

Estado da publicação: O preprint foi publicado em um periódico como um artigo
DOI do artigo publicado: <https://doi.org/10.1590/s2237-96222022000200003>

Prevalência e fatores associados à polifarmácia e potenciais interações medicamentosas em adultos na cidade de Manaus: estudo transversal de base populacional, 2019

Gustavo Magno Baldin Tiguman, Tayanny Margarida Menezes Almeida Biase, Marcus Tolentino Silva, Taís Freire Galvão

<https://doi.org/10.1590/S1679-49742022000200003>

Submetido em: 2022-03-09

Postado em: 2022-03-09 (versão 1)
(AAAA-MM-DD)



Como citar este artigo:

Tiguman GMB, Biase TMMA, Silva MT, Galvão TF. Prevalência e fatores associados à polifarmácia e potenciais interações medicamentosas em adultos na cidade de Manaus: estudo transversal de base populacional, 2019. *Epidemiol Serv Saude* [preprint]. 2022 [citado 9 mar 2022]:[28 p.]. Disponível em: [10.1590/S1679-49742022000200003](https://doi.org/10.1590/S1679-49742022000200003)

ARTIGO ORIGINAL

Prevalência e fatores associados à polifarmácia e potenciais interações medicamentosas em adultos na cidade de Manaus: estudo transversal de base populacional, 2019

Prevalence of and factors associated with polypharmacy and potential drug interactions in adults in Manaus city, Brazil: a cross-sectional population-based study, 2019

Prevalencia y factores asociados a la polifarmacia y posibles interacciones farmacológicas en adultos en la ciudad de Manaus, Brasil: estudio transversal poblacional, 2019

Título resumido: *Polifarmácia e potenciais interações medicamentosas em Manaus*

Gustavo Magno Baldin Tiguman¹ – orcid.org/0000-0001-9518-7194

Tayanny Margarida Menezes Almeida Biase¹ – orcid.org/0000-0003-2133-2621

Marcus Tolentino Silva² – orcid.org/0000-0002-7186-9075

Taís Freire Galvão¹ – orcid.org/0000-0003-2072-4834

¹Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Campinas, SP, Brasil

²Universidade de Sorocaba, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Sorocaba, SP, Brasil

Correspondência: Gustavo Magno Baldin Tiguman | gustavo.tiguman@gmail.com

Recebido em 26/08/2021 | **Aprovado em** 20/02/2022

Editora associada: Bruno Pereira Nunes- orcid.org/0000-0002-4496-4122

RESUMO

Objetivo: Analisar a prevalência e fatores associados à polifarmácia e a presença de potenciais interações medicamentosas em Manaus, estado do Amazonas, Brasil, em 2019.

Métodos: Estudo transversal de base populacional, com adultos na idade ≥ 18 anos. Entre pessoas em polifarmácia (≥ 5 medicamentos), pesquisou-se a presença de interações medicamentosas na base Micromedex. Razões de prevalências (RP) foram calculadas por

regressão de Poisson com variância robusta, seguindo análise hierárquica e considerando o delineamento amostral complexo. **Resultados:** Dos 2.321 participantes, 2,8% (IC_{95%} 2,1;3,6) estavam em polifarmácia e destes, 74,0% apresentaram interações, sendo mais frequentes quatro ou mais interações por pessoa (40,4%) e gravidade alta (59,5%). Polifarmácia foi maior entre idosos (RP=3,24 – IC_{95%} 1,25;8,42), saúde ruim (RP=2,54 – IC_{95%} 1,14;5,67), hospitalização prévia (RP=1,90 – IC_{95%} 1,09;3,32) e multimorbidade (RP=3,20 – IC_{95%} 1,53;6,67). **Conclusão:** A polifarmácia foi mais frequente entre idosos e pessoas com problemas de saúde, que tiveram mais interações medicamentosas.

Palavras-chave: Polimedicação; Interações Medicamentosas; Farmacoepidemiologia; Uso de Medicamentos; Inquéritos Epidemiológicos; Prevalência.

ABSTRACT

Objective: To assess the prevalence and factors associated with polypharmacy and the presence of potential drug interactions among these individuals in Manaus, estado do Amazonas, Brazil, in 2019. **Methods:** Cross-sectional population-based study conducted with adults aged ≥ 18 years. Among people on polypharmacy (≥ 5 medicines), the presence of drug interactions was investigated in the icromedex database. Prevalence ratios (PR) were calculated by Poisson regression with robust variance, following hierarchical analysis and considering the complex sample design. **Results:** Out of the 2,321 participants were included, 2.8% (95%CI 2.1;3.6) were on polypharmacy, of which 74.0% presented drug interactions, with four or more interactions per person (40.4%) and high severity (59.5%) being the most frequent. Polypharmacy was higher among the elderly (PR=3.24 – 95%CI 1.25;8.42), poor health (PR=2.54 – 95%CI 1.14;5.67), previous hospitalization (PR=1.90 – 95%CI 1.09;3.32) and multimorbidity (PR=3.20 –

95%CI 1.53;6.67). **Conclusion:** Polypharmacy was more frequent among the elderly and people with health problems, who potentially had more drug interactions.

Keywords: Polypharmacy; Drug Interactions; Pharmacoepidemiology; Drug Utilization; Health Surveys; Prevalence.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la prevalencia y factores asociados a polifarmacia y la presencia de posibles interacciones farmacológicas en Manaus, estado do Amazonas, Brasil, en 2019.

Métodos: Estudio poblacional transversal realizado con adultos con edad ≥ 18 años. Entre personas en polifarmacia (≥ 5 medicamentos), se investigó la presencia de interacciones farmacológicas en Micromedex. Razones de prevalencia (RP) se calcularon mediante regresión de Poisson con varianza robusta, siguiendo análisis jerárquico y considerando el diseño de muestra complejo. **Resultados:** De los 2.321 participantes, 2,8% (IC_{95%} 2,1;3,6) se encontraban en polifarmacia, de los cuales 74,0% presentaban interacciones, siendo más frecuentes cuatro o más interacciones por persona (40,4%) y de alta gravedad (59,5%). Polifarmacia fue mayor entre los ancianos (RP=3,24 – IC_{95%} 1,25;8,42), mala salud (RP=2,54 – IC_{95%} 1,14;5,67), hospitalización previa (RP=1,90 – IC_{95%} 1,09;3,32) y multimorbilidad (RP=3,20 – IC_{95%} 1,53;6,67). **Conclusión:** Polifarmacia fue más frecuente entre los ancianos y personas con problemas de salud, que potencialmente tenían más interacciones farmacológicas.

Palabras-clave: Polifarmacia; Interacciones Farmacológicas; Farmacoepidemiología; Utilización de Medicamentos; Encuestas Epidemiológicas; Prevalencia.

INTRODUÇÃO

O uso simultâneo de múltiplos medicamentos tem crescido no mundo, principalmente entre os idosos, possivelmente devido ao aumento da expectativa de vida e da frequência de multimorbidade na população.¹ A maior disponibilidade de opções terapêuticas e as recomendações do uso de mais de um medicamento, por diretrizes de prática clínica, para a prevenção e tratamento de doenças, também podem contribuir para esse fenômeno.¹

A polifarmácia é comumente definida como o uso concomitante de cinco ou mais medicamentos.² Embora a prescrição da combinação de medicamentos para pessoas com múltiplos problemas de saúde objetive a melhora de sua saúde, a polifarmácia pode ocasionar interações medicamentosas e reações adversas, e afetá-la gravemente.³ A estimativa de prevalência global de reações adversas a medicamentos na Atenção Primária à Saúde (APS) é de 8%, e está associada à maior quantidade de medicamentos utilizados simultaneamente.⁴ O agravamento do quadro clínico decorrente da polifarmácia raramente é atribuído à terapia em si, e sim às condições clínicas do indivíduo sob tratamento, dificultando a identificação dos problemas e suas causas e, conseqüentemente, a recuperação de sua saúde.³

A polifarmácia está associada a maiores riscos de quedas, fragilidade, hospitalização e mortes, contribuindo para a expansão dos gastos em saúde.^{1,5} O uso concomitante de múltiplos medicamentos aumenta a complexidade das terapias, dificultando o gerenciamento dos medicamentos pela pessoa em tratamento e sua adesão.⁵ O uso de substâncias como álcool e tabaco, associados à polifarmácia, eleva o risco de interações medicamentosas, causando danos à saúde.⁶

Os estudos sobre polifarmácia concentram-se principalmente em populações específicas, como idosos e usuários de serviços de saúde.⁷ Evidências sobre a prevalência

de polifarmácia na população adulta geral ainda são escassas, particularmente em contextos de maior vulnerabilidade social, como a Amazônia brasileira. A avaliação de potenciais interações medicamentosas em indivíduos em polifarmácia pode contribuir para identificar riscos associados à combinação de terapias em nível populacional.⁸

Este estudo teve como objetivo analisar a prevalência e os fatores associados à polifarmácia em adultos residentes em Manaus, Amazonas, no ano de 2019, e avaliar a frequência de potenciais interações medicamentosas entre pessoas em polifarmácia.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal de base populacional, realizado com adultos, ≥ 18 anos, residentes em Manaus no período de abril a junho de 2019. Este estudo é parte de um inquérito maior, com objetivo de investigar o uso de serviços e insumos de saúde na região.⁹

Manaus, capital do estado do Amazonas, está localizada na região Norte do Brasil e tinha 2.106.322 habitantes em 2018, o que representava mais da metade da população do estado.¹⁰

Os participantes do estudo foram selecionados por amostragem probabilística, realizada em três estágios: censitário (aleatório), domiciliar (sistemático) e individual (aleatório), estratificados por sexo e idade.⁹ O tamanho da amostra foi calculado em 2.300 pessoas, com base na prevalência de uso de serviços de saúde na região (desfecho primário do inquérito principal) de 20%,¹¹ nível de confiança de 95%, precisão absoluta de 2% e estimativa populacional de 2.106.322 hab.¹⁰

Entrevistadores foram treinados para coletar dados por meio de entrevistas presenciais, realizadas nas residências dos participantes. Questionários estruturados foram pré-configurados no *software* SurveyToGo (Dooblo Ltd, Israel) e registrados em

dispositivos eletrônicos (Intel TabPhone 710 Pro). As respostas foram transferidas automaticamente, para o banco de dados do estudo, via internet, e armazenadas em nuvem.

O desfecho primário foi a prevalência de polifarmácia, definida como o uso concomitante de cinco ou mais medicamentos.

A informação sobre uso de medicamentos foi obtida com a proposição da seguinte pergunta: “*Nos últimos 15 dias (ou duas semanas), você tomou algum medicamento?*”. Caso a resposta fosse ‘Sim’, os nomes dos medicamentos eram registrados conforme informado pelo entrevistado. Após a coleta de dados, utilizou-se o sistema de classificação Anatomical Therapeutic Chemical (ATC), da Organização Mundial da Saúde (OMS),¹² para classificar cada medicamento por seu código ATC completo (todos os níveis). Medicamentos cujos nomes não estivessem disponíveis ou estivessem indecifráveis foram categorizados como ‘não codificado’.

Os desfechos secundários incluíram a frequência de potenciais interações medicamentosas e interações medicamento-álcool e medicamento-tabaco, entre aqueles que relataram polifarmácia. A presença de potenciais interações medicamentosas foi investigada pela pesquisa na base de dados Micromedex, que apresenta informações sobre medicamentos, incluindo interações medicamentosas baseadas em evidências científicas.¹³ Os medicamentos relatados por cada participante foram inseridos nessa base e, se positivos para interações medicamentosas, estas foram compiladas de acordo com a classificação da base para o nível de gravidade: contraindicada (o uso concomitante dos medicamentos é contraindicado); gravidade alta (potencialmente fatal ou requer intervenção médica); gravidade moderada (pode resultar no agravamento do caso ou requer uma mudança na farmacoterapia); ou gravidade baixa (efeitos clínicos limitados). A qualidade da informação foi categorizada da seguinte forma: excelente (com base em

estudos controlados); boa (há uma falta de estudos bem controlados); ou regular (considerações farmacológicas levam a suspeita de interação).¹³

Em caso de resposta positiva para dependência de álcool ou tabaco entre indivíduos em polifarmácia, potenciais interações entre medicamentos-álcool e medicamentos-tabaco foram pesquisadas na base de dados do Micromedex, sendo classificadas de acordo com seu nível de gravidade (contraindicada; alta; moderada; baixa) e qualidade da informação disponível (excelente; boa; regular).¹³

As variáveis independentes incluíram:

- a) sexo (masculino; feminino);
- b) faixa etária (em anos: 18 a 24; 25 a 34; 35 a 44; 45 a 59; 60 e mais);
- c) classificação econômica, baseada na escolaridade do chefe da família, disponibilidade de itens de conforto e urbanização do entorno do domicílio¹⁴ (A/B, C ou D/E, em que A se refere aos mais ricos e E aos mais pobres);
- d) escolaridade (ensino superior completo ou mais; ensino médio completo; ensino fundamental completo; menor que o ensino fundamental);
- e) estado conjugal (sem companheiro; com companheiro);
- f) plano de saúde (não; sim);
- g) percepção autorreferida do estado de saúde (bom; regular; ruim);
- h) consulta médica nos últimos 12 meses (não; sim);
- i) internação hospitalar nos últimos 12 meses (não; sim);
- j) número de doenças crônicas autorreferidas (0; 1; ≥ 2);
- k) dependência de tabaco, a partir da versão brasileira validada do Heaviness of Smoking Index, adotando-se o ponto de corte ≥ 2 ¹⁵ (não; sim); e
- l) consumo perigoso de álcool, medido pela versão brasileira validada do Fast Alcohol Screening Test, com ponto de corte ≥ 3 (não; sim).¹⁶

Opcionalmente, os medicamentos informados foram confirmados por meio do registro fotográfico da prescrição médica ou embalagem dos medicamentos, se disponíveis no domicílio. Um estudo-piloto foi realizado com 150 participantes, para avaliar sua compreensão do questionário; eles foram incluídos na amostra do estudo final, não tendo sido detectadas necessidades de correção. Vinte por cento das entrevistas foram auditadas por telefone, para conformação da validade dos dados. As entrevistas foram gravadas em áudio e georreferenciadas pelo dispositivo eletrônico utilizado para a coleta de dados.

Estatística descritiva foi utilizada para calcular as frequências absolutas e relativas de polifarmácia na população adulta e idosa, com intervalos de confiança de 95% (IC_{95%}), e caracterizar potenciais interações medicamentosas nos participantes em polifarmácia. As diferenças entre as categorias das variáveis foram analisadas pelo teste qui-quadrado de Pearson. Os medicamentos mais consumidos entre os participantes em polifarmácia foram descritos de acordo com sua classificação ATC.

As razões de prevalências (RP) e IC_{95%} de polifarmácia pelas variáveis independentes foram estimadas por regressão de Poisson com variância robusta. Construiu-se um modelo hierárquico da polifarmácia, em que as variáveis independentes foram organizadas em níveis proximais e distais, para evitar a subestimação dos efeitos das variáveis distais.¹⁷ O primeiro nível (variáveis demográficas) incluiu as variáveis ‘sexo’ e ‘faixa etária’; o segundo (variáveis socioeconômicas) incluiu as variáveis ‘classificação econômica’, ‘escolaridade’, ‘estado civil’ e ‘plano de saúde’; e o terceiro nível (variáveis clínicas), ‘estado de saúde’, ‘consulta médica’, ‘internação hospitalar’, ‘número de doenças crônicas’, ‘dependência de tabaco’ e ‘consumo perigoso de álcool’.

As variáveis associadas à polifarmácia, com nível de significância de $p < 0,20$ em seu nível hierárquico, foram incluídas nos níveis hierárquicos seguintes. Assim, as

variáveis foram ajustadas pelas covariáveis pertencentes ao mesmo nível original e pelas variáveis significativas de níveis anteriores. Associações com $p < 0,05$ na análise ajustada foram consideradas estatisticamente significativas. O teste de Wald foi utilizado para avaliar a significância de variáveis com múltiplas categorias. Para as análises, utilizou-se o *software* Stata 14.2, considerando-se o desenho amostral complexo (comando *svy*).

O projeto do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Amazonas, mediante o Parecer nº 3.102.942, emitido em 28 de dezembro de 2018 (Certificado de Apreciação de Apreciação Ética [CAAE] nº 04728918.0.0000.5020). Todos os participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da realização das entrevistas.

RESULTADOS

Dos 3.246 domicílios com adultos selecionados e convidados a participar da pesquisa, 80 não possuíam indivíduos elegíveis e 845 recusaram participação. Ao todo, foram incluídos no estudo 2.321 indivíduos (Figura 1), dos quais 251 (6,7%) tinham idade ≥ 60 anos. A maioria dos participantes não tinha companheiro (62,9%), não possuía plano de saúde (85,5%), relatou bom estado de saúde (67,2%), consultou médico no último ano (73,9%), não havia sido hospitalizada nos últimos 12 meses (89,1%) e possuía doenças crônicas (57,1%) (Tabela 1).

A prevalência de polifarmácia na população estudada foi de 2,8% (IC_{95%} 2,1;3,6%), mais elevada no sexo feminino (3,6%) do que no masculino (2,1%; $p=0,010$), nos idosos (9,0%) em relação aos mais jovens (2,7%; $p < 0,001$), e naqueles com menor escolaridade (4,6%) em comparação aos com ensino superior completo ou mais (3,5%; $p=0,003$). A prevalência de polifarmácia foi maior entre as pessoas que relataram estado de saúde ruim (8,7%) em relação àqueles com estado de saúde bom (1,5%; $p < 0,001$),

indivíduos que consultaram o médico nos últimos 12 meses (3,6%) comparados aos que não se consultaram (0,6%; $p < 0,001$), que estiveram hospitalizados anteriormente (6,0%) em relação aos que não estiveram (2,5%; $p < 0,001$), e pessoas com multimorbidade (7,3%) comparadas àquelas que reportaram não apresentar duas ou mais doenças crônicas (1,1%; $p < 0,001$) (Tabela 1).

A prevalência de polifarmácia na população de idosos foi de 8,9% (IC_{95%} 2,8;15,1%), mais frequente em pessoas com estado de saúde ruim (19,3%) em relação àquelas com estado de saúde bom (6,9%; $p = 0,012$), e com ≥ 2 doenças crônicas (14,8%) comparados aos que não apresentavam doenças crônicas (0,0%; $p = 0,004$). Entre os participantes que usaram pelo menos um medicamento ($n = 1.276$), a prevalência de polifarmácia foi de 5,3% (IC_{95%} 3,9;6,8) entre todos os participantes adultos e de 12,2% (IC_{95%} 4,0;20,4) entre idosos (Tabela 1).

No total, foi reportado o uso de 442 medicamentos pela população de estudo que se encontrava em polifarmácia (Tabela 2). Losartana (27/442; 6,1%), dipirona (24/442; 5,4%), ácido acetilsalicílico (20/442; 4,5%), sinvastatina (18/442; 4,1%), ibuprofeno (15/442; 3,4%) e metformina (15/442; 3,4%) foram os medicamentos mais usados.

Potenciais interações medicamentosas foram observadas em 57 dos 77 participantes em polifarmácia (74,0%). Das 131 interações potenciais identificadas, a maioria representou quatro ou mais interações por pessoa (40,4%), de gravidade alta (59,5%) e qualidade da informação regular (51,9%). Sete potenciais interações medicamento-álcool e duas interações medicamento-tabaco foram identificadas entre os participantes em polifarmácia. Das interações medicamento-álcool, cinco foram de gravidade alta e com boa qualidade da informação, e duas de gravidade moderada e com qualidade da informação regular. As duas interações medicamento-tabaco identificadas foram de gravidade alta e qualidade da informação regular (Tabela 3).

As análises *post-hoc* indicaram que o poder estatístico da amostra foi >99%. Seguindo o modelo hierárquico, foram incluídas as seguintes variáveis para ajustes em seus níveis originais e nos posteriores ($p < 0,20$): gênero e faixa etária (nível 1 – variáveis demográficas); classificação econômica e estado civil (nível 2 – variáveis socioeconômicas); estado de saúde, consulta médica e admissões hospitalares nos últimos 12 meses, e número de doenças crônicas (nível 3 – variáveis clínicas). A análise ajustada indicou que a polifarmácia foi maior entre idosos (RP=3,24 – IC_{95%} 1,25;8,42), pessoas com estado de saúde ruim (RP=2,54 – IC_{95%} 1,14;5,67), indivíduos que já haviam se hospitalizado (RP=1,90 – IC_{95%} 1,09;3,32) e naqueles com multimorbidade (RP=3,20 – IC_{95%} 1,53;6,67) (Tabela 4).

DISCUSSÃO

A polifarmácia em Manaus atingiu 3% dos adultos e essa prevalência foi três vezes maior na população idosa. A maioria dos medicamentos utilizados por indivíduos em polifarmácia foram anti-hipertensivos, anti-inflamatórios não esteroidais e hipoglicemiantes. Quase três quartos das pessoas em polifarmácia apresentaram potenciais interações medicamentosas, em sua maioria de gravidade alta e com qualidade da informação regular. A análise do modelo hierárquico indicou que a polifarmácia foi maior entre idosos, pessoas com estado de saúde ruim, indivíduos que foram previamente hospitalizados e aqueles com multimorbidade.

Viés recordatório pode ter influenciado os resultados, uma vez que os participantes podem ter esquecido de relatar alguns dos medicamentos, potencialmente subestimando a prevalência de polifarmácia. Buscou-se minimizar esse efeito pela confirmação de prescrições médicas ou embalagens de medicamentos, quando disponíveis. As interações medicamentosas investigadas neste estudo foram teóricas e

não foram confirmadas clinicamente; algumas dessas interações podem ter resultado em efeitos clínicos pouco relevantes para os participantes.¹⁸ O método de amostragem probabilística em três estágios, adotado neste estudo, aumentou a representatividade da amostra; porém, viés de seleção pode ter ocorrido, pois indivíduos em polifarmácia com condições de saúde graves poderiam não estar em seus domicílios devido a seus problemas de saúde.

A prevalência em adultos relatada neste estudo foi inferior à encontrada no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (12%), que incluiu 14.523 servidores públicos de instituições de ensino superior e/ou pesquisa localizadas nas regiões Nordeste, Sul e Sudeste do Brasil.¹⁹ A polifarmácia foi identificada em 9% dos usuários de medicamentos brasileiros, sendo que a menor prevalência correspondeu à região Norte, de acordo com a Pesquisa Nacional de Acesso, Uso e Promoção do Uso Racional de Medicamentos 2014-2015 (PNAUM), conduzida com uma subamostra de 8.803 adultos cadastrados na Atenção Primária à Saúde.²⁰ Além das discrepâncias nas representatividades e entre os contextos dos estudos, dificuldades no uso e acesso a serviços de saúde e medicamentos na região Norte podem explicar essas diferenças, especialmente entre indivíduos socialmente desfavorecidos e vulneráveis.^{21,22} Regiões financeiramente mais privilegiadas tendem a oferecer maior acesso a serviços de saúde, incluindo medicamentos, o que resulta em um possível aumento no número de prescrições.¹⁹

A prevalência de polifarmácia foi três vezes maior entre os idosos, na comparação com os adultos mais jovens. A polifarmácia é um grande desafio para o envelhecimento da população: sua prevalência pode chegar a 90%, a depender das definições de polifarmácia utilizadas e da variabilidade entre regiões geográficas.¹ Profissionais da equipe multidisciplinar, como os farmacêuticos, têm papel importante no monitoramento e melhoria do uso e gerenciamento de medicamentos entre populações idosas, otimizando

a farmacoterapia e reduzindo a polifarmácia desnecessária.²³ A conciliação medicamentosa, processo de identificação precisa da lista de medicamentos usados pelo paciente e sua comparação com a admissão, transferência e alta, constitui uma estratégia efetiva para o gerenciamento da polifarmácia.³ A desprescrição é outra intervenção segura, viável e bem tolerada, muitas vezes conduzida por farmacêuticos, e pode resultar em benefícios clínicos importantes para indivíduos mais velhos em polifarmácia, incluindo reduções em medicamentos potencialmente inadequados e no número total de medicamentos utilizados por pessoa.²⁴ Plataformas como o Deprescribing.org (<https://deprescribing.org>) podem servir como importantes ferramentas de apoio à desprescrição, ao reunir publicações científicas, algoritmos baseados em evidências, reportes de casos, guias e panfletos relacionados ao tema.

A maioria dos medicamentos consumidos por indivíduos em polifarmácia destinou-se ao tratamento de doenças crônicas, embora tenha-se revelado frequente uso de anti-inflamatórios não esteroidais. Estes achados são semelhantes aos relatados para a população brasileira em polifarmácia, em que medicamentos como sinvastatina, losartana, omeprazol, ácido acetilsalicílico e metformina estão entre os mais usados.²⁰ Outro estudo, realizado com 10.528 adultos dos Estados Unidos que relataram ter condições crônicas, constatou que indivíduos com doenças cardiometabólicas (hipertensão, diabetes *mellitus* ou doenças cardíacas) se encontravam particularmente sob maior risco de polifarmácia, indicando a necessidade de maior monitoramento para potenciais interações medicamentosas nesse grupo.²⁵

Quase três quartos dos participantes em polifarmácia apresentaram potenciais interações medicamentosas, sendo mais da metade delas de gravidade alta. Apesar de não confirmadas clinicamente, as potenciais interações medicamentosas graves podem requerer intervenção médica, ou ainda serem fatais.¹³ Um estudo de base populacional

anterior, conduzido com 2.143 idosos residentes na região metropolitana de São Paulo, no ano 2000, constatou que 34% dos indivíduos em polifarmácia (então definida como o uso de ≥ 6 medicamentos) apresentavam potenciais interações medicamentosas, a maioria delas de gravidade moderada (70%), apoiadas por evidências de boa qualidade (65%).²⁶ O elevado número de interações medicamentosas de alta gravidade entre indivíduos em polifarmácia na capital Manaus indica a potencial necessidade de fortalecimento da assistência farmacêutica e da promoção do uso racional de medicamentos na região.

A polifarmácia foi maior entre os participantes com estado de saúde ruim, naqueles com internações hospitalares anteriores, e os que apresentaram condição de multimorbidade. Análise de 9.019 idosos da população geral participantes da PNAUM observou maior polifarmácia em pessoas com estado de saúde ruim, hospitalizações no ano anterior e presença de doenças crônicas (principalmente diabetes *mellitus* e doenças cardíacas).²⁷ O Estudo Longitudinal da Saúde dos Idosos Brasileiros, realizado com 9.412 idosos do país, entre 2015 e 2016, indicou que a polifarmácia foi associada à multimorbidade e à autoavaliação da saúde ruim, bem como à maior utilização de serviços de saúde.²⁸ Maior número de problemas de saúde e a necessidade de múltiplos tratamentos podem aumentar o risco de hospitalizações e reduzir a qualidade de vida relacionada à saúde.⁸ Com o aumento da expectativa de vida e multimorbidade associada, os riscos de danos decorrentes da polifarmácia aumentam.¹

Não se observou associação entre polifarmácia e dependência de tabaco e álcool, e poucas interações medicamento-tabaco e medicamento-álcool foram observadas entre os indivíduos em polifarmácia. Similarmente, não houve associação entre tabagismo e polifarmácia em um estudo de base populacional na Inglaterra, com 7.730 participantes na idade de mais de 50 anos, entre 2012 e 2013, embora o mesmo estudo tenha apontado frequência menor de polifarmácia entre etilistas.²⁹ O consumo excessivo de álcool não foi

associado à polifarmácia, enquanto ex-fumantes foram mais propensos à politerapia, segundo um estudo transversal com 1.705 homens idosos residentes em Sydney, Austrália, no período de 2005 a 2007.³⁰ Usuários de tabaco e álcool poderiam ter morrido ou estavam ausentes, devido a doenças, no momento da entrevista, ocasionando viés de sobrevivência à amostra. Outra possível explicação seria a de que os participantes abandonaram a dependência por problemas de saúde, estando essa relação sujeita à causalidade reversa.

Em conclusão, a polifarmácia ocorreu em aproximadamente 3 de cada 100 adultos residentes em Manaus, AM, e foi maior entre idosos, pessoas com estado de saúde ruim, internações hospitalares anteriores e multimorbidade. Quase três quartos dos indivíduos em polifarmácia apresentaram potenciais interações medicamentosas, a maioria de gravidade alta e com qualidade da informação regular. Reduzir a polifarmácia por meio de estratégias que racionalizem o uso de medicamentos, como a conciliação medicamentosa e a desprescrição, potencialmente diminuirá interações medicamentosas e suas consequências, em especial nos grupos mais fragilizados.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Galvão TF e Silva MT contribuíram na concepção do estudo, análise e interpretação dos dados, e revisão da versão final do manuscrito. Tiguman GMB contribuiu na análise e interpretação dos dados, e elaboração do manuscrito. Biase TMMA contribuiu na análise e interpretação dos dados, e revisão da versão final do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final e são responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

FINANCIAMENTO

O presente trabalho foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), agência vinculada ao Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI): Processos nº 404990/2013-4 e nº 448093/2014-6. Galvão TF recebe bolsa de produtividade em pesquisa do CNPq/MCTI: Processo nº 310238/2020-0.

Conflitos de interesse

Os autores declararam não ter conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Khezrian M, McNeil CJ, Murray AD, Myint PK. An overview of prevalence, determinants and health outcomes of polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf.* 2020;11:2042098620933741. doi: [10.1177/2042098620933741](https://doi.org/10.1177/2042098620933741)
2. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):230. doi: [10.1186/s12877-017-0621-2](https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2)
3. Molokhia M, Majeed A. Current and future perspectives on the management of polypharmacy. *BMC Fam Pract.* 2017;18(1):70. doi: [10.1186/s12875-017-0642-0](https://doi.org/10.1186/s12875-017-0642-0)
4. Insani WN, Whittlesea C, Alwafi H, Man KKC, Chapman S, Wei L. Prevalence of adverse drug reactions in the primary care setting: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(5):e0252161. doi: [10.1371/journal.pone.0252161](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252161)
5. Mair A, Wilson M, Dreischulte T. Addressing the Challenge of Polypharmacy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2020;60:661-81. doi: [10.1146/annurev-pharmtox-010919-023508](https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023508)
6. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharm J.* 2014;22(2):83-94. doi: [10.1016/j.jsps.2013.02.003](https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.02.003)
7. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(1):57-65. doi: [10.1517/14740338.2013.827660](https://doi.org/10.1517/14740338.2013.827660)
8. Chang TI, Park H, Kim DW, Jeon EK, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, et al. Polypharmacy, hospitalization, and mortality risk: a nationwide cohort study. *Sci Rep.* 2020;10(1):18964. doi: [10.1038/s41598-020-75888-8](https://doi.org/10.1038/s41598-020-75888-8)

9. Silva MT, Nunes BP, Galvao TF. Use of health services by adults in Manaus, 2019: Protocol of a population-based survey. *Medicine*. 2019;98(21):e15769. doi: [10.1097/MD.00000000000015769](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015769)
10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Manaus: panorama. Brasília: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2018 [citado 2021 05 13]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/am/manaus/panorama>
11. Araujo MEA, Silva MT, Galvao TF, Pereira MG. Prevalence of health services usage and associated factors in the Amazon region of Brazil: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open*. 2017;7(11):e017966. doi: [10.1136/bmjopen-2017-017966](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017966)
12. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodolog. Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2020 [cited 2021 05 13]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
13. Micromedex. Drug Interactions. Greenwood Village: Truven Health Analytics; 2020 [cited 2021 05 13]. Available from: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/4.371.0/WebHelp/MICROMEDEX_2.htm?navitem=headerHelp#Tools/Interactions/Drug_Interactions_search_results.htm
14. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critérios brasileiros de classificação econômica 2018. São Paulo: Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa; 2018 [citado 2021 05 13]. Disponível em: <http://www.abep.org/criterio-brasil>
15. Meneses-Gaya C, Zuardi AW, Azevedo Marques JM, Souza RM, Loureiro SR, Crippa JAS. Psychometric qualities of the Brazilian versions of the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence and the Heaviness of Smoking Index. *Nicotine Tob Res*. 2009;11(10):1160-5. doi: [10.1093/ntr/ntp114](https://doi.org/10.1093/ntr/ntp114)
16. Meneses-Gaya C, Crippa JAS, Zuardi AW, Loureiro SR, Hallak JE, Trzesniak C, et al. The fast alcohol screening test (FAST) is as good as the AUDIT to screen alcohol use disorders. *Subst Use Misuse*. 2010;45(10):1542-57. doi: [10.3109/10826081003682206](https://doi.org/10.3109/10826081003682206)
17. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol*. 1997;26(1):224-7. doi: [10.1093/ije/26.1.224](https://doi.org/10.1093/ije/26.1.224)
18. Das S, Behera SK, Xavier AS, Dharanipragada S, Selvarajan S. Are drug-drug interactions a real clinical concern?. *Perspect Clin Res*. 2019;10(2):62-6. doi: [10.4103/picr.PICR_55_18](https://doi.org/10.4103/picr.PICR_55_18)
19. Silva IR, Gonçalves LG, Chor D, Fonseca MJMD, Mengue SS, Acurcio FA, et al. Polypharmacy, socioeconomic indicators and number of diseases: results from ELSA-Brasil. *Rev Bras Epidemiol*. 2020;23:e200077. doi: [10.1590/1980-549720200077](https://doi.org/10.1590/1980-549720200077)
20. Nascimento RCRM, Álvares J, Guerra Junior AA, Gomes IC, Silveira MR, Costa EA, et al. Polypharmacy: a challenge for the primary health care of the Brazilian Unified Health System. *Rev Saude Publica*. 2017;51(Supl 2):19s. doi: [10.11606/S1518-8787.2017051007136](https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2017051007136)

21. Galvao TF, Tiguman GMB, Caicedo Roa M, Silva MT. Inequity in utilizing health services in the Brazilian Amazon: a population-based survey, 2015. *Int J Health Plann Manage.* 2019; 34(4):e1846-e1853. doi: [10.1002/hpm.2902](https://doi.org/10.1002/hpm.2902)
22. Tiguman GMB, Silva MT, Galvão TF. Consumption and lack of access to medicines and associated factors in the Brazilian Amazon: a cross-sectional study, 2019. *Front Pharmacol.* 2020;11:586559. doi: [10.3389/fphar.2020.586559](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.586559)
23. Beuscart JB, Petit S, Gautier S, Wierre P, Balcaen T, Lefebvre JM, et al. Polypharmacy in older patients: identifying the need for support by a community pharmacist. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):277. doi: [10.1186/s12877-019-1276-y](https://doi.org/10.1186/s12877-019-1276-y)
24. Ibrahim K, Cox NJ, Stevenson JM, Lim S, Fraser SDS, Roberts HC. A systematic review of the evidence for deprescribing interventions among older people living with frailty. *BMC Geriatr.* 2021;21(1):258. doi: [10.1186/s12877-021-02208-8](https://doi.org/10.1186/s12877-021-02208-8)
25. Vyas A, Pan X, Sambamoorthi U. Chronic condition clusters and polypharmacy among adults. *Int J Family Med.* 2012;2012:193168. doi: [10.1155/2012/193168](https://doi.org/10.1155/2012/193168)
26. Silvia-Secoli S, Figueras A, Lebrão ML, Lima FD, Santos JLF. Risk of potential drug-drug interactions among Brazilian elderly: a population-based, cross-sectional study. *Drugs Aging.* 2010;27(9):759-70. doi: [10.2165/11538460-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11538460-000000000-00000)
27. Ramos LR, Tavares NUL, Bertoldi AD, Farias MR, Oliveira MA, Luiza VL, et al. Polypharmacy and polymorbidity in older adults in Brazil: a public health challenge. *Rev Saude Publica.* 2016;50(Supl 2):9s. doi: [10.1590/S1518-8787.2016050006145](https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050006145)
28. Seixas BV, Freitas GR. Polypharmacy among older Brazilians: prevalence, factors associated, and sociodemographic disparities (ELSI-Brazil). *Pharm Pract (Granada).* 2021;19(1):2168. doi: [10.18549/PharmPract.2021.1.2168](https://doi.org/10.18549/PharmPract.2021.1.2168)
29. Slater N, White S, Venables R, Frisher M. Factors associated with polypharmacy in primary care: a cross-sectional analysis of data from The English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *BMJ Open.* 2018;8(3):e020270. doi: [10.1136/bmjopen-2017-020270](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020270)
30. Ilomäki J, Gnjjidic D, Le Couteur DG, Bell JS, Blyth FM, Handelsman DJ, et al. Alcohol consumption and tobacco smoking among community-dwelling older Australian men: the Concord Health and Ageing in Men Project. *Australas J Ageing.* 2014;33(3):185-92. doi: [10.1111/ajag.12048](https://doi.org/10.1111/ajag.12048)

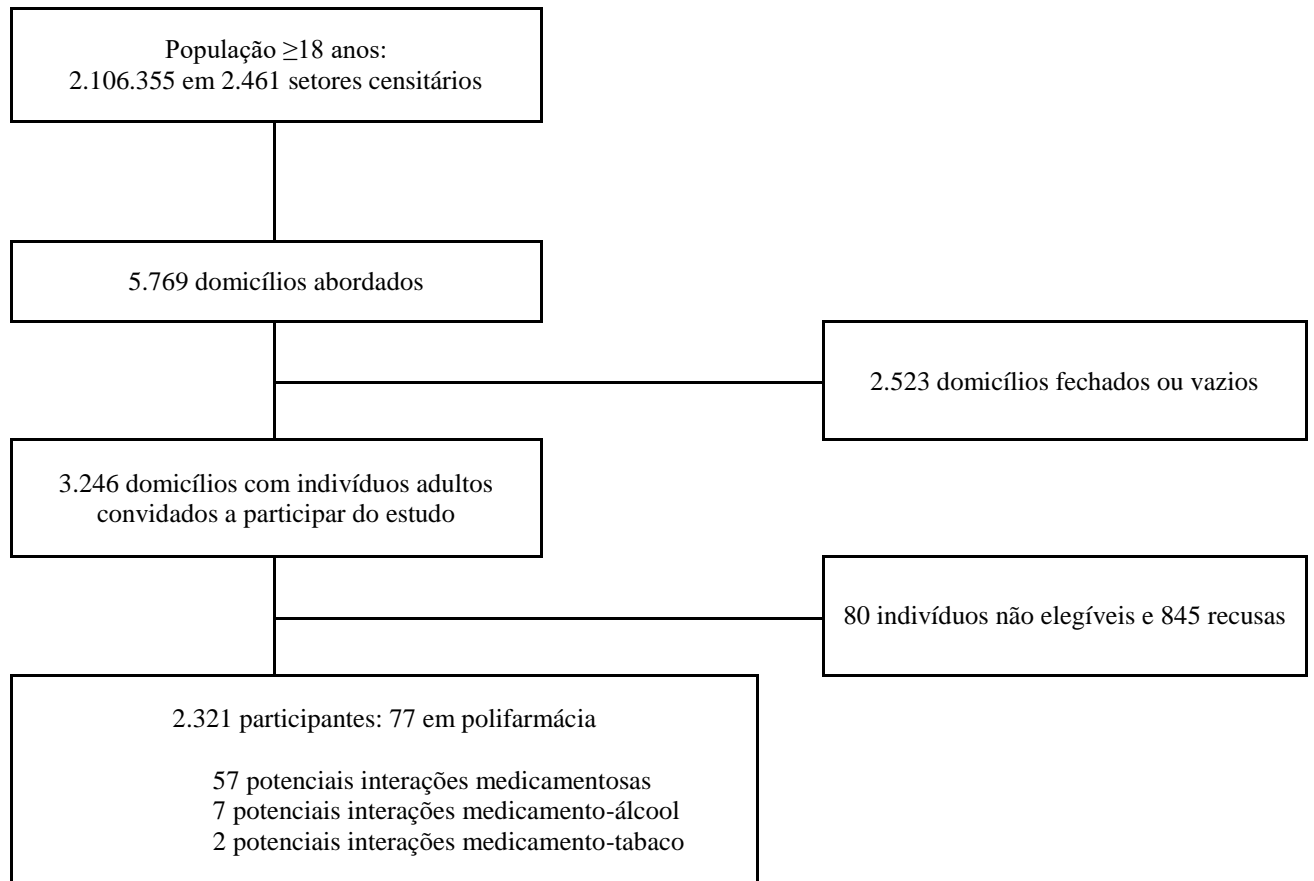


Figura 1 – Processo de recrutamento dos participantes (N=2,321) para o estudo, Manaus, 2019

Tabela 1 – Descrição dos participantes (n=2.321) e prevalência de polifarmácia nas populações adulta (≥18 anos) e idosa (≥60 anos), Manaus, 2019

Variáveis	Adultos (n=2.321)				p-valor ^a	Idosos (n=251)				p-valor ^a
	Total		Polifarmácia			Total		Polifarmácia		
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Sexo					0,010					0,110
Masculino	1.088	51,0	25	2,1		111	49,0	4	9,1	
Feminino	1.233	49,0	52	3,6		140	51,0	12	8,8	
Faixa etária (em anos)					<0,001					–
18-24	405	20,3	12	2,7		–	–	–	–	
25-34	586	31,9	10	1,4		–	–	–	–	
35-44	553	22,2	11	1,6		–	–	–	–	
45-59	526	18,9	28	4,8		–	–	–	–	
≥60	251	6,7	16	9,0		251	100,0	16	8,9	
Classificação econômica					0,256					0,900
A/B	282	13,4	13	4,6		21	7,7	1	3,6	
C	1.244	53,7	35	2,5		132	54,2	8	11,6	
D/E	795	32,9	29	2,6		98	38,1	7	6,3	
Escolaridade					0,003					0,425
Ensino superior completo ou mais	153	6,9	6	3,5		11	4,3	2	25,9	
Ensino médio completo	1.171	52,5	28	2,2		61	27,3	4	12,9	
Ensino fundamental completo	432	20,4	11	2,6		32	12,0	2	5,3	
Menor que o ensino fundamental	565	20,2	32	4,6		147	56,4	8	6,3	
Estado conjugal					0,445					0,127
Sem companheiro	1.423	62,9	44	2,4		169	64,3	8	3,3	
Com companheiro	898	37,1	33	3,6		82	35,7	8	19,1	
Plano de saúde					0,597					0,899
Não	1.978	85,5	64	2,6		217	85,7	14	6,9	
Sim	343	14,5	13	4,1		34	14,3	2	21,2	
Estado de saúde					<0,001					0,012
Bom	1.498	67,2	22	1,5		112	47,4	3	6,9	
Regular	671	26,8	37	5,0		111	41,3	8	8,5	
Ruim	152	6,0	18	8,7		28	11,3	5	19,3	
Consulta médica^b					<0,001					0,148
Não	587	26,1	3	0,6		51	18,7	1	1,4	
Sim	1.734	73,9	74	3,6		200	81,3	15	10,7	
Internação hospitalar^b					<0,001					0,393

Variáveis	Adultos (n=2.321)				p-valor ^a	Idosos (n=251)				p-valor ^a
	Total		Polifarmácia			Total		Polifarmácia		
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Não	2.071	89,1	58	2,5		233	92,2	14	8,3	
Sim	250	10,9	19	6,0		18	7,8	2	16,1	
Número de doenças crônicas					<0,001					0,004
0	921	42,9	9	1,1		43	16,8	0	0,0	
1	682	29,9	11	1,3		55	22,6	0	0,0	
≥2	718	27,2	57	7,3		153	60,6	16	14,8	
Dependência de tabaco					0,828					0,842
Não	2.219	95,5	74	2,9		238	92,8	15	9,4	
Sim	102	4,5	3	2,6		13	7,2	1	3,8	
Consumo perigoso de álcool					0,082					0,265
Não	1.871	79,5	68	2,9		234	92,5	16	9,7	
Sim	450	20,5	9	2,5		17	7,5	0	0,0	
TOTAL	2.321	100,0	77	2,8		251	100,0	16	8,9	

a) Teste qui-quadrado de Pearson; b) Nos 12 meses anteriores.

Tabela 2 – Descrição dos medicamentos mais consumidos (n=442 medicamentos; nível 5 da classificação ATC) e principais grupos farmacológicos (nível 1 da classificação ATC) entre indivíduos adultos em polifarmácia (≥5 medicamentos), Manaus, 2019

Medicamento	Código ATC^a	n	%
Losartana	C09CA01	27	6,1
Dipirona	N02BB02	24	5,4
Ácido acetilsalicílico	N02BA51	20	4,5
Sinvastatina	C10AA01	18	4,1
Ibuprofeno	M01AE01	15	3,4
Metformina	A10BA02	15	3,4
Hidroclorotiazida	C03AA03	11	2,5
Omeprazol	A02BC01	11	2,5
Enalapril	C09AA02	10	2,3
Atenolol	C07AB03	9	2,0
Grupo farmacológico			
Trato alimentar e metabolismo	A	89	20,1
Sangue e órgãos formadores de sangue	B	27	6,1
Sistema cardiovascular	C	118	26,7
Sistema genitourinário e hormônios sexuais	G	5	1,1
Preparações hormonais sistêmicas	H	7	1,6
Anti-infecciosos para uso sistêmico	J	17	3,8
Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	L	2	0,5
Sistema músculo-esquelético	M	44	10,0
Sistema nervoso	N	67	15,2
Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes	P	4	0,9
Sistema respiratório	R	15	3,4
Órgãos sensoriais	S	5	1,1
Fitoterápicos	–	3	0,7
Não codificados	–	39	8,8

a) ATC = classificação Anatomical Therapeutic Chemical

Tabela 3 – Principais características das potenciais interações medicamento-medicamento (n=131), medicamento-álcool (n=7) e medicamento-tabaco (n=2) entre indivíduos adultos em polifarmácia, Manaus, 2019

Variáveis	n	%
Interações medicamento-medicamento		
Número de interações por pessoa		
1	25	19,1
2	20	15,3
3	33	25,2
≥4	53	40,4
Gravidade		
Alta	78	59,5
Moderada	50	38,2
Baixa	1	0,8
Contraindicada	2	1,5
Qualidade da informação		
Regular	68	51,9
Boa	38	29,0
Excelente	25	19,1
Total	131	100,0
Interações medicamento-álcool		
Número de interações por pessoa		
1	3	42,9
2	4	57,1
Gravidade		
Alta	5	71,4
Moderada	2	28,6
Qualidade da informação		
Regular	2	28,6
Boa	5	71,4
Total	7	100,0
Interações medicamento-tabaco		

Variáveis	n	%
Número de interações por pessoa		
2	2	100,0
Gravidade		
Alta	2	100,0
Qualidade da informação		
Regular	2	100,0
Total	2	100,0

Tabela 4 – Razões de prevalências (RP) não ajustadas e ajustadas com intervalos de confiança de 95% (IC_{95%}) de polifarmácia entre adultos (N=2.321), Manaus, 2019

Variáveis	Análise não ajustada		Análise ajustada	
	RP (IC _{95%})	p-valor ^a	RP (IC _{95%})	p-valor ^a
Nível 1 – Demográfico				
Sexo		0,070		0,066
Masculino	1,00		1,00	
Feminino	1,74 (0,96;3,15)		1,73 (0,96;3,10)	
Faixa etária (em anos)		<0,001		<0,001
18-24	1,00		1,00	
25-34	0,52 (0,21;1,32)		0,51 (0,20;1,27)	
35-44	0,59 (0,24;1,46)		0,58 (0,23;1,41)	
45-59	1,80 (0,84;3,86)		1,75 (0,83;3,71)	
≥60	3,35 (1,31;8,59)		3,24 (1,25;8,42)	
Nível 2 – Socioeconômico				
Classificação econômica		0,256		0,150
A/B	1,00		1,00	
C	0,55 (0,26;1,16)		0,49 (0,23;1,05)	
D/E	0,57 (0,27;1,20)		0,44 (0,18;1,07)	
Escolaridade		0,091		0,546 ^b
Ensino superior completo ou mais	1,00		1,00	
Ensino médio completo	0,62 (0,23;1,67)		0,80 (0,30;2,13)	
Ensino fundamental completo	0,72 (0,24;2,20)		1,06 (0,33;3,40)	
Menor que o ensino fundamental	1,31 (0,51;3,38)		1,40 (0,49;3,96)	
Estado conjugal		0,134		0,148
Sem companheiro	1,00		1,00	
Com companheiro	1,51 (0,88;2,60)		1,48 (0,87;2,51)	
Plano de saúde		0,265		0,323 ^b
Não	1,00		1,00	
Sim	1,56 (0,72;3,38)		1,47 (0,68;3,19)	
Nível 3 – Saúde				
Estado de saúde		<0,001		0,076
Bom	1,00		1,00	
Regular	3,47 (1,79;6,69)		1,89 (0,91;3,91)	
Ruim	6,02 (2,88;12,57)		2,54 (1,14;5,67)	

Variáveis	Análise não ajustada		Análise ajustada	
	RP (IC _{95%})	p-valor ^a	RP (IC _{95%})	p-valor ^a
Consulta médica^c		0,030		0,113
Não	1,00		1,00	
Sim	5,86 (1,19;28,86)		3,28 (0,76;14,20)	
Internação hospitalar^c		0,002		0,024
Não	1,00		1,00	
Sim	2,45 (1,39;4,33)		1,90 (1,09;3,32)	
Número de doenças crônicas		<0,001		<0,001
0	1,00		1,00	
1	1,14 (0,43;3,04)		0,91 (0,33;2,47)	
≥2	6,50 (2,90;14,58)		3,20 (1,53;6,67)	
Dependência de tabaco		0,881		0,574
Não	1,00		1,00	
Sim	0,91 (0,25;3,34)		0,66 (0,16;2,79)	
Consumo perigoso de álcool		0,721		0,214
Não	1,00		1,00	
Sim	0,87 (0,40;1,89)		1,60 (0,76;3,38)	

a) Teste de Wald; b) Variáveis removidas do modelo para ajuste das variáveis do nível 3 (p>0,20); c) Nos 12 meses anteriores.

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.