plasmática após 7 doses.....	22
--	----

Lista de quadros

Quadro 1 - Proposição de sumário para o manual de aprazamento de medicamentos para profissionais de saúde.....	36
--	----

Lista de figuras

Figura 1 - Perfil de concentração plasmática vs tempo.....	23
Figura 2 - Mapa conceitual de regras gerais para o aprazamento de medicamentos.....	37
Figura 3 - Algoritmo para nortear o aprazamento de medicamentos.....	38

Lista de siglas

AINEs - anti-inflamatórios não esteroides

OMS – Organização Mundial da Saúde

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. REVISAO DA LITERATURA	10
2.1. POLIFARMACIA	10
2.2 REGIME DE MEDICAMENTOS.....	14
2.3 FATORES FARMACÊUTICOS.....	16
2.3.1 FARMACOCINÉTICA.....	16
2.3.1.1 ABSORÇÃO.....	16
2.3.1.2 MODELOS COMPARTIMENTAIS FARMACOCINÉTICOS.....	19
2.3.1.3 DISTRIBUIÇÃO.....	20
2.3.1.4 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO DE DOSES REPETIDAS.....	21
2.3.1.5 ESTADO DE EQUILÍBRIO.....	23
2.3.1.6 METABOLISMO E ELIMINAÇÃO.....	25
2.3.1.7 MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO.....	26
2.3.1.8 DEPURAÇÃO PLASMÁTICA E TAXA DE EXTRAÇÃO.....	27
2.3.1.9 VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO.....	28
2.3.1.10 CINÉTICA DE PRIMEIRA ORDEM E ORDEM ZERO.....	29
2.3.2 FARMACODINÂMICA.....	30
2.4 FATORES FISIOLÓGICOS E SOCIAIS.....	31
3. JUSTIFICATIVA.....	32
4. OBJETIVOS GERAIS E ESPECÍFICOS.....	33
4.1 OBJETIVO GERAL.....	33
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
5. METODOS.....	34
5.1 TIPO DE ESTUDO.....	34
5.2 DEFINIÇÃO DA ESTRUTURA DO MANUAL.....	34
5.3 FONTES DE DADOS.....	34
5.4 ELABORAÇÃO DO MANUAL E DESENVOLVIMENTO DO ALGORITMO....	34
5.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS DO ESTUDO.....	35
6. RESULTADOS.....	36
7. DISCUSSÃO.....	40
8. CONCLUSÃO.....	42
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	44

1. INTRODUÇÃO

Em 1985, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu como condições para o uso racional de medicamentos, que os pacientes recebam medicamentos adequados às suas necessidades clínicas, em doses que atendam às suas necessidades individuais, por um período de tempo adequado e ao menor custo para eles e sua comunidade, caso o uso do medicamento não se enquadre nessas condições, é considerado uso irracional (WHO, 1987). Mesmo tendo sido publicado há muitos anos, esta definição é válida até os dias atuais.

Estimou-se, de acordo com a OMS, que mais de 50% dos medicamentos são prescritos, dispensados, vendidos ou usados de maneira inadequada (WHO, 2002). São exemplos de uso irracional: a combinação inadequada de medicamentos, uso de medicamentos sem indicadores e em desacordo com diretrizes clínicas, dosagens inapropriadas, seleção inadequada de medicamentos, observado no uso de antimicrobianos para infecções não bacterianas, e uso inadequado, como por exemplo, na automedicação com medicamentos que exigem prescrição médica (ZHANG et al, 2015). Além disso, por vezes a polifarmácia pode ser inapropriada ou problemática.

Um relatório publicado pelo *King's Fund*, no Reino Unido, descreve o termo "polifarmácia apropriada", como aquela que ocorre por meio de prescrição para um indivíduo com condições complexas ou vários problemas de saúde, cuja terapia farmacológica foi otimizada e selecionada com base nas melhores evidências. Neste sentido, reconhece-se que os pacientes podem se beneficiar de vários medicamentos, desde que estejam baseados em evidências e de acordo com as necessidades clínicas dos pacientes (DUERDEN; PAYNE; AVERY, 2013).

Estes mesmos autores também elencaram o termo "polifarmácia problemática", quando os medicamentos são prescritos de forma inadequada e os benefícios não são percebidos ou os danos são superiores. Outras situações problemáticas são as combinações de medicamentos com interações medicamentosas clinicamente significantes, além do uso de novos medicamentos para o manejo de eventos adversos causados por outros fármacos, o que causa uma cascata iatrogênica (DUERDEN; PAYNE; AVERY, 2013).

Um estudo transversal envolvendo a análise de prescrições dispensadas para mais de 300.000 adultos na Escócia demonstrou que o número de medicamentos

dispensados era a característica mais fortemente associada às interações medicamentosas potencialmente graves. Neste sentido, 81% dos pacientes que receberam um número maior que 15 medicamentos foram expostos a interações potencialmente graves em comparação com 11% daqueles pacientes que receberam de dois a quatro medicamentos (GUTHRIE et al., 2015). Quanto às interações, para aquelas que estão relacionadas ao processo de absorção, mudanças no aprazamento podem diminuir a possibilidade de sua ocorrência.

As diretrizes clínicas orientam a farmacoterapia e trazem melhorias clinicamente significativas no cuidado à saúde de pessoas com condições crônicas, no entanto, podem conduzir a polifarmácia (HUGHES; MCMURDO; GUTHRIE, 2013). Neste sentido, o processo de reconciliação de medicamentos e de aprazamento poderia auxiliar na redução de sobreposição de tratamentos.

Entende-se por regime de medicação ou regime de dosagem a maneira específica de tomar um medicamento, incluindo formulação, via de administração, dose, intervalo entre as doses e duração do tratamento. O número de doses por determinado período de tempo; o tempo decorrido entre as doses (por exemplo, a cada seis horas) ou o horário em que as doses devem ser administradas (por exemplo, às 8h e às 16h diariamente); e a quantidade de um medicamento (o número de cápsulas, por exemplo) a ser administrado em cada horário específico de administração (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2022). Geralmente, quanto mais complexo o regime, maior a chance do paciente cometer erros e por isso deve ser orientado (GALATO et al, 2022).

Portanto, o maior número de medicamentos, diferentes formas de dosagem e dosagens múltiplas no decorrer do dia tornam o regime medicamentoso complexo (GEORGE et al., 2004; GALATO et al, 2022). Vale ressaltar que existe associação entre regime de medicação complexo e eventos adversos a medicamentos com piores resultados clínicos (WILLSON et al 2014; AL-MAMUN et al, 2022).

Em função disso é importante a atuação do farmacêutico por meio da revisão de medicamentos, uma avaliação estruturada dos medicamentos de um paciente com o objetivo de otimizar o uso e melhorar os resultados terapêuticos. Isto implica detectar problemas relacionados e recomendar intervenções (PHARMACEUTICAL CARE NETWORK EUROPE, 2016), na maior parte das vezes estas intervenções estarão relacionadas a características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, além de características fisiológicas dos pacientes (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

Contudo, as preferências dos pacientes e questões sociais como grau de escolaridade e falta de apoio podem também levar a necessidade de modificação nos tratamentos, mesmo que isso possa comprometer em parte a efetividade e segurança dos tratamentos. Neste sentido, este projeto visa desenvolver um material de orientação para profissionais da saúde sobre aprazamento de medicamentos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 POLIFARMÁCIA

A definição mais comumente relatada de polifarmácia ou polimedicação é a utilização de cinco ou mais medicamentos por dia (MASNOON *et al.*, 2017). Além disso, estudos mostram um aumento acentuado da polifarmácia excessiva, conceituada como a ingestão simultânea de 10 ou mais medicamentos diferentes (HELLEMANS *et al.*, 2021). Tanto a polifarmácia quanto a polifarmácia excessiva aumentam o risco de morte prematura de três a quatro vezes (PALLESEN *et al.*, 2022).

A expectativa de vida melhorou drasticamente nas últimas décadas e agora ultrapassa a idade de 73 anos de acordo com estimativas globais (WHO, 2020), no entanto, o número de pessoas com ou em risco de doenças crônicas, como diabetes, doenças cardiovasculares e obesidade também está crescendo rapidamente. Segundo a pesquisa Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL BRASIL 2019), a frequência de diagnóstico médico de hipertensão arterial foi de 24,5% e 7,4% para diabetes, no ano de 2021 as frequências aumentaram, para 26,3% e 9,1%, respectivamente (BRASIL, 2020; 2022), o que pode ter sido em parte associada à pandemia.

As pessoas que possuem condições crônicas geralmente têm várias condições em vez de uma única (VIOLAN *et al.*, 2014). O termo “multimorbidade” é usado para designar as múltiplas condições de saúde, condições de saúde de longo prazo que requerem cuidados complexos e contínuos. A multimorbidade é comum e aumentou em prevalência nos últimos anos, globalmente, estima-se acometer uma em cada três pessoas. E a probabilidade de sua ocorrência aumenta significativamente com a idade (NGUYEN *et al.*, 2019).

Em pesquisa de saúde, no Reino Unido, em 2016, 56% dos indivíduos com 85 anos ou mais tomavam cinco ou mais medicamentos, em comparação com 9%

daqueles com idade entre 45 e 54 anos. Um estudo de 180.815 registros de cuidados primários constatou que entre os pacientes com duas comorbidades, 20,8% receberam de quatro a nove medicamentos e 1,1% receberam dez ou mais medicamentos. Em contraposição, os pacientes com seis ou mais comorbidades, esses valores aumentaram para 47,7% e 41,7%, respectivamente, tendo como principal fator associado a multimorbidade, a polimedicação (PAYNE *et al.*, 2014).

Indivíduos com mais de 65 anos são os maiores consumidores de medicamentos e evidências mostram que mais de 50% dos pacientes idosos estão tomando pelo menos um medicamento que não é clinicamente necessário (MAHER; HANLON; HAJJAR, 2014). Outro estudo, dinamarquês, mostrou que 50% dos adultos com 60 anos foram expostos à polifarmácia (CHRISTENSEN *et al.*, 2019).

Adultos com deficiência intelectual, especialmente aqueles com condições médicas crônicas adicionais, podem experimentar polifarmácia por causa de vários tratamentos, outras condições associadas em pacientes mais jovens incluem diabetes, doenças cardíacas, acidente vascular cerebral e câncer (HAIDER *et al.*, 2014).

A prevalência da polifarmácia é alta em adultos que residem em instituições de longa permanência, são mais frágeis e vulneráveis que as populações residentes na comunidade, geralmente necessitam de assistência para realização das atividades diárias, possuem vários problemas médicos e comprometimento cognitivo que geralmente justificam o tratamento farmacológico. Até 91% dos pacientes em cuidados prolongados tomam pelo menos cinco medicamentos diariamente (JOKANOVIC *et al.*, 2015).

Outro ponto a considerar é a quantidade de consultas médicas, pacientes que consultaram um maior número de instituições médicas apresentaram maior probabilidade de apresentar polifarmácia, independentemente do número ou tipo de comorbidades, em relação aos que consultaram menos instituições. Em vista disso, é importante que os farmacêuticos coletem informações sobre medicamentos de forma mais ativa para conduzir a revisões apropriadas de medicamentos e evitar que os pacientes fiquem mais vulneráveis à polifarmácia (SUZUKI *et al.*, 2020).

Em análise transversal realizada no Reino Unido com dados da atenção primária, obteve-se como fatores de risco associados à polifarmácia excessiva: a fragilidade, multimorbidade, obesidade e baixo estado de saúde física e mental. Para evitar a polifarmácia excessiva e seus possíveis efeitos desfavoráveis, deve-se

realizar uma revisão cuidadosa e uma adequação da medicação, especialmente em pacientes com multimorbidades, obesos e frágeis (RIECKERT *et al.*, 2018).

A necessidade de tomar vários medicamentos tem sido relacionada aos maiores custos de saúde e aumento do risco de eventos adversos a medicamentos (EAMs), interações medicamentosas, erros de medicação, não adesão à medicação, redução da capacidade funcional, quedas (MAHER; HANLON; HAJJAR, 2014), hospitalização e prescrição inadequada (DAVIES *et al.*, 2020).

Também pode estar associada a inúmeros resultados de saúde ruins, como potenciais efeitos adversos de múltiplos medicamentos, especialmente entre adultos mais velhos com multimorbidade, incluindo um risco aumentado de morte. Sugere-se um aumento de 3% no risco de morte associado a cada medicamento adicional prescrito, mostrando a necessidade de prescrição mais criteriosa em idosos. Para contornar este agravo os prescritores podem, por exemplo, considerar se o tempo de benefício de certos medicamentos supera a expectativa de vida potencial do paciente e permanecer atentos quanto à cascata de prescrição (DAVIES *et al.*, 2022).

A cascata de prescrição ou cascata iatrogênica ocorre quando um novo medicamento é prescrito para "tratar" uma reação adversa associada a outro medicamento, o evento adverso é interpretado como uma nova condição médica (MCCARTHY; VISENTIN; ROCHON, 2019). Um exemplo é a prescrição de um inibidor da bomba de prótons para reduzir os efeitos adversos gastrointestinais associados aos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). As cascatas de prescrição resultantes de reações adversas não reconhecidas e reconhecidas colocam o paciente em maior risco de danos e contribuem diretamente para a polifarmácia (SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2019).

As cascatas podem ser identificadas e a polifarmácia inapropriada evitada, por meio da revisão da farmacoterapia, verificando se o evento pode estar relacionado a uma terapia medicamentosa previamente prescrita, sintoma que pode representar um evento adverso de medicamentos ou uma reação adversa esperada. O medicamento inicial poderia ser substituído por uma alternativa mais segura ou a dose poderia ser reduzida, eliminando potencialmente a necessidade da terapia medicamentosa subsequente (ROCHON; GURWITZ, 2017).

As condições crônicas são frequentemente tratadas de acordo com as diretrizes clínicas de uma única doença e a adesão à diretrizes para várias condições crônicas concomitantes pode levar a resultados adversos devido a complicações de

vários medicamentos para várias condições médicas (ONG; LEE; LEE, 2020). Além de resultar em regimes medicamentosos complexos devido a utilização de um grande número de medicamentos todos os dias, aumentam a carga de medicamentos, um conceito que refere-se ao número de comprimidos, cápsulas ou outras formas de dosagem que uma pessoa toma regularmente (CLINICAL INFO; HIV INFO, 2021).

Há de considerar os objetivos e preferências dos pacientes para orientação do tratamento, de modo que a carga do tratamento torne-se pouco desagradável na vida diária. Sendo necessário diretrizes de práticas clínicas voltadas para fornecer cuidados centrados no paciente ao invés de cuidados focados na doença (ONG; LEE; LEE, 2020).

A polifarmácia tornou-se um fardo substancial para os cuidados de saúde. Em estudo transversal publicado no *The American Journal of Cardiology* para avaliar o impacto econômico da polifarmácia em adultos mais velhos com pelo menos 65 anos de idade e doenças cardiovasculares. Após ajustes de dados, foi associada a quase o dobro do gasto total com saúde (198%) e 3 vezes ao gasto com farmácia (287%) (KWAK *et al.*, 2022).

Análises mostraram que a polifarmácia envolve muitas classes de medicamentos diferentes, com medicamentos para o sistema cardiovascular (95%), sangue e órgãos formadores de sangue (69%), trato alimentar e metabolismo (61%) e sistema nervoso (54%) (PALLESEN *et al.*, 2022).

Para gerenciar a polifarmácia as ações realizadas pelo farmacêutico são indispensáveis. Por meio do cuidado farmacêutico, um modelo de prática que orienta a provisão de diferentes serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, pode-se prevenir e resolver problemas relacionados à farmacoterapia e a polimedicação. Além de garantir o uso racional de medicamentos, promover, proteger e contribuir para recuperação da saúde, prevenir doenças e outros problemas de saúde (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

Por fim, a polimedicação aumentou nas últimas décadas e continuará a aumentar à medida que a população envelhece e o número de pessoas com doenças crônicas aumenta. Para indivíduos de maior fragilidade e com o uso de muitas classes de medicamentos, revisões direcionadas e monitoramento regular apropriado podem ajudar a lidar com os riscos aumentados de eventos adversos. Os profissionais de saúde envolvidos na prescrição e gestão de medicamentos também precisam garantir

que os pacientes estejam totalmente envolvidos nas decisões sobre as prescrições e monitoramento de seus problemas de saúde (MOLOKHIA; MAJEED, 2017).

2.2 REGIME DE MEDICAMENTOS

A complexidade do regime de medicamentos abrange o número de doses de medicamentos, o esquema de horários da medicação (ou seja, a que horas os medicamentos são administrados), a forma farmacêutica (por exemplo, comprimido, adesivo, inalador), requisitos de preparação (por exemplo, necessidade de esmagar, misturar com fluidos espessos ou preparação do inalador) e instruções especiais de administração (por exemplo, tomar com o estômago vazio) (GEORGE et al., 2004; GALATO et al, 2022).

Pode surgir com a repetição de fatores inerentes ao regime, como um alto número de medicamentos, formas farmacêuticas variadas, dosagem diária múltipla e diversos horários de administração (WIMMER *et al.*, 2016).

Vale ressaltar que um regime de medicação complexo, múltiplas mudanças de medicação e alta carga de comprimidos, podem levar a não adesão à terapia e ao mau gerenciamento de condições crônicas (FARRELL; FRENCH MERKLEY; INGAR, 2013). Evidências emergentes sugerem que são prevalentes a não adesão à medicação, eventos adversos a medicamentos, hospitalização, reinternação hospitalar e mortalidade como principais desfechos de saúde influenciados por regimes complexos. (ALVES-CONCEIÇÃO *et al.*, 2018)

Um regime de medicação complexo interfere na capacidade do paciente administrar medicamentos conforme prescrito, podem ocorrer erros no horário de administração, dose (por exemplo, uma cápsula, um supositório, volume de uma solução, duas inalações), via de administração e medicamento. Por exemplo, a administração da medicação errada com intervalo de 60 minutos antes do horário definido e dose inferior ao recomendado na prescrição (WIMMER et al., 2017). Esses erros podem ter sérias consequências, principalmente em pessoas que tomam medicamentos de alto risco, por exemplo, varfarina, opioides e insulina. A simplificação e revisão de regimes medicamentosos complexos pode ajudar a minimizar o risco de danos por erros de medicação (LALIC *et al.*, 2016).

A simplificação consiste em um processo de consolidação da redução da complexidade da medicação por meio de estratégias, por exemplo, preferência para

administrar medicamentos ao mesmo tempo, padronizar as vias de administração, usar formulações de ação prolongada em vez de agentes de ação mais curta e mudar de preparações de vários princípios ativos para uma formulação combinada quando viável (SLUGGETT *et al.*, 2018).

Num estudo de validação em uma instituição de idosos australianos, indicou que todos os residentes com cinco ou mais horários de administração poderiam ter seus regimes de medicação simplificados. Também ficou evidente os benefícios da simplificação para complementar outras intervenções de gerenciamento de medicamentos, incluindo reconciliação, revisão e desprescrição de medicamentos (CHEN *et al.*, 2018).

Na Alemanha, um estudo de prescrições de alta hospitalar estimou que 18% dos medicamentos administrados múltiplas vezes ao dia poderiam ser simplificados para uma dose única diária, reduzindo a complexidade do tratamento, possível por meio de modificações do esquema de medicação e relevante para adesão do paciente (WITTICKE *et al.*, 2013).

Reduzir a complexidade do regime de dosagem aumenta a adesão ao tratamento, e favorece o controle de doenças crônicas, em pacientes asmáticos, um baixo nível de complexidade do regime medicamentoso foi associado positivamente com o controle da doença. (AYELE *et al.*, 2019) Do ponto de vista econômico da saúde, taxas de adesão mais altas em várias condições de saúde foram consistentemente associadas a custos mais baixos na utilização de recursos de saúde (SADOSKY *et al.*, 2013).

Os farmacêuticos clínicos podem elaborar uma revisão regular e abrangente dos medicamentos em uso pelo paciente, na qual avaliam problemas relacionados a prescrição de medicamentos, resultados terapêuticos, reações adversas, baixa adesão, erros de dosagem, interações de medicamentos, necessidade de acompanhamento ou terapia adicional e possibilidades de redução no custo do tratamento. Também tem potencial de fazer recomendações ao médico responsável pela prescrição, para interromper a medicação ou alterar as formulações (BLENKINSOPP; BOND; RAYNOR, 2012).

Além de revisões, o trabalho em equipe juntamente com o paciente e a família, aumenta a adesão ao tratamento, gestão de medicamentos e controle de doenças crônicas. A redução cuidadosa no uso de medicamentos desnecessários ou inseguros, o uso de formulações combinadas com menor frequência durante o dia,

educação e monitoramento do paciente demonstraram ser estratégias eficazes no gerenciamento da polifarmácia, reduzindo a carga de comprimidos e melhorando o gerenciamento de medicamentos (FARRELL; FRENCH MERKLEY; INGAR, 2013).

2.3 FATORES FARMACÊUTICOS

A resposta de um indivíduo a um fármaco é determinada tanto pela farmacocinética quanto pela farmacodinâmica desse fármaco. A farmacodinâmica está relacionada com o efeito do fármaco no indivíduo, descrevendo as ações moleculares, bioquímicas e fisiológicas de um medicamento. É relevante para estabelecer faixas de doses apropriadas para gerar efeitos terapêuticos desejáveis e evitar toxicidade, comparar potência, eficácia e segurança de um fármaco em relação a outro (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

A farmacocinética reflete os processos fisiológicos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos. Cada um desses processos pode estar alterado em pacientes com doenças renais e hepáticas modificando os resultados terapêuticos. Esta área orienta o estabelecimento de esquemas posológicos padrão e ajustes necessários em presença de situações fisiológicas (idade, sexo, peso, gestação) e hábitos do paciente como fumar e ingestão de álcool (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

Para estabelecer e revisar regimes de medicamentos, é fundamental a compreensão da farmacocinética e da farmacodinâmica. Mudanças necessárias no regime podem ser estimadas ou mesmo quantificadas em certos casos por meio da aplicação de princípios farmacocinéticos para orientar a dosagem racional de medicamentos (LEA-HENRY et al., 2018).

2.3.1 FARMACOCINÉTICA

2.3.1.1 ABSORÇÃO

O medicamento entra no organismo através de uma das várias vias de administração, como oral, subcutânea, intravenosa, intramuscular, transdérmica. Na via oral o medicamento inicialmente é deglutido e passa rapidamente pela cavidade oral e esôfago, em seguida as formas farmacêuticas sólidas são desintegradas no estômago e chegam ao epitélio intestinal, principal local de absorção, pois possui uma

extensa área, maior tempo de esvaziamento e irrigação por capilares sanguíneos, parâmetros que favorecem a absorção. (ALQAHTANI *et al.*, 2021)

A absorção é a primeira fase da farmacocinética, e depende de vários fatores, como a solubilidade do fármaco, o pH do meio em que ele é administrado, a presença de alimentos e de outras substâncias que possam interferir na absorção, a condição do trato gastrointestinal, fluxo de sangue no local, tempo de contato com a superfície de absorção e a permeabilidade das membranas biológicas (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

O pH varia em diferentes partes do sistema digestivo, o que influencia tanto na velocidade e absorção dos fármacos. O pH na área da boca e do esôfago geralmente está próximo da neutralidade, variando entre 6,5 e 7,5. O pH do estômago é altamente ácido, variando de 1 (em jejum) a 4 (quando há presença de alimentos) devido a secreção de ácido clorídrico pelas células parietais. (LEBLANC *et al.*, 2000)

Alguns medicamentos podem perder sua eficácia quando administrados por via oral devido à instabilidade no ambiente ácido do estômago. Cerca de metade da dose de eritromicina prescrita para essa forma de administração é perdida pela acidez gástrica (SOMOGYI *et al.*, 1995), o que também ocorre com medicamentos como omeprazol e lansoprazol. Para contornar esse problema, esses medicamentos são formulados em apresentações sólidas com revestimento que viabilizam sua administração pela via oral. (RIEDEL; LEOPOLD, 2005)

Em outros casos, a alteração do pH pode influenciar na velocidade de absorção dos fármacos sem afetar diretamente a quantidade de fármaco absorvido. (FERREIRA *et al.*, 2022)

A fim de integrar a medicação à rotina dos pacientes, é comum a recomendação que os medicamentos por via oral sejam consumidos em conjunto com as principais refeições (café da manhã, almoço e jantar). Isso ocorre porque horários muito diversos podem aumentar as chances de esquecimento e afetar negativamente a adesão ao tratamento. Contudo, é importante ressaltar que a ingestão de alimentos pode influenciar tanto positiva quanto negativamente na velocidade e quantidade de absorção dos fármacos no trato gastrointestinal. (FERREIRA *et al.*, 2022)

De uma forma geral, os alimentos atrasam o processo de esvaziamento do estômago. Eles atuam como uma barreira física e tornam o meio mais viscoso, dificultando a dissolução do fármaco pelos fluidos do sistema digestivo. Isso retarda a

absorção de medicamentos que podem estar sendo administrados junto com a alimentação (FERREIRA *et al.*, 2022).

As principais interações fármaco-alimento são a quelação, adsorção, e reações do trato gastrointestinal ao consumo dos alimentos, como mudanças na motilidade gastrointestinal e nas secreções ácidas e biliares. Os alimentos aumentam a produção de ácido clorídrico no estômago, no entanto a composição deles também podem auxiliar na redução da acidez. A quantidade final do pH gástrico influencia significativamente na eficácia da absorção de medicamentos com características ácidas (FERREIRA *et al.*, 2022).

Existem situações em que os alimentos têm o potencial de diminuir a absorção do medicamento. Por exemplo, quando o transporte do fármaco ocorre por transportadores na membrana celular, o medicamento e o nutriente presente podem competir pelo sítio de ligação. O medicamento levodopa compete com aminoácidos absorvidos durante a digestão das proteínas, por meio da ligação aos transportadores celulares (DEFERME; AUGUSTIJNS, 2003).

Além disso, há também influência sobre os transportadores transmembranares responsáveis pelo retorno do fármaco para o lúmen intestinal, como é o caso da Glicoproteína-P. A piperina, encontrada na pimenta-do-reino, atua inibindo a Glicoproteína-P e pode aumentar a absorção de medicamentos como digoxina e ciclosporina (DEFERME; AUGUSTIJNS, 2003).

Alguns alimentos podem se unir ao fármaco no trato gastrointestinal formando complexos que são insolúveis (quelação). O alendronato de sódio, por exemplo, pode se ligar a certos componentes dos alimentos e formar sais insolúveis, tornando-se indisponível para absorção. Por isso, é recomendado administrar o medicamento em jejum absoluto, pois assim evita-se a interferência dos alimentos na sua absorção (FERREIRA *et al.*, 2022).

Um alto teor de cálcio encontrado no leite faz com que atue como um agente quelante significativo, reduzindo a biodisponibilidade de ciprofloxacino, norfloxacino e tetraciclina. Além disso, refeições com fibras podem aumentar a aderência (adsorção) dos fármacos (como digoxina e lovastatina) à superfície das fibras e consequentemente aumentar a eliminação por meio das fezes e reduzir a quantidade biodisponível (FERREIRA *et al.*, 2022).

Às vezes, a presença de alimentos é benéfica para a absorção dos fármacos lipofílicos. Refeições mais gordurosas melhoram sua biodisponibilidade e solubilidade

de medicamentos como o albendazol, isotretinoína, mefloquina e saquinavir. No entanto, isso depende da interação específica entre cada alimento e medicamento, e deve ser analisado individualmente (SCHMIDT; DALHOFF, 2002).

2.3.1.2 MODELOS COMPARTIMENTAIS FARMACOCINÉTICOS

Os modelos compartimentais farmacocinéticos são usados para descrever a distribuição, metabolismo e eliminação de medicamentos no corpo humano. São baseados no pressuposto de que o medicamento se distribui em vários compartimentos dentro do corpo, que podem ser representados por equações matemáticas. São mais aplicáveis para os fármacos que seguem cinética de primeira ordem, pois esses fármacos possuem uma taxa de eliminação constante, proporcional à sua concentração plasmática (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

Existem vários tipos de modelos compartimentais de farmacocinética, cada um com suas próprias características e usos. Alguns dos modelos mais comuns incluem o modelo de um compartimento, de dois compartimentos e modelos mais complexos, por exemplo, multicompartmentais e fisiológicos (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

A diferença entre o sistema de um compartimento e o sistema de dois compartimentos está na maneira como o medicamento se distribui após sua administração. No caso do sistema de um compartimento, é considerado que o medicamento é distribuído uniformemente em um compartimento central, sem levar em conta possíveis variações na velocidade de absorção ou eliminação. Isso significa que o medicamento é eliminado de maneira homogênea do corpo (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

Já no sistema de dois compartimentos, o medicamento é primeiramente distribuído para um compartimento central (como o plasma sanguíneo, e órgãos de alta perfusão sanguínea), onde ocorre uma distribuição rápida pelo corpo, seguida de uma transferência lenta para um segundo compartimento periférico (como o tecido adiposo e a pele). Este período de tempo necessário para a distribuição do fármaco nos compartimentos é definido como meia-vida de distribuição (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

Quando a quantidade de fármaco nos compartimentos central e periférico atinge um equilíbrio, a redução da concentração plasmática do fármaco depende da eliminação por biotransformação ou excreção (FUCHS; WANNMACHER, 2017). Além

da meia-vida de distribuição, o medicamento pode ser eliminado com velocidades distintas dos dois compartimentos e conseqüentemente o fármaco apresentará meias-vidas de eliminação múltiplas e diferentes.

O modelo de compartimentos é uma simplificação da realidade, em que o corpo humano é dividido em "compartimentos" onde o medicamento pode se acumular. Por exemplo, um medicamento pode ficar mais concentrado no sangue ou nos tecidos do cérebro. Entretanto, essa abordagem tem limitações porque não apresenta grande precisão em descrever como o medicamento é distribuído no corpo (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

Por outro lado, o modelo fisiológico descreve de forma mais precisa a distribuição do medicamento em cada órgão ou tecido individualmente. No entanto, esse modelo é muito complexo e específico para cada órgão, perdendo assim a universalidade. Ambos os modelos têm suas limitações e nenhum deles pode representar completamente a complexidade da farmacocinética (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

Por fim, esses modelos são usados para prever a concentração plasmática do fármaco ao longo do tempo, bem como sua meia-vida de eliminação e outras propriedades farmacocinéticas. Eles também são úteis para o desenvolvimento de esquemas de administração e avaliação da eficácia e segurança dos medicamentos evitando concentrações ineficazes ou tóxicas (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

2.3.1.3 DISTRIBUIÇÃO

Na fase de distribuição farmacocinética, o medicamento é transportado do sangue para as células dos tecidos. É determinada por vários fatores, como o fluxo sanguíneo, a permeabilidade capilar, a ligação a proteínas plasmáticas e a lipofilicidade. A maioria dos fármacos é distribuída por via sistêmica, ou seja, é transportada pelo sangue para diversas partes do corpo. Durante a fase de distribuição, o fármaco pode se ligar a proteínas plasmáticas, como a albumina, que impede a sua eliminação pelo organismo, atuando como uma reserva do fármaco (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

Um importante conceito é o de fármaco livre e ligado. O fármaco livre é aquele que circula livremente na corrente sanguínea e pode interagir com os receptores celulares para produzir um efeito farmacológico. Já um fármaco ligado é aquele que

se encontra ligado a proteínas plasmáticas (principalmente à albumina) e, portanto, não está disponível para interagir com os receptores celulares. O fármaco ligado representa a fração inativa dos fármacos no sangue e não produz efeito terapêutico até que seja liberado da ligação com a proteína (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

Se o fluxo sanguíneo para um tecido for alto, uma maior quantidade de fármaco será entregue nesta área. Por outro lado, se o fluxo sanguíneo for baixo, menos fármaco será entregue nesta área (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

A permeabilidade capilar refere-se à capacidade de uma substância atravessar as paredes dos capilares sanguíneos e entrar nos tecidos adjacentes. E pode afetar significativamente a distribuição do fármaco no corpo, pois varia entre diferentes tecidos e órgãos. Algumas áreas, como o cérebro, têm barreiras capilares muito restritas em suas paredes e células justapostas que formam a barreira hematoencefálica, o que significa que é mais difícil para determinados medicamentos penetrarem nesses tecidos. Outras áreas, como o fígado e o baço, podem ter uma permeabilidade capilar maior, permitindo que os medicamentos se difundam mais facilmente (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

A lipofilicidade influencia na distribuição de um fármaco porque altera a capacidade do fármaco penetrar nas membranas celulares e alcançar seu local de ação. Fármacos com alta lipofilicidade são mais capazes de atravessar as barreiras lipídicas, como a membrana celular e a barreira hematoencefálica, e, assim, podem se distribuir mais amplamente por todo o corpo. Os fármacos também podem acumular-se nos tecidos, por meio da ligação a proteínas e lipídios teciduais, e continuar a exercer seu efeito por um período mais prolongado do que o normal ou causar toxicidade (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

O volume de distribuição dos fármacos é um dos parâmetros utilizados para o cálculo de doses e intervalos de administração dos medicamentos (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

2.3.1.4 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO DE DOSES REPETIDAS

Medicamentos geralmente são administrados de acordo com esquemas de administração com horários específicos para garantir eficácia e segurança no tratamento. Nesta dinâmica estão envolvidas a farmacocinética e farmacodinâmica do

medicamento, além do tipo de doença, idade do paciente, metabolismo do medicamento e outros fatores individuais.

Esquemas de administração de doses repetidas referem-se aos diferentes regimes de administração que são utilizados para administrar um medicamento várias vezes ao dia ou durante um período prolongado.

A característica principal do esquema de doses repetidas é a acumulação do fármaco no organismo, por exemplo, considere a administração de 200mg de um medicamento que é rapidamente absorvido pelo organismo, e possui meia-vida de eliminação de 12 horas. A cada dose administrada, a concentração plasmática aumenta rapidamente e após algumas doses atinge o equilíbrio no organismo. Após a primeira dose, a concentração do medicamento no sangue é de 10 mg/L, na segunda dose, administrada 12 horas depois da primeira, a concentração no sangue é de 15 mg/L, pois restou 5 mg/L da primeira dose somado a segunda dose administrada, e assim sucessivamente até atingir o platô. O fármaco se acumula porque restam no organismo um pouco de fármaco das doses anteriores e a dose administrada a cada 12 horas soma-se a quantidade remanescente das doses anteriores (Tabela 1).

Tabela 1 - Estimativa da concentração plasmática após 7 doses
Concentrações plasmáticas de um medicamento seguindo um regime
de 7 doses de 200 mg a cada 12 horas

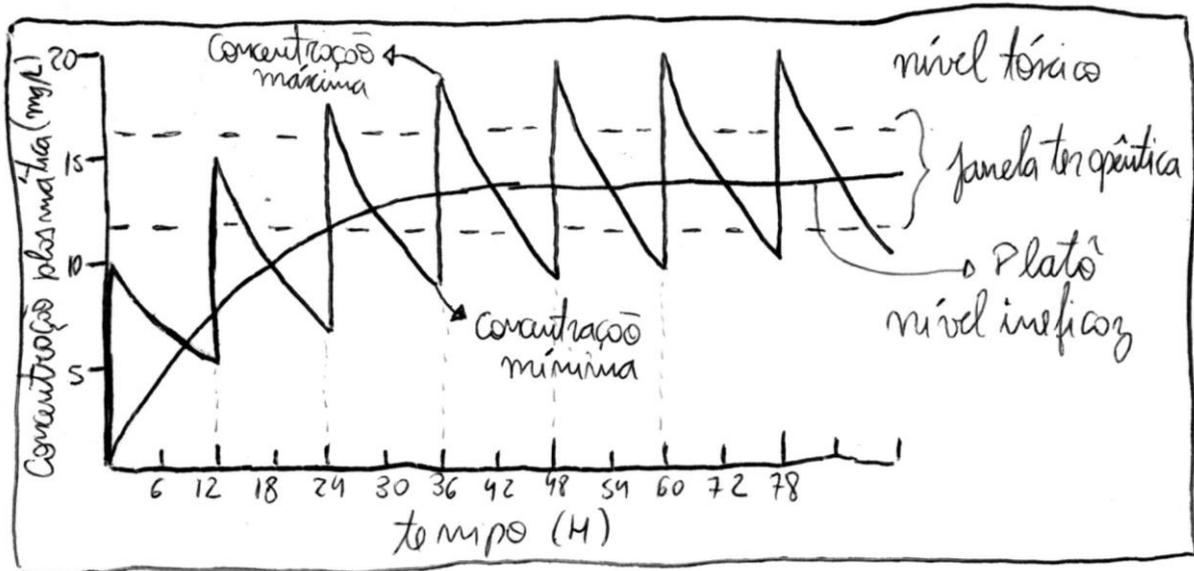
Tempo entre as doses (h)	Concentração plasmática com cada dose (mg/L)							Concentração Plasmática Total (mg/L)
	1 ^o dose	2 ^o dose	3 ^o dose	4 ^o dose	5 ^o dose	6 ^o dose	7 ^o dose	
0	10							10
12	5	10						15
24	2,5	5	10					20
36	1,2	2,5	5	10				18,7
48	0,6	1,2	2,5	5	10			19,3
60	0,3	0,6	1,2	2,5	5	10		19,6
72	0,1	0,3	0,6	1,2	2,5	5	10	19,7

Obs: biodisponibilidade:100%

Fonte: Adaptado de (THOZER; ROWLAND, 2016)

Na Figura 1, pode-se observar o perfil de concentração plasmática vs tempo de um fármaco administrado a cada meia-vida até atingir o estado de equilíbrio, as concentrações máximas e mínimas, e a janela terapêutica do fármaco. A partir da administração repetitiva de um fármaco com dose fixa e intervalos regulares de administração pode ser estimado o perfil de concentração plasmática a cada nova dose.

Figura 1 - Perfil de concentração plasmática vs tempo



Fonte: Adaptado de (THOZER; ROWLAND, 2016)

2.3.1.5 ESTADO DE EQUILÍBRIO

O estado de equilíbrio ou platô é uma fase em que a concentração plasmática do fármaco é mantida em um nível constante após doses repetidas nas mesmas condições de administração. Isso acontece quando a quantidade de fármaco que é administrada é igual à quantidade que é eliminada. O tempo necessário para que um fármaco chegue a este estado vai depender da meia-vida do fármaco. Caso um fármaco seja administrado de forma irregular ou descontinuada, o platô será interrompido e o nível plasmático do fármaco retornará a um nível terapêutico ineficaz (THOZER; ROWLAND, 2016).

Em medicamentos com cinética de primeira ordem, geralmente, são necessárias quatro meias-vidas para que um medicamento atinja o estado de equilíbrio, e este parâmetro não é influenciado pela dose e intervalo utilizados (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

Se um fármaco for administrado com um intervalo de administração igual à meia-vida do fármaco, a exposição do paciente ao fármaco será o dobro da concentração mínima. Se o intervalo de administração for menor que a meia-vida, a exposição será maior que o dobro, caso o intervalo de administração seja maior que a meia-vida, a exposição será menor que o dobro. No exemplo anterior, se for reduzida pela metade o intervalo de administração coincidindo com metade da meia-vida, a quantidade acumulada no organismo aumenta duas vezes mais do que antes, no entanto, o tempo para alcançar o platô não será alterado (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

Uma aplicação clínica relevante de conhecer a meia-vida de um fármaco é a capacidade de prever o acúmulo de medicamento em um paciente após a administração de doses repetidas. Há medicamentos para os quais a posologia é condicionada pela meia-vida do fármaco e por sua janela terapêutica (THOZER; ROWLAND, 2016).

Fármacos com índices terapêuticos amplos podem ser administrados com menos frequência, mas isso resulta em flutuações maiores na concentração plasmática. Penicilina é um exemplo de fármaco com um intervalo de administração (4 a 6 horas) maior do que sua meia-vida (30 minutos). Isso é possível porque a dose administrada é muito maior do que a dose necessária para obter a concentração plasmática eficaz, e o fármaco possui uma larga margem de segurança entre a dose terapêutica eficaz e a dose tóxica, com uma dose maior o fármaco acumula-se e tem disponível quantidade suficiente até a próxima administração (THOZER; ROWLAND, 2016).

Os medicamentos que apresentam meia vida entre 30 minutos e 8 horas com janela terapêutica ampla podem ser administrados uma vez a cada 1 a 3 meias-vidas ou com frequência menor. O ibuprofeno possui uma meia-vida aproximada de 2 horas, mas, é administrado uma vez a cada 6 ou mesmo a cada 8 horas (THOZER; ROWLAND, 2016).

Fármacos com janela terapêutica estreita geralmente são administrados a cada meia-vida, com maior frequência de administração ou por outra via mais conveniente, por exemplo, a teofilina possui meia-vida de 6 a 8 horas, e pode ser administrada de 3 a 4 vezes ao dia ou pode-se adotar formas de liberação modificada para reduzir a frequência das administrações (THOZER; ROWLAND, 2016).

Para medicamentos com meia vida entre 8 e 24 horas o regime de administração mais conveniente é administração a cada meia-vida. O regime adotado para medicamentos com meia-vida maiores que 24 horas é a administração uma vez ao dia ou a cada semana para fármacos com meia-vida muito longas (THOZER; ROWLAND, 2016).

2.3.1.6 METABOLISMO E ELIMINAÇÃO

O fígado e o rim são os órgãos mais importantes na etapa de biotransformação e excreção e podem ocorrer variações na função desses órgãos em decorrência de fatores fisiológicos e patológicos (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

A fase do metabolismo se refere aos processos bioquímicos que ocorrem no organismo para processar e eliminar um fármaco, esta fase ocorre por modificações químicas do fármaco (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

A eliminação ocorre primariamente por meio do metabolismo hepático e da excreção renal. Além disso, outros órgãos eliminam os fármacos ou seus metabólitos, como o trato gastrointestinal, pulmões, pele, saliva e suor. Na excreção renal, o fármaco ou seus metabólitos são filtrados pelos glomérulos renais, passam pela reabsorção tubular e são finalmente excretados na urina (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

A função dos órgãos excretores varia com a idade. Em recém-nascidos e prematuros, a filtração glomerular e fluxo plasmático renal apresentam-se inferiores aos dos adultos de 30 a 40%, aproximando-se do adulto apenas aos 3 meses de idade (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

Fator que deve ser considerado no cálculo de doses de fármacos a serem administrados em prematuros. Em idosos, a excreção renal de fármacos decresce, por causa da diminuição do número de néfrons saudáveis, transporte tubular renal e fluxo sanguíneo renal. Isso causa impacto na saúde dos idosos, pelo risco de toxicidade dos inúmeros medicamentos que costumam usar, exigindo-se ajuste do esquema de tratamento (GABARDI; TULLIUS; KRENZIENC, 2015).

Doenças renais podem causar amplas alterações na farmacocinética por meio de alterações nas taxas de depuração (parâmetro que descreve a eliminação da droga), tanto do fármaco original como de metabólitos ativos e inativos. Cada medicamento requer uma abordagem diferente para ajuste do regime de dosagem, e

ajustes inadequados podem conduzir a concentrações muito baixas ou muito altas de um fármaco e predispor os pacientes a danos devido a falha terapêutica, reações adversas a medicamentos e toxicidade (LEA-HENRY et al., 2018).

A ocorrência de múltiplas doenças e polifarmácia são rotineiras para pessoas com doenças renais. Incorporar uma revisão regular e proativa de medicamentos pode garantir que os pacientes recebam medicamentos prescritos com a perspectiva de resultados de saúde positivos e eventos adversos mínimos (MANSKI-NANKERVIS et al., 2021; GALATO et al., 2022).

Os principais processos que determinam o fim do efeito dos fármacos são a excreção renal e a biotransformação hepática, o fígado tem o papel estratégico de proteger o organismo de compostos potencialmente lesivos. Os mecanismos de biotransformação hepática envolvem reações químicas dependentes de enzimas. Dentre os vários sistemas enzimáticos, destaca-se o sistema do citocromo P450, que realiza o metabolismo oxidativo de fármacos para tornar o metabólito mais solúvel para excreção pelos rins ou pela bile. A capacidade metabólica hepática pode estar alterada em situações fisiológicas, por exemplo o período neonatal e na velhice. E em condições patológicas como cirrose, hepatite, alcoolismo (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

Em estudo retrospectivo transversal avaliando a adequação da dose do tratamento medicamentoso de 400 pacientes cirróticos observou-se que a dosagem inadequada de medicamentos foi associada a uma frequência aumentada de reações adversas a medicamentos, internações hospitalares e dias de hospitalização em pacientes cirróticos. Os farmacêuticos podem desempenhar um papel ativo na garantia da segurança da medicação nestes pacientes, sugerindo modificações de medicamentos com base na função hepática para garantir o uso seguro de medicamentos (FRANZ et al., 2013).

2.3.1.7 MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO

A meia vida de eliminação é influenciada pelo volume de distribuição e depuração de um fármaco. Quanto maior o volume de distribuição, mais tempo leva para eliminar metade da dose do fármaco (meia-vida), e quanto menor a taxa de depuração, mais tempo leva para que o fármaco seja eliminado do organismo. Alguns fatores que podem afetar a meia-vida de um fármaco incluem a idade, função hepática

e renal, presença de outras doenças e uso de outros medicamentos (COLINO *et al.*, 2015). Esta relação é representada matematicamente pela equação.

$$\text{Meia vida de eliminação} = \frac{0,693 \times \text{volume de distribuição}}{\text{Depuração}}$$

Depuração

2.3.1.8 DEPURAÇÃO PLASMÁTICA E TAXA DE EXTRAÇÃO

A depuração plasmática refere-se à taxa de remoção ou eliminação de uma substância do plasma sanguíneo a cada unidade de tempo, esta taxa pode ser expressa em unidade de mililitros por minuto ou litros por hora e relaciona dois parâmetros, o fluxo sanguíneo e a taxa de extração do órgão. A depuração ocorre quando o plasma fica completamente limpo de um determinado fármaco e pode ser medida por meio da depuração renal e hepática (THOZER; ROWLAND, 2016). A depuração de um fármaco em determinado órgão pode ser expressa pela seguinte equação matemática:

$$D = Q \times E$$

Onde:

D é a depuração do fármaco no órgão (em L/min);

Q é o fluxo sanguíneo do órgão (em L/min);

E é taxa de extração

A taxa de extração (E) é uma medida utilizada para avaliar a eficiência de um processo de extração. Ela é calculada pela diferença entre a concentração do fármaco antes de sua passagem no órgão depurador (concentração na artéria) e após sua passagem (concentração na veia), dividida pela concentração do fármaco na artéria. Basicamente, o cálculo deste parâmetro indica o percentual de fármaco que foi retirado do sistema durante o processo de extração. Um valor de extração igual a 1 significa que foi extraído todo o fármaco da circulação sistêmica (THOZER; ROWLAND, 2016).

Considere o seguinte exemplo hipotético, suponha que um paciente esteja administrando um medicamento, e após algumas horas, este fármaco comece a ser eliminado pelo organismo e o fígado é o principal órgão envolvido na depuração. Considere hipoteticamente que o fluxo sanguíneo hepático seja de 1 litro por minuto e que a taxa de extração hepática deste fármaco seja de 0,7. Isso significa que 70%

do fármaco presente no sangue é removido por minuto. Portanto, a depuração plasmática do fármaco pelo fígado é de 0,7 litros por minuto (fluxo sanguíneo hepático x taxa de extração).

Os fármacos podem ser categorizados de acordo com a eficiência do fígado em removê-los da circulação sistêmica. Esta capacidade de removê-los é representada pelo parâmetro de depuração plasmática visto acima, que relaciona o fluxo sanguíneo com a taxa de extração (THOZER; ROWLAND, 2016).

Os valores da taxa de extração podem variar de 0 a 1, e valores acima de 0,7 são considerados como uma alta taxa de extração hepática, por exemplo, morfina e fentanil. Outros medicamentos como lorazepam, diazepam e metadona, apresentam valores menores que 0,3 com uma baixa taxa de extração. Fármacos com valores entre 0,3 e 0,7 apresentam taxa intermediária (VAJA; RANA, 2020).

A depuração dos fármacos com alta taxa de extração é limitada pelo fluxo sanguíneo para sua remoção do organismo, enquanto que fármacos com baixas taxas de extração sua depuração é limitada pela atividade enzimática intrínseca do fígado e a ligação a proteínas plasmáticas (VAJA; RANA, 2020).

2.3.1.9 VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO

O volume de distribuição é uma medida da capacidade de um medicamento se dispersar em todo o corpo. Ele é calculado dividindo-se a dose do medicamento pela concentração plasmática máxima alcançada após a administração. Quanto maior o volume de distribuição, maior a distribuição do medicamento no corpo e mais lenta é a sua eliminação do organismo (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

Por exemplo, se uma dose de 1000 mg de um fármaco foi administrada e a concentração plasmática inicial é de 10 mg/L, então: $V_d = 1000 \text{ mg}/10 \text{ mg/L} = 100\text{L}$

$$\text{Volume de distribuição} = \frac{\text{Dose}}{\text{Concentração Inicial}}$$

2.3.1.10 CINÉTICA DE PRIMEIRA ORDEM E ORDEM ZERO

A cinética de primeira ordem e cinética de ordem zero são modelos matemáticos que descrevem a variação da quantidade de um medicamento no corpo ao longo do tempo (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

Na cinética de primeira ordem, a quantidade do medicamento no corpo diminui proporcionalmente à quantidade presente. Isso significa que a taxa de eliminação do medicamento é constante, e independe da quantidade presente. Por exemplo, se o organismo eliminar 10% do medicamento em uma hora, ele também eliminará 10% do medicamento que sobrou na hora seguinte. A maioria dos medicamentos segue esse modelo. Geralmente fármacos eliminados ativamente pelos rins (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

Já na cinética de ordem zero, a eliminação do medicamento é independente da concentração plasmática. Por exemplo, se um medicamento é eliminado a uma taxa de 10 mg por hora, essa taxa permanecerá constante. Nesse caso, uma quantidade fixa do medicamento é eliminada por unidade de tempo (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

Quando um fármaco é eliminado do organismo por biotransformação pode não seguir uma cinética de primeira ordem, pois ele passa por uma série de reações que o convertem em metabólitos mais simples e solúveis. No entanto, esse sistema de biotransformação tem uma capacidade limitada para metabolizar os fármacos. Quando a quantidade de fármaco no plasma sanguíneo atinge um certo nível, o sistema fica saturado e não consegue metabolizar o fármaco com a mesma eficiência (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

Ou seja, a taxa de eliminação do fármaco não aumenta conforme sua concentração no sangue aumenta, a cinética de eliminação não segue uma curva de primeira ordem (onde a taxa de eliminação é proporcional à concentração) e a meia-vida acaba sendo maior. Nesse caso, ocorre uma cinética de ordem zero, em que a velocidade de eliminação do fármaco não é diretamente proporcional à concentração plasmática. Os principais fármacos de cinética de ordem zero são o ácido acetilsalicílico (AAS), fenitoína, heparina e álcool (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

2.3.2 FARMACODINÂMICA

A frequência de administração e a dose não dependem apenas dos parâmetros farmacocinéticos. Há casos em que a farmacocinética pode ser insuficiente para explicação do esquema de administração de alguns medicamentos, por exemplo, quando a frequência de administração não apresenta relação com a meia-vida do fármaco. Na farmacodinâmica avalia-se a relação exposição-resposta necessária para obter a resposta desejada dentro da janela terapêutica (THOZER; ROWLAND, 2016).

A relação exposição-resposta é a relação entre a dose ou concentração plasmática de um fármaco e a resposta terapêutica que ele produz. Em outras palavras, se a dose de um medicamento é aumentada, a resposta terapêutica também pode aumentar, diminuir ou permanecer constante, dependendo da farmacodinâmica do medicamento (THOZER; ROWLAND, 2016).

Nesta relação pode ocorrer que a resposta terapêutica seja proporcional à concentração plasmática do fármaco, ou seja, a resposta aumenta à medida que a concentração do fármaco aumenta, ou a resposta declina com a diminuição da concentração plasmática do fármaco (THOZER; ROWLAND, 2016).

Outro tipo de desproporção entre os níveis plasmáticos e os efeitos farmacológicos, é a concentração plasmática estar caindo, e o efeito ainda aumentando. Também pode ocorrer tolerância farmacodinâmica ao efeito do fármaco, ou seja, com as mesmas concentrações, o organismo responde menos ao fármaco (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

Por outro lado, quando a resposta terapêutica pouco varia com a concentração plasmática (ou seja, a resposta permanece relativamente constante mesmo com variações na concentração do fármaco), é possível aumentar a dose e reduzir a frequência de administração diária sem comprometer a eficácia do tratamento (THOZER; ROWLAND, 2016).

O atenolol possui meia-vida de eliminação de aproximadamente 6 horas, doses de 50 ou 100 mg podem ser administradas uma vez ao dia pois o seu efeito anti-hipertensivo persiste ao longo do intervalo de 24 horas, doses mais altas desse fármaco não produzirão maior efeito terapêutico (THOZER; ROWLAND, 2016).

A resposta também pode declinar de forma mais lenta do que a concentração plasmática, permitindo um intervalo de administração mais longo do que o previsto

pela farmacocinética. Por exemplo, embora o omeprazol e o AAS tenham meias-vidas muito curtas, de 1 hora ou menos, o declínio na resposta é muito lento. No caso de fármacos com esse comportamento farmacodinâmico, uma administração diária para redução na secreção ácida gástrica e a agregação plaquetária é suficiente (THOZER; ROWLAND, 2016).

2.4 FATORES FISIOLÓGICOS E SOCIAIS

Há um gradiente social e econômico na adesão à terapia medicamentosa, evidências indicam que o status socioeconômico, situação financeira melhor e o apoio social podem ter um impacto positivo. A idade pode ter uma relação côncava, ou seja, a adesão é menor em pessoas mais jovens e idosos. Também houve evidências robustas de que a depressão e o co-pagamento (paciente compartilha custos dos serviços de saúde com a seguradora ou governo), impactam negativamente a adesão ao tratamento (GAST; MATHES, 2019).

Além desses fatores, o grau de escolaridade é um fator significativo nas atividades de autocuidado em saúde, verificou-se que indivíduos com menor grau de escolaridade, por exemplo analfabetos, são prevalentes entre os não aderentes. Acredita-se que um baixo grau de instrução pode dificultar o acesso e interpretação de informações relevantes para o tratamento (SANTOS *et al.*, 2022).

Ademais, determinantes sociais adversos, como a insegurança alimentar e instabilidade habitacional em geral foram significativamente associados com menor adesão à medicação, quando as pessoas possuem dificuldade em ter acesso regular a alimentos e moradia, faltam recursos emocionais para dedicar atenção adequada à sua saúde e regime de tratamento (WILDER *et al.*, 2021).

Desta forma, há muitos fatores que podem influenciar no aprazamento dos medicamentos, sejam eles ligados a questões fisiológicas ou farmacotécnicas, ou mesmo a questões sociais, de forma que o melhor aprazamento individualizado ao paciente nem sempre será aquele em que os medicamentos terão todas as orientações de administração do fabricante seguidas, mas sim aquele que garanta a maior segurança e a adesão ao tratamento.

3. JUSTIFICATIVA

Pacientes com múltiplas doenças necessitam utilizar muitos medicamentos, a quantidade aumenta substancialmente o risco de reações adversas, interações medicamentosas e a não adesão à medicação. No entanto, mesmo pacientes em uso de poucos medicamentos podem ter dificuldades para usá-los corretamente. Desta forma, coordenar o horário de administrar os medicamentos é um desafio.

A única proposta encontrada relacionada ao aprazamento no Brasil foi o boletim de “Administração de medicamentos no horário adequado” do ISMP-Brasil (ISMP, 2017), suas recomendações se restringem a aspectos relacionados ao horário de administração e especificidades de classes de medicamentos, vale ressaltar que algumas recomendações deste documento foram adotadas na seção de “Regras gerais para o aprazamento de medicamentos”.

Em vista disso, este trabalho propõe o desenvolvimento de um manual para revisar o uso de medicamentos no que refere a organização do horário de administração, ou seja, aprazamento, com a finalidade de reduzir erros na administração de medicamentos pelo paciente, risco de interações medicamentosas e reações adversas. Alinhando desta forma, o tratamento farmacológico com as preferências do paciente, de modo a aumentar a adesão ao tratamento, além de sua efetividade e segurança.

4. OBJETIVOS GERAIS E ESPECÍFICOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver um material de orientação para profissionais de saúde sobre aprazamento de medicamentos.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir regras gerais para o aprazamento de medicamentos;
- Identificar regras específicas para medicamentos ou classes de medicamentos.
- Conhecer fatores farmacêuticos que podem interferir no aprazamento dos medicamentos;
- Descrever fatores clínicos que interferem no aprazamento;
- Identificar fatores sociais que podem interferir no aprazamento;
- Propor um algoritmo para a elaboração dos aprazamentos dos medicamentos.

5. MÉTODOS

5.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de elaboração de um manual para o aprazamento dos medicamentos realizado por meio de oficinas seguidas de revisão da literatura. As oficinas ocorreram entre os proponentes do estudo, aluno e orientadores.

As oficinas ocorreram semanalmente de forma que cada um dos objetivos foi exaustivamente discutido para compor cada um dos capítulos. Sempre por consenso, definiram-se os casos de sensibilização, o roteiro a ser abordado e os exemplos de medicamentos que poderiam ser explorados.

Posteriormente, o proponente do manual, realizou buscas na literatura a fim de desenvolver o roteiro e buscar os exemplos previamente selecionados. Posteriormente, o texto construído passou por reanálise e revisão por parte dos orientadores.

5.2 DEFINIÇÃO DA ESTRUTURA DO MANUAL

Para definir a estrutura, foi realizado uma análise documental de outros manuais de orientação de uso de medicamentos e contemplados os objetivos propostos neste estudo.

5.3 FONTES DE DADOS

As fontes de dados para revisão narrativa (busca na literatura) foram as bases de dados Pubmed/Medline, Embase, Scopus e Web of Science. Também foram consultadas informações advindas da indústria de medicamentos como o Bulário da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), além de livros de farmacoterapia, manuais, monografias e formulários. Recomendações e diretrizes de órgãos oficiais e sociedades científicas também foram incluídos.

5.4 ELABORAÇÃO DO MANUAL E DESENVOLVIMENTO DO ALGORITMO

Para a elaboração do manual, conforme descrito anteriormente, foi adotado como ponto de partida os objetivos previamente descritos, sendo inicialmente definidas regras gerais para o aprazamento de medicamentos. Estas regras estão relacionadas a definições de o que seria a posologia de medicamentos, por exemplo, o que seria via de regra significa usar o medicamento uma vez ao dia ou quatro vezes ao dia. Posteriormente foram descritas as regras específicas para medicamentos ou

classes de medicamentos, entre essas regras estão aquelas que orientam o uso de medicamentos em horário específico do dia, ou associado a refeições, seja para melhorar a efetividade ou sua segurança, por exemplo.

Em seguida foi descrito a necessidade de avaliar os fatores farmacêuticos como é o caso de formas de liberação modificada e orientações de uso, entre outros, os quais podem interferir no aprazamento dos medicamentos. Trouxe orientações sobre os fatores clínicos que interferem no aprazamento os quais citam-se a função renal e hepática.

Como o aprazamento deve ser algo individualizado, buscou-se sensibilizar o leitor sobre a necessidade de abordar questões sociais como a escolaridade, crenças, rotina, apoio familiar e outras vulnerabilidades na definição do aprazamento dos medicamentos dos pacientes.

Todas as etapas descritas até aqui foram subsidiadas com informações retiradas da literatura (fontes de informação).

Ainda na parte final de cada seção foi proposto um mapa conceitual sobre os temas abordados. No mapa foram organizadas ideias e conceitos de forma visual para auxiliar na compreensão e explicação do tema, identificando as relações entre os conceitos. Para construção dos mapas conceituais utilizou-se a ferramenta *Cmaps Tools knowledge modeling kit*® version 6.04 (*Institute for Human and Machine Cognition*). As seções seguintes seguem a mesma estrutura apresentada.

Ao final do manual, foi sistematizado, por meio de um algoritmo, todas essas regras e fatores, descrevendo o raciocínio que poderá ser empregado por um profissional no momento da construção individualizada de um aprazamento. Para construção dessa última parte, foi considerada a experiência dos proponentes na elaboração de aprazamentos de medicamentos. Sendo definido as etapas que seriam realizadas e também as atividades ou informações necessárias para cada uma delas, de forma que o produto gerado fosse a proposta de aprazamento.

Cabe destacar que o aprazamento deve ser compreendido como um processo em construção, ou seja, algo dinâmico.

5.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS DO ESTUDO

Por se tratar de uma revisão da literatura o estudo não foi avaliado por um comitê de ética, contudo, foi elaborado de forma que sua aplicação respeite a autonomia dos pacientes, a beneficência e a não maleficência.

6. RESULTADOS

O produto deste trabalho foi a criação do manual para profissionais de saúde sobre aprazamento de medicamentos para ser aplicado ao cuidado de pacientes em ambiente domiciliar e serviços de saúde, por exemplo, hospitais, também é composto por seis seções. Na primeira seção foram apresentadas regras gerais para o aprazamento de medicamentos, seguida da seção de regras específicas para medicamentos ou classes de medicamentos, fatores farmacêuticos, fatores clínicos e fatores sociais que podem interferir no aprazamento e por último foi sugerido um algoritmo para nortear o aprazamento de medicamentos. Como apresentado no Quadro 1.

Quadro 1 - Proposição de sumário para o manual de aprazamento de medicamentos para profissionais de saúde

1. Regras gerais para o aprazamento de medicamentos

- 1.1 O cinco certos da administração de medicamentos
- 1.2 O que é aprazar?
- 1.3 Pré-requisitos para um bom aprazamento
- 1.4 Medicamentos de horário (elegíveis e não elegíveis)
- 1.5 Medicamentos de horário
- 1.6 Medicamentos de horário não crítico
- 1.7 Medicamentos de horário crítico
- 1.8 Medicamentos que não são de horário

Mapa conceitual

Referências Bibliográficas

2. Regras específicas para medicamentos ou classes de medicamentos

- 2.1 Medicamentos em que há melhor horário para administrar
- 2.2 Aprazamento associado ou não às refeições

Mapa conceitual

Referências Bibliográficas

3. Fatores farmacêuticos que podem interferir no aprazamento dos medicamentos

- 3.1 Formas de liberação modificada
- 3.2 Dose e frequência de administração
- 3.3 Orientações de uso

Mapa conceitual

Referências Bibliográficas

4. Fatores clínicos que interferem no aprazamento

4.1 Medicamentos e fatores hepáticos

4.2 Medicamentos e fatores renais

Mapa conceitual

Referências Bibliográficas

5. Fatores sociais que podem interferir no aprazamento;

Mapa conceitual

Referências Bibliográficas

6. Algoritmo para nortear o aprazamento de medicamentos.

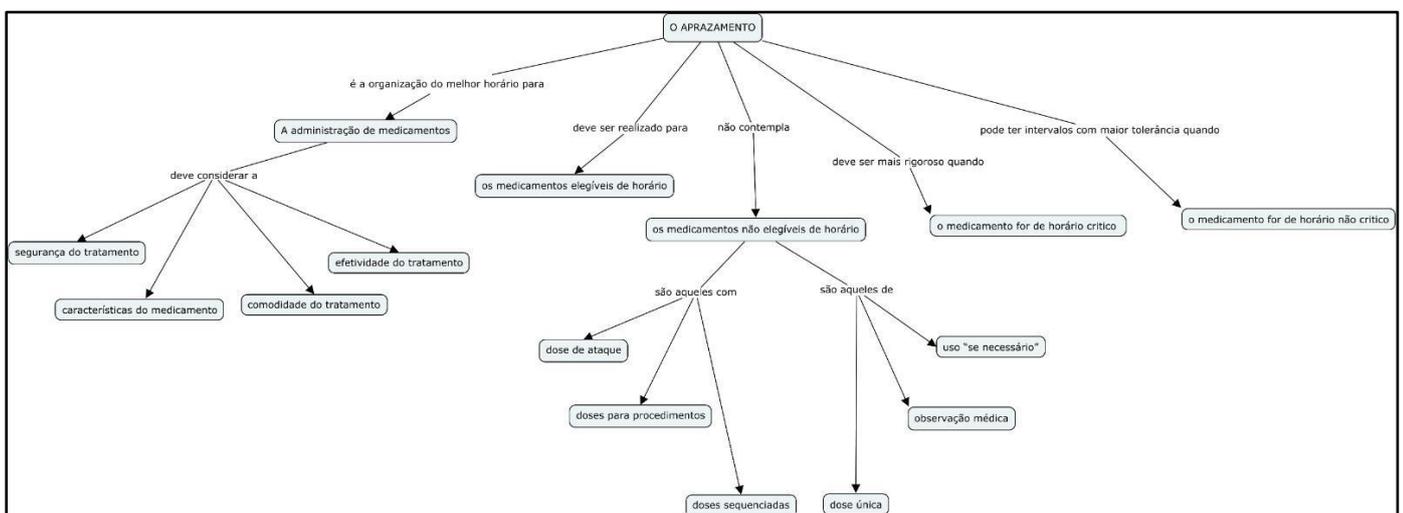
7. Glossário de termos

Fonte: Autoria própria

Todas seções são compostas por um objetivo e um caso de sensibilização no seu início para despertar a curiosidade do leitor com o assunto abordado em cada tópico. Posteriormente o tema foi desenvolvido com base na literatura pesquisada.

Após cada seção foi apresentado um mapa conceitual com a síntese dos assuntos tratados no desenvolvimento, a Figura 2 representa um dos mapas conceituais desenvolvido no manual.

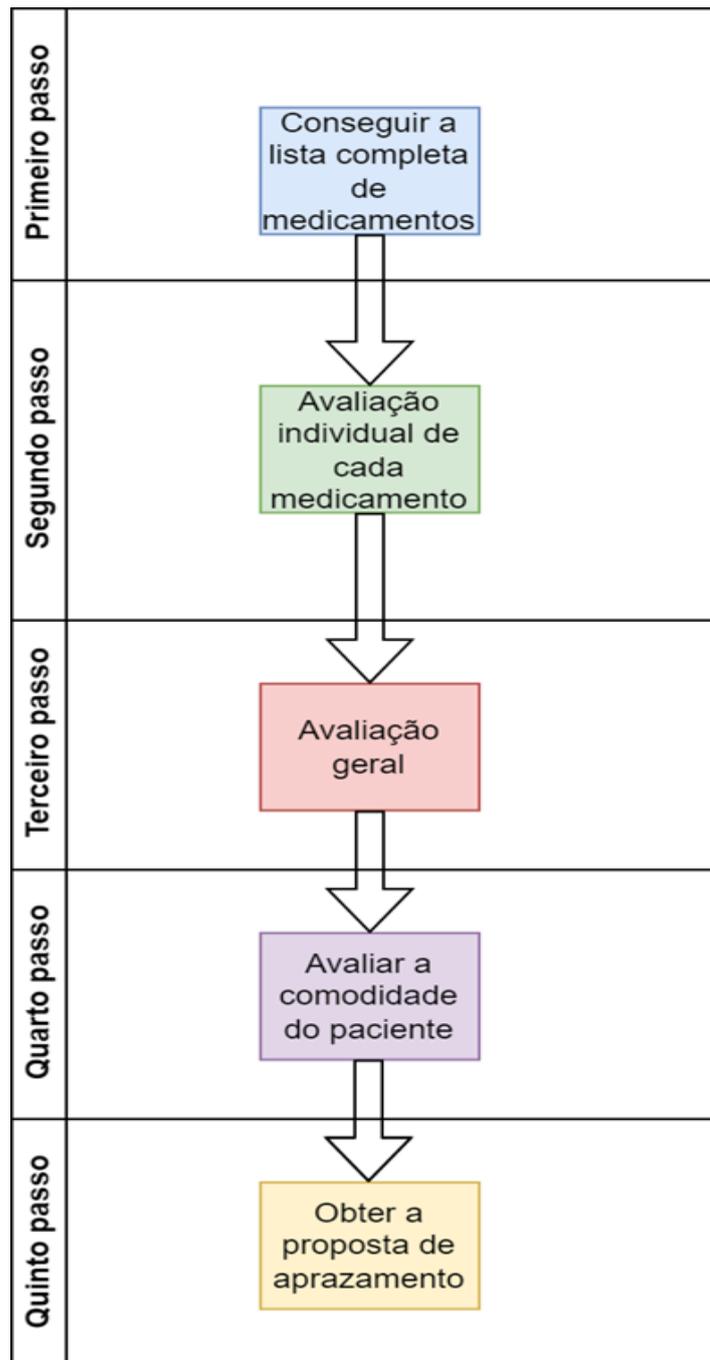
Figura 2 - Mapa conceitual de regras gerais para o aprazamento de medicamentos



Fonte: Autoria própria

Ao final do manual foram determinados cinco passos fundamentais para a realização do aprazamento de medicamentos.

Figura 3 - Algoritmo para nortear o aprazamento de medicamentos



Fonte: Autoria própria

Inicialmente foi sugerido que é necessário obter uma lista completa de medicamentos com informações atualizadas como nome dos medicamentos, dose, frequência e intervalos de administração prescritos.

O segundo passo do aprazamento domiciliar ou em um serviço de saúde consiste na avaliação individual de cada medicamento. Nessa fase, é essencial

considerar o horário adequado para a administração de cada medicamento. Além disso, é necessário levar em conta se o tratamento é contínuo ou por um período determinado, se há um horário específico para a administração, se deve ser feito juntamente com as refeições, se deve ser tomado pela manhã ou à noite e se o horário de administração do medicamento é crítico ou não crítico.

O terceiro passo do aprazamento é a avaliação geral dos medicamentos, que leva em consideração a interação entre medicamentos e alimentos, bem como entre diferentes medicamentos. O objetivo é avaliar o impacto de cada medicamento sobre o outro, a fim de evitar possíveis interações indesejadas que possam causar efeitos adversos à saúde do paciente. Além disso, nesta etapa, busca-se simplificar o regime de administração dos medicamentos, equilibrando a quantidade de vezes que o paciente deve tomá-los com o benefício clínico esperado, ou seja, avalia-se os medicamentos que podem ou não ser administrados conjuntamente.

Avaliação da comodidade do paciente é o quarto passo no processo de tratamento. Essa etapa envolve considerar a rotina e o estilo de vida do paciente para adaptar o tratamento às suas necessidades individuais. É importante determinar o momento mais adequado para administrar cada medicamento, levando em conta as circunstâncias e preferências do paciente. Personalizar as instruções de administração de acordo com a capacidade do paciente de seguir uma rotina de administração. Ao final do processo, avalia-se com o paciente/cuidador ou equipe se a proposta de aprazamento é possível de ser seguida, com orientações claras sobre o melhor horário de administração.

7. DISCUSSÃO

O uso racional de medicamentos abarca um amplo espectro de questões, desde a prescrição apropriada até a correta utilização por parte do paciente e assistência profissional em saúde. Para que os profissionais de saúde possam tomar decisões fundamentadas em evidências científicas, é imprescindível que estejam devidamente capacitados (ESHER; COUTINHO, 2017).

Nesse sentido, a educação continuada é uma abordagem amplamente utilizada que visa promover alterações específicas nos modelos dominantes de formação e atenção à saúde. Ela envolve um processo que tem por objetivo oferecer aos indivíduos a oportunidade de adquirir conhecimentos para aprimorar suas habilidades profissionais e desenvolvimento pessoal, levando em consideração as realidades institucionais e sociais (BEZERRA, 2003).

A educação continuada dos profissionais é um processo que estimula constantemente a busca por conhecimentos atualizados e a adaptação a novas tecnologias (FERREIRA *et al.*, 2017).

O manual proposto é uma tecnologia educativa para profissionais de saúde, pois fornece informações que aprimoram o conhecimento e a capacidade de enfrentamento de problemas de saúde, permitindo que os profissionais de saúde compreendam como suas próprias ações impactam no cuidado prestado, como também por meio da disponibilização de informações, sejam capazes de refletir e criticar, resultando na construção do seu próprio conhecimento (FONSECA *et al.*, 2011; PAULA *et al.*, 2013).

Além de ser uma tecnologia educacional, manuais podem ser vistos como ferramenta auxiliar para equipe multidisciplinar no suporte aos pacientes e seus familiares durante o tratamento e recuperação, assim como no autocuidado. Esses materiais educativos garantem uma orientação padronizada e facilitada, visando a promoção do cuidado em saúde. Além disso, os manuais também têm o propósito de ajudar os indivíduos a compreender melhor o processo de saúde-doença e a percorrer os passos necessários para sua recuperação (OLIVEIRA; LUCENA; ECHER, 2014).

No âmbito internacional pode-se observar o “*Guiding Principles for Timely Administration of Medications*”, guia adotado pelo Departamento de Saúde do Oeste Australiano, as recomendações sobre aprazamento são similares às adotadas pelo

ISMP-Brasil (GOVERNMENT OF WESTERN AUSTRALIA DEPARTMENT OF HEALTH, 2020).

Sobre as limitações do manual, podem-se destacar dois pontos relevantes: a ausência de avaliação por pares e a falta de realização no âmbito da usabilidade para possíveis usuários, ou seja, a capacidade do manual ser facilmente compreendido e utilizado pelos leitores-alvo.

Uma proposta de aprazamento é uma possibilidade entre muitas possíveis, no entanto, busca-se a combinação que seja mais segura ao paciente, garanta adesão ao tratamento, efetividade terapêutica e segurança, além disso, recomenda-se que seja feito de maneira individualizada. Deve considerar-se ainda as atualizações de prescrições, orientações relacionadas aos medicamentos e o letramento em saúde do paciente.

Devido a sua dinamicidade, é bem-vindo a todo momento na prática de aprazar medicamentos uma análise crítica e reflexiva por parte do profissional de saúde. Pois ao compreender os benefícios e desafios associados torna-se possível aprazar de maneira efetiva e segura, maximizando, assim, os efeitos terapêuticos e provendo cuidados aprimorados aos pacientes.

8. CONCLUSÃO

O resultado deste trabalho busca tornar o aprazamento seguro e efetivo por meio de recomendações a profissionais de saúde, reduzindo erros relacionados ao horário de administração. É o primeiro projeto de manual de aprazamento no Brasil, pelo conhecimento do proponente. O formato também é singular, pois adota recursos visuais e propõe um algoritmo para aprazar medicamentos.

O presente manual de orientação ao considerar o aprazamento de medicamentos dentro de um contexto mais amplo considerando fatores clínicos, farmacêuticos e sociais conduz o aprazamento a uma adaptação de acordo com as necessidades individuais, estilo de vida, condições de saúde, interações medicamento-medicamento, interações medicamento-alimento, contexto do paciente, como horários de trabalho, rotina diária e adesão ao tratamento, buscando garantir os resultados mais efetivos e minimizando os riscos relacionados ao uso de medicamentos, em especial, por buscar uma maior adesão à medicação.

Foi estabelecido um conjunto de regras gerais para o aprazamento de medicamentos, com o objetivo de garantir a efetividade, segurança e comodidade do tratamento. Essas regras incluem a organização da administração dos medicamentos de acordo com horários específicos. Os medicamentos foram categorizados em medicamentos elegíveis de horário, levando em consideração as características dos mesmos, medicamentos de horário crítico e medicamentos de horário não crítico. Além disso, foram identificados medicamentos não elegíveis de horário, como doses de ataque, doses para procedimentos e doses sequenciadas, doses administradas sob observação médica ou em dose única.

Foram identificadas regras específicas para a administração de medicamentos ou classes de medicamentos. São considerados diferentes horários para a administração, pela manhã, em qualquer horário do dia e à noite, incluindo antes de dormir. Além disso, há consideração sobre a necessidade de administrar os medicamentos com ou sem refeição, e associar ou não a outros medicamentos.

Tornou notório fatores farmacêuticos que podem influenciar no aprazamento como a forma de liberação de medicamentos, especialmente os de liberação imediata e modificada. É importante entender que alguns medicamentos podem ter orientações específicas quanto ao seu uso, tais como agitar antes de usar, não deitar após a administração, seguir a dose prescrita e não esmagar ou dividir o medicamento.

Existem diversos fatores clínicos que podem interferir no aprazamento, sendo dois deles a função renal e hepática. Quando a função renal está alterada, seja de forma aguda ou crônica, o aprazamento pode ser afetado. A função hepática também pode interferir no aprazamento, especialmente nos casos de infecções, consumo de álcool e toxicidade de medicamentos.

Fatores sociais que podem interferir no aprazamento foram identificados por meio de diversos aspectos como a adesão ao tratamento, problemas cognitivos, a saúde mental do indivíduo, falta de apoio social, questões relacionadas ao trabalho, problemas financeiros, níveis de estresse e até a alfabetização do indivíduo, ou seja, seu nível de escolaridade.

Ao final foi sugerido um algoritmo para a construção dos aprazamentos dos medicamentos com os seguintes passos: conseguir a lista completa de medicamentos, avaliação individual de cada medicamento, avaliação geral dos medicamentos, avaliar a comodidade do paciente e por último obter a proposta de aprazamento.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-MAMUN, M. A. *et al.* Evaluating the Medication Regimen Complexity Score as a Predictor of Clinical Outcomes in the Critically Ill. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 11, n. 16, p. 1–17, 2022.

ALQAHTANI, M. S. *et al.* Advances in Oral Drug Delivery. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 12, p. 62, 2021.

ALVES-CONCEIÇÃO, V. *et al.* Medication Regimen Complexity Measured by MRCI: A Systematic Review to Identify Health Outcomes. **Annals of Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 52, n. 11, p. 1117–1134, 2018.

AYELE, A. A. *et al.* Medication regimen complexity and its impact on medication adherence and glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in an Ethiopian general hospital. **BMJ Open Diabetes Research and Care**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 1–11, 2019.

BLENKINSOPP, A.; BOND, C.; RAYNOR, D. K. Medication reviews. **British journal of clinical pharmacology**, v. 74, n. 4, p. 573-580, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. **Vigitel Brasil 2021**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília, 2022. 131 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. **Vigitel Brasil 2019**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília, 2020. 139 p.

BEZERRA, A.L.Q. O contexto da educação continuada em enfermagem. São Paulo: Lemar e Martinari, 2003.

CHEN, E. Y. H. *et al.* Development and validation of the medication regimen simplification guide for residential aged Care (MRS GRACE). **Clinical Interventions in Aging**, [s. l.], v. 13, p. 975–986, 2018.

CHRISTENSEN, L. D. *et al.* Use of prescription drugs in the older adult population—a nationwide pharmacoepidemiological study. **European Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 75, n. 8, p. 1125–1133, 2019.

CLINICAL INFO; HIV INFO. GLOSSARY of HIV/AIDS-Related Terms: Offering information on HIV/AIDS treatment, prevention, and research. [s. l.], v. 9th edition, p. 1–202, 2021.

COLINO, C. I. *et al.* **Basic Pharmacokinetic Concepts and Some Clinical Applications**. London: IntechOpen, 2015.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). **Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade**: contextualização e arcabouço conceitual. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2016. 200 p.

DAVIES, L. E. *et al.* Adverse Outcomes of Polypharmacy in Older People: Systematic Review of Reviews. **Journal of the American Medical Directors Association**, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 181–187, 2020.

DAVIES, L. E. *et al.* Is polypharmacy associated with mortality in the very old: Findings from the Newcastle 85+ Study. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 88, n. 6, p. 2988–2995, 2022.

DEFERME, S.; AUGUSTIJNS, P. The effect of food components on the absorption of P-gp substrates: a review. **The Journal of pharmacy and pharmacology**, [s. l.], v. 55, n. 2, p. 153–162, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12631407/>. Acesso em: 24 jun. 2023.

DUERDEN, M.; PAYNE, R.; AVERY, T. **Polypharmacy and medicines optimisation: Making it safe and sound** The King's Fund, 2013. Disponível em: http://www.kingsfund.org.uk/sites/files/kf/field/field_publication_file/polypharmacy-and-medicines-optimisation-kingsfund-nov13.pdf. Acesso em: 12 dez. 2022.

ESHER, A.; COUTINHO, T. Rational use of medicines, pharmaceuticalization and uses of methylphenidate. **Ciência e Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 22, n. 8, p. 2571–2580, 2017.

OLIVEIRA, M. C.; LUCENA, A. D. F.; ECHER, I. C. Sequelas Neurológicas: Elaboração De Um Manual De Orientação Para O Cuidado Em Saúde. **Revista de enfermagem UFPE online**, [s. l.], v. 8, n. 6, p. 1597–1603, 2014.

FARRELL, B.; FRENCH MERKLEY, V.; INGAR, N. Reducing pill burden and helping with medication awareness to improve adherence. **Canadian Pharmacists Journal**, [s. l.], v. 146, n. 5, p. 262–269, 2013.

FERREIRA, E. I. *et al.* **Fundamentos de Química Farmacêutica Medicinal**. São Paulo: Manole, 2022.

FRANZ, C. C. *et al.* Dose adjustment in patients with liver cirrhosis: Impact on adverse drug reactions and hospitalizations. **European Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 69, n. 8, p. 1565–1573, 2013.

FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia clínica e terapêutica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

FERREIRA, K. *et al.* Educação permanente nos serviços de saúde REVISÃO | REVIEW. **Escola Anna Nery**, [s. l.], v. 21, n. 4, p. 20160317, 2017.

FONSECA, L. M. M. *et al.* Tecnologia educacional em saúde: contribuições para a enfermagem pediátrica e neonatal. **Escola Anna Nery**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 190–196, 2011.

GABARDI, S.; TULLIUS, S. G.; KRENZIENC, F. Understanding alterations in drug handling with aging: A focus on the pharmacokinetics of maintenance immunosuppressants in the elderly. **Current Opinion in Organ Transplantation**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 424–430, 2015.

GALATO, D.; SIMÕES, I. G.; SOARES, L. S. S.. Avaliação do Índice de Complexidade da Farmacoterapia em Pacientes de um Ambulatório de Transplante Renal. **Brazilian Journal of Transplantation**, Brasília, v. 25, n. 2, p. 1–8, 2022.

GAST, A.; MATHES, T. Medication adherence influencing factors - An (updated) overview of systematic reviews. **Systematic Reviews**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 1–17, 2019.

GEORGE, J. *et al.* Development and Validation of the Medication Regimen Complexity

Index. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 38, n. 9, p. 1369–1376, 2004.

GUTHRIE, B. *et al.* The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. **BMC Medicine**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 1-10, 2015.

GOVERNMENT OF WESTERN AUSTRALIA DEPARTMENT OF HEALTH. Guiding Principles for Timely Administration of Medications. [s. l.], 2020.

HAIDER, S. I. *et al.* Prevalence and factors associated with polypharmacy in Victorian adults with intellectual disability. **Research in Developmental Disabilities**, [s. l.], v. 35, n. 11, p. 3071–3080, 2014.

HELLEMANS, L. *et al.* Polypharmacy and excessive polypharmacy in community-dwelling middle aged and aged adults between 2011 and 2015. **International Journal of Clinical Practice**, v. 75, n. 4, 2021.

HUGHES, L.D.; MCMURDO, M. E. T.; GUTHRIE, B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. **Age and Ageing**, v. 42, n. 1, p. 62–69, 2013.

ISMP. Administração de medicamentos no horário adequado. **ISMP Brasil**, [s. l.], v. 6, n. 2, p. 1–6, 2017. Disponível em: www.ismp-brasil.org.

JOKANOVIC, N. *et al.* Prevalence and Factors Associated With Polypharmacy in Long-Term Care Facilities: A Systematic Review. **Journal of the American Medical Directors Association**, [s. l.], v. 16, n. 6, p. 535.e1-535.e12, 2015.

KWAK, M. J. *et al.* Healthcare Expenditure Associated With Polypharmacy in Older Adults With Cardiovascular Diseases. **American Journal of Cardiology**, v. 169, p. 156–158, 2022.

LALIC, S. *et al.* Polypharmacy and Medication Regimen Complexity as Risk Factors for Hospitalization Among Residents of Long-Term Care Facilities: A Prospective Cohort Study. **Journal of the American Medical Directors Association**, [s. l.], v. 17, n. 11, p. 1067.e1, 2016.

LEBLANC, P. P. *et al.* **Tratado de biofarmácia e farmacocinética**. [S. l.]: Instituto

Piaget, 2000.

LEA-HENRY, T. N. *et al.* Clinical pharmacokinetics in kidney disease: Fundamental principles. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, [s. l.], v. 13, n. 7, p. 1085–1095, 2018.

MAHER, R. L.; HANLON, J.; HAJJAR, E. R. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. **Expert Opinion on Drug Safety**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 57–65, 2014.

MANSKI-NANKERVIS, J. A. *et al.* Prescribing and deprescribing in chronic kidney disease. **Australian Journal of General Practice**, [s. l.], v. 50, n. 4, p. 183–187, 2021.

MASNOON, N. *et al.* What is polypharmacy? A systematic review of definitions. **BMC Geriatrics**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 1–10, 2017.

MCCARTHY, L. M.; VISENTIN, J. D.; ROCHON, P. A. Assessing the Scope and Appropriateness of Prescribing Cascades. **Journal of the American Geriatrics Society**, [s. l.], v. 67, n. 5, p. 1023–1026, 2019.

MOLOKHIA, M.; MAJEED, A. Current and future perspectives on the management of polypharmacy. **BMC Family Practice**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 1–9, 2017.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **NCI thesaurus**, 2022. Disponível em: [https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/pages/concept_details.jsf?dictionary=NCI Thesaurus&version=22.11d&code=C142516&ns=ncit&type=properties&key=null&b=1&n=0&vse=null](https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/pages/concept_details.jsf?dictionary=NCI%20Thesaurus&version=22.11d&code=C142516&ns=ncit&type=properties&key=null&b=1&n=0&vse=null). Acesso em: 12 dez. 2022.

NGUYEN, H. *et al.* Prevalence of multimorbidity in community settings: A systematic review and meta-analysis of observational studies. **Journal of Comorbidity**, [s. l.], v. 9, p. 15, 2019.

ONG, K. Y.; LEE, P. S. S.; LEE, E. S. Patient-centred and not disease-focused: A review of guidelines and multimorbidity. **Singapore Medical Journal**, [s. l.], v. 61, n. 12, p. 584–599, 2020.

PALLESEN, A. V. J. *et al.* Polypharmacy occurrence and the related risk of premature death among older adults in Denmark: A nationwide register-based cohort study. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 1–21, 2022.

PAYNE, R. A. *et al.* Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. **European Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 70, n. 5, p. 575–581, 2014.

PHARMACEUTICAL CARE NETWORK EUROPE. Position Paper on the PCNE definition of Medication Review. p. 1–3, 2016. Disponível em: https://www.pcne.org/upload/files/149_Position_Paper_on_PCNE_Medication_Review_final.pdf

PAULA, A. *et al.* Práticas E Tecnologias Educacionais No Cotidiano De Enfermeiras. **Revista de Enfermagem da Universidade Federal de Pernambuco on-line**, v. 7, n. 11, p. 6329–6335, 2013.

RIECKERT, A. *et al.* Polypharmacy in older patients with chronic diseases: A cross-sectional analysis of factors associated with excessive polypharmacy. **BMC Family Practice**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 1–9, 2018.

RIEDEL, A.; LEOPOLD, C. S. Degradation of omeprazole induced by enteric polymer solutions and aqueous dispersions: HPLC investigations. **Drug development and industrial pharmacy**, [s. l.], v. 31, n. 2, p. 151–160, 2005.

ROCHON, P. A.; GURWITZ, J. H. The prescribing cascade was revisited. **The Lancet**, [s. l.], v. 389, n. 10081, p. 1778–1780, 2017.

SADOSKY, A. *et al.* Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis. **Patient Preference and Adherence**, [s. l.], v. 7, p. 419-434, 2013.

SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ, J. R. *et al.* Polypharmacy in older adults and impact on their quality of life. Literature review. **Revista de Salud Publica**, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 271–277, 2019.

SANTOS, P. T. dos *et al.* Fatores que interferem na adesão ao tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. e29711124861, 2022.

SCHMIDT, L. E.; DALHOFF, K. Food-drug interactions. **Drugs**, [s. l.], v. 62, n. 10, p. 1481–1502, 2002.

SLUGGETT, J. K. *et al.* Simplification of Medications Prescribed to Long-term care Residents (SIMPLER): Study protocol for a cluster randomised controlled trial. **Trials**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 1–9, 2018.

SOMOGYI, A. A. *et al.* Evaluation of the intestinal absorption of erythromycin in man: absolute bioavailability and comparison with enteric coated erythromycin. **Pharmaceutical research**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 149–154, 1995.

SUZUKI, T. *et al.* Number of consulting medical institutions and risk of polypharmacy in community-dwelling older people under a healthcare system with free access: A cross-sectional study in Japan. **BMC Health Services Research**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 1–9, 2020.

THOZER, T. N.; ROWLAND, M. **Essentials of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics**. [S. l.]: Wolters Kluwer, 2016.

VAJA, R.; RANA, M. Drugs and the liver. **Anaesthesia and Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 21, n. 10, p. 517, 2020.

VIOLAN, C. *et al.* Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: A systematic review of observational studies. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 9, n. 7, p. 3–11, 2014.

WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. **Farmacologia Ilustrada**. Porto Alegre: Artmed, 2016.

WILDER, M. E. *et al.* The Impact of Social Determinants of Health on Medication Adherence: a Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of General Internal Medicine**, [s. l.], v. 36, n. 5, p. 1359–1370, 2021.

WILLSON, M.N.; GREER, C.L.; WEEKS, D.L. Medication Regimen Complexity and Hospital Readmission for an Adverse Drug Event. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 48, n. 1, p. 26–32, 2014.

WIMMER, B. C. *et al.* Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. **Journal of the American Geriatrics Society**, [s. l.], v. 65, n. 4, p. 747–753, 2017.

WIMMER, B. C. *et al.* Medication Regimen Complexity and Polypharmacy as Factors Associated With All-Cause Mortality in Older People: A Population-Based Cohort Study. **Annals of Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 50, n. 2, p. 89–95, 2016.

WITTICKE, D. *et al.* Opportunities to reduce medication regimen complexity: A retrospective analysis of patients discharged from a University Hospital in Germany. **Drug Safety**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 31–41, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Health Estimates: Life expectancy and healthy life expectancy**, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-life-expectancy-and-healthy-life-expectancy>. Acesso em: 16 jan. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Promoting Rational Use of Medicines: Core Components**. [S. n.], Geneva, p.1-6, 2002. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67438/WHO_EDM_2002.3.pdf. Acesso em: 12 dez. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The rational use of drugs: report of the conference of experts**. Nairobi 1985 [s. n.], Geneva: WHO, p.1-187, 1987.

ZHANG, W. Y. *et al.* A cross-sectional analysis of prescription and stakeholder surveys following essential medicine reform in Guangdong Province, China. **BMC Health Services Research**, [s. l.], v. 15, n. 98, p. 1–7, 2015.